

М

Ежемесячный научно-практический журнал

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Подписные индексы:
по каталогу
агентства
«Роспечать» —
81290,
по каталогу
«Пресса России» —
42963

Телефоны
для справок:
(499) 612-81-07,
(495) 518-14-51

Адрес для писем
и бандеролей:
125315,
Москва, а/я 9

E-mail:
genius-media@mail.ru

4

2008

Читайте в номере:

**Фасхутдинова Г.Г., Куличкин С.С., Матвеева Н.П.,
Гайсина Д.А., Носкова Т.Г., Казанцева А.В., Зайнуллина А.Г.,
Павлов Ф.В., Мартынова Т.Ф., Ручина И.Л., Подлесный Е.В.,
Ноговицына А.Н., Федорова С.А., Хуснутдинова Э.К.**

Анализ полиморфизма генов дофаминергической системы
у больных алкоголизмом,
якутов и чукчей по этнической принадлежности

**Михайленко Д.С., Попов А.М., Курынин Р.В.,
Аляев Ю.Г., Завалишина Л.Э., Залетаев Д.В.**

Анализ молекулярно-генетических нарушений
в генах *VHL*, *RASSF1*, *FHIT* и *TP53*
при светлоклеточном раке почки

Булаев О.А., Спицын В.А., Булаева К.Б.

Популяционный подход к картированию генов комплексных болезней

Ильина Е.Г., Григорий Е.А., Алферова И.П.

Синдром Френка-Неухаузера:
23 новых наблюдения из Беларуси и стран СНГ

**Ильина Е.Г., Кротков О.В., Прокопович А.В.,
Кононов Е.В., Венчикова Н.А.**

Случай пренатальной диагностики синдрома Пфайффера второго типа

Глинкина Ж.И.

Исследование гена *CFTR*
у мужчин с нарушением репродуктивной функции программы BPT

Анализ полиморфизма генов дофаминергической системы у больных алкоголизмом, якутов и чукчей по этнической принадлежности*

Фасхутдинова Г.Г.¹, Куличкин С.С.², Матвеева Н.П.², Гайсина Д.А.¹, Носкова Т.Г.¹, Казанцева А.В.¹, Зайнуллина А.Г.¹, Павлов Ф.В.², Мартынова Т.Ф.³, Ручина И.Л.⁴, Подлесный Е.В.⁵, Ноговицына А.Н.², Федорова С.А.², Хуснутдинова Э.К.¹

- ¹ — Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук
450054 г.Уфа, проспект Октября, 71. Телефон: (3472) 35-60-88, тел./факс: (3472) 35-61-00 E-mail: faskhutdinova@gmail.com
- ² — Якутский научный центр Сибирского отделения Российской академии медицинских наук
677019 г.Якутск, Сергеляхское шоссе, 4. Тел./факс: (4112)32-19-81
- ³ — Республиканский центр психолого-медико-социального сопровождения МО РС (Я)
677008 г.Якутск, ул. Чайковского, 30. Тел./факс: (4112) 36-57-86
- ⁴ — Чукотское автономное окружное отделение Общероссийской общественной организации «Российский Красный Крест».
689000, Чукотский автономный округ, г.Анадырь, ул. Ленина, 59. Тел./факс: (42-722) 2-06-14
- ⁵ — Департамент социальной политики Чукотского автономного округа
689000 г.Анадырь, ул. Беринга, 20. Тел./факс: (42-722) 2-21-88. E-mail: admin 87chao@mail.ru

*Одной из главных систем, отвечающих за формирование зависимости от психоактивных веществ, в том числе и алкоголя, является дофаминергическая система мозга. Гены, кодирующие белки, вовлеченные в регуляцию дофаминергической системы, являются главными генами-кандидатами развития предрасположенности к алкоголизму. Методом полимеразной цепной реакции проведен анализ полиморфных маркеров ряда генов данной системы, а именно гена переносчика дофамина, SLC6A3 (VNTR в 3'-нетранслируемом регионе), гена рецептора D2 дофамина, DRD2 (rs1800497, rs6275), гена фермента моноаминоксидазы В, MAOB (rs1799836) в популяциях якутов и чукчей. Полученные результаты свидетельствуют о том, что аллель DRD2*N1 является маркером повышенного риска развития острого алкогольного психоза (ОАП), а гаплотип N2A2, возможно, является протективным в отношении развития данного заболевания в популяции якутов. В популяции чукчей было выявлено преобладание аллеля MAOB*A у больных алкоголизмом по сравнению с контрольной группой, однако различия не достигли уровня статистической значимости.*

Введение

Проведенные молекулярно-биологические и генетические исследования показали, что индивидуальная предрасположенность к алкоголизму генетически детерминирована и проявляется в особенностях функций «системы подкрепления» мозга [1], функционирующей при помощи нейромедиаторов из группы катехоламинов, и в первую очередь дофамина. Физиологические реакции, обусловленные биологически активными метаболитами, зависят не только от наличия метаболитов и их количества, но и от рецепторов этих соединений [2]. Рецепторы дофамина в зависимости от функциональных, биохимических и фармакологических характеристик подразделяются на 5 классов (D1 — D5). Из них рецептор D2 отличается высоким сродством к психоактивным веществам, особенно алкоголю, и ген рецептора рассматривается в качестве одного из основных генов-кандидатов формирования алкогольной зависимости.

Важную роль в дофаминергической нейротрансмиссии играет переносчик дофамина (кодируемый геном SLC6A3), ограничивающий активность дофаминергической системы в синапсах путем обратного поглощения нейромедиатора в пресинаптические терминалы. При изучении предрасположенности к нервно-психическим заболеваниям особое внимание уделяется гену фермента моноаминоксидазы В (MAOB). Фермент представлен в головном мозге и в тромбоцитах человека и осуществляет катаболизм дофамина с образованием биологически неактивного метаболита. Гены SLC6A3 и MAOB характеризуются рядом полиморфизмов, которые рассматриваются в качестве генетических маркеров, сцепленных с аддиктивными расстройствами.

Использование полиморфных локусов генов, продукты экспрессии которых могут на уровне нейромедиаторов, их рецепторов и ферментов детерминировать особенности реакций организма на алкоголь, а также провоцировать потенциально патогенетические изменения, в качестве генетических маркеров позволяет получить

* Работа частично финансировалась РФНФ (грант №06-06-00163а)

комплексные сведения о молекулярно-генетических механизмах формирования алкогольной зависимости. Наличие межпопуляционных различий в распределении частот генотипов и аллелей полиморфных локусов большинства генов нейромедиаторной системы указывает на необходимость проведения исследований в этнически однородных группах.

Цель настоящего исследования состояла в анализе ассоциаций четырех полиморфных локусов генов дофаминергической системы с ОАП в популяции якутов из Республики Саха (Якутия) и с алкоголизмом у чукчей, проживающих в Чукотском автономном округе.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили образцы ДНК 107 якутов (тюркская группа алтайской языковой семьи) с диагнозом *хронический алкоголизм 2-й стадии*, с двумя и более эпизодами ОАП в анамнезе — F10.2 (средний возраст \pm стандартное отклонение: $40,9 \pm 10,2$ года), находившихся на стационарном лечении в Якутском республиканском наркологическом диспансере, и 25 чукчей (палеоазиатская группа чукотско-камчатской языковой семьи) с диагнозом *хронический алкоголизм — F10.5 2-й стадии* (возраст $41,4 \pm 14,3$ года). Диагноз был поставлен в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ-10, 1994). Контрольную группу составили 147 чел. (132 якута и 15 чукчей) соответствующего возраста, не состоявшие на учете у психиатра-нарколога и отрицавшие злоупотребление алкоголем.

Выделение ДНК проводили методом фенольно-хлороформной экстракции из цельной венозной крови [13]. Для анализа полиморфных локусов генов *DRD2*, *SLC6A3*, *MAOB* применяли метод полимеразной цепной реакции синтеза ДНК (ПЦР) с использованием праймеров фирмы «Синтол» (табл. 1). Для выявления однонуклеотидных замен локусов гена *DRD2* использовали метод ПЦР-ПДРФ анализа: 10 мкл реакционной смеси обрабатывали пятью единицами соответствующей эндонуклеазы рестрикции. Результаты амплификации оценивались путем проведения вертикального электрофореза в 7%-ном полиакриламидном геле.

Сравнение распределения частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфных ДНК-локусов проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона в программе SISA (<http://www.quantitativeskills.com/>). В случае использования таблицы сопряженности 2x2, также применяли критерий χ^2 Пирсона, причем вводили поправку Йетса на непрерывность при наличии хотя бы в одной из ячеек числа наблюдений менее 5. Значения отношений шансов (Odds ratios, OR) как оценки относительного риска заболевания вычислялись с 95%-ным доверительным интервалом. Для вычисления наиболее вероятных частот гаплотипов использован алгоритм максимизации ожидания, реализованный в программе EH (Rockefeller University, New York, USA, <http://linkage.rockefeller.edu/ott/eh.htm>). Для оценки неравновесия по сцеплению использовали программу 2LD (Institute of Psychiatry, King's College London, UK, <http://www.iop.kcl.ac.uk/loP/Departments/PsychMed/GEpiBSt/software.shtml>). При множественном сравнении использована поправка Бонферрони.

Результаты и обсуждение

Результаты оценки распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов rs1800497 и rs6275 гена *DRD2* представлены в табл. 2. Во всех изученных выборках распределение частот генотипов гена *DRD2* соответствовало распределению Харди—Вайнберга.

При оценке распределения частот генотипов полиморфного локуса rs1800497 гена *DRD2* у здоровых индивидов показано преобладание гетерозиготного генотипа *DRD2*A1/*A2* у чукчей (66,7%) и генотипа *DRD2*A2/*A2* (62,6%) у якутов. Генотип *DRD2*A1/*A1* оказался наиболее редким в популяции якутов (4,4%), а в контрольной выборке чукчей не встречался. Контрольные группы чукчей и якутов достоверно различались по распределению частот генотипов полиморфного локуса rs1800497 ($\chi^2=6,63$; $p=0,036$; $df=2$). При сопоставлении частот аллелей полиморфного локуса rs1800497 между якутами и чукчами статистически достоверных различий не выявлено ($p>0,05$). Сравнительный анализ полученных результатов с данными литературы обнаружил достоверные отличия в распределении частот аллелей полиморфного

Тип полиморфизма, последовательности праймеров и номенклатура аллелей анализируемых ДНК-локусов

Ген, его локализация	Локус	Последовательности олигопраймеров	Эндонуклеаза	Аллели
<i>DRD2</i> 11q22-23	rs1800497	5'-ccgtcgacggctggcccaagttgtcta-3' 5'-ccgtcgaccctcctgagtgatca-3' [6]	TaqI	*A1=T (310 п.н.) *A2=C (180 п.н., 130 п.н.)
	rs6275	5 -atcctgcagccatgg-3 5 -attgtccggcttacc-3 [20]	NcoI	*N1=C (446 п.н.) *N2=T (252 п.н., 194 п.н.)
<i>SLC6A3</i> 5p15.3	VNTR 40 п.н., 3'нетранслируемый регион	5'-tgtggttagggaacggcctgag-3' 5'-cttctggaggtcacggctcaagg-3' [23]	—	6 (320 п.н.) 7 (360 п.н.) 9 (440 п.н.) 10 (480 п.н.)
<i>MAOB</i> B Xp22.1	rs1799836	F-5'-cactggcaaatagcaaaaagt3' F-5'-cactggcaaatagcaaaaagc-3' R-5'-ggatttactttgcaggcacc3' [9]	—	(630 п.н.)

локуса rs1800497 гена *DRD2* в изученных популяциях от таковых в популяциях Италии [15] и Тайваня [6]. По распределению частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1800497 гена *DRD2* в этнических группах якутов и чукчей достоверных различий между группой больных и выборкой здоровых доноров не выявлено.

Ген D2-рецептора дофамина — один из наиболее интенсивно изучаемых генов при аддиктивных расстройствах. Исследования тканей мозга человека показали, что носители аллеля *DRD2*A1* имеют более низкую плотность D2-рецептора в полосатом теле, чем те, которые не имеют аллеля *DRD2*A1* [22]. Аллель *DRD2*A1*, как было предложено, функционально снижает дофаминергическую деятельность в центральной нервной системе и уменьшает метаболизм глюкозы в тех областях мозга, где имеется избыток дофаминовых рецепторов [17]. Опубликованы многочисленные работы, в которых была выявлена положительная ассоциация между злоупотреблением и/или зависимостью от различных психоактивных веществ и маркером *Taq1A*; причем выявлена связь как с аллелем *DRD2*A1* (для обзора см. [14]), так и с аллелем *DRD2*A2* [3]. Однако результаты нашей работы не подтверждают ассоциацию rs1800497 гена *DRD2* с ОАП и с алкоголизмом в этнических группах якутов и чукчей, что согласуется с данными ряда авторов [10, 12]. Одним из объяснений противоречивости полученных результатов может быть наличие популяционных различий в распределении частот генотипов и аллелей гена *DRD2*.

Исследование распределения частот генотипов полиморфного локуса rs6275 гена *DRD2* в контрольных груп-

пах выявило преобладание гетерозиготного генотипа *DRD2*N1/*N2* у чукчей (60,0%), тогда как у якутов более распространенным был генотип *DRD2*N2/*N2* (52,8%). Не обнаружено статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей между группами здоровых доноров, якутов и чукчей по этнической принадлежности ($p > 0,05$). Сравнительный анализ распределения частот аллелей полиморфного локуса rs6275 гена *DRD2* обнаружил сходство между исследованными популяциями и популяцией Тайваня [6] и статистически достоверное отличие от шведов [18]. Частота аллеля *DRD2*N1* в популяции шведов была значительно выше (70,0%) по сравнению с таковой в популяциях якутов (25,5%) и чукчей (36,7%). Обнаружены статистически значимые различия при сопоставлении частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs6275 гена *DRD2* между якутами и чукчами и некоторыми популяциями Волго-Уральского региона РФ (татары, чуваша, мордва, удмурты, коми), в которых аллель *DRD2*N1* встречался с частотой от 55,0 до 74,0% [4]. При сравнении распределения частот генотипов полиморфного локуса rs6275 между больными ОАП и контролем в популяции якутов ($\chi^2=5,08$; $p=0,08$; $df=2$) и больными алкоголизмом 2-й стадии и контролем у чукчей ($\chi^2=2,1$; $p=0,35$; $df=2$) статистически значимых различий не выявлено.

Анализ распределения частот аллелей показал преобладание аллеля *DRD2*N2* в контрольных выборках якутов (74,5%) и чукчей (63,3%). Показано достоверное различие в распределении частот аллелей полиморфного локуса rs6275 гена *DRD2* между группами больных и

Таблица 2
Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов rs1800497 и rs6275 гена рецептора D2 дофамина (*DRD2*) у больных алкоголизмом и здоровых доноров, якутов и чукчей по этнической принадлежности

rs1800497		Генотипы			Аллели		
		*A1/*A1	*A1/*A2	*A2/*A2	*A1	*A2	
Якуты	Контроль N=115	n	5	38	72	48	182
		$p_i \pm Sp$	4,35±1,90	33,04±4,39	62,61±4,51	20,87±2,68	79,13±2,68
	Больные N=104	n	8	41	55	57	151
		$p_i \pm Sp$	7,69±2,61	39,42±4,79	52,88±4,89	27,40±3,09	72,60±3,09
Чукчи	Контроль N=15	n	0	10	5	10	20
		$p_i \pm Sp$	0,00±0,00	66,67±12,17	33,33±12,17	33,33±8,61	66,67±8,61
	Больные N=25	n	5	11	9	21	29
		$p_i \pm Sp$	20,00±8,00	44,00±9,93	36,00±9,60	42,00±6,98	58,00±6,98
rs6275		*N1/*N1	*N1/*N2	*N2/*N2	*N1	*N2	
Якуты	Контроль N=108	n	4	47	57	55	161
		$p_i \pm Sp$	3,70±1,82	43,52±4,77	52,78±4,80	25,46±2,96	74,54±2,96
	Больные N=99	n	9	51	39	69*	129
		$p_i \pm Sp$	9,09±2,89	51,52±5,02	39,39±4,91	34,85±3,39	65,15±3,39
Чукчи	Контроль N=15	n	1	9	5	11	19
		$p_i \pm Sp$	6,67±6,44	60,00±12,65	33,33±12,17	36,67±8,80	63,33±8,80
	Больные N=25	n	6	11	8	23	27
		$p_i \pm Sp$	24,00±8,54	44,00±9,93	32,00±9,33	46,00±7,05	54,00±7,05

Примечание. * $\chi^2=4,34$; $p=0,04$; $df=1$; $OR=1,57$; 95%CI 1,03–2,39. Здесь и далее: n — число индивидуумов; p_i — частота генотипа (аллеля, гаплотипа), %; Sp — ошибка p .

здоровых якутов ($\chi^2=4,34$; $p=0,04$; $df=1$), связанное с увеличением частоты аллеля *DRD2*N1* у больных ОАП. При оценке соотношения шансов развития ОАП нами установлено, что аллель *DRD2*N1* является маркером повышенного риска развития данного заболевания в этнической группе якутов ($OR=1,57$; $95\%CI=1,03-2,39$).

Анализ распределения частот гаплотипов гена *DRD2* (табл. 3) продемонстрировал наличие неравновесия по сцеплению между изучаемыми полиморфизмами (*rs6275* и *rs1800497*) в контрольной выборке (якутов: $D'=0,96$; чукчей: $D'=0,61$), группе больных (якутов $D'=0,99$; чукчей $D'=1,00$) и в совокупных выборках (якутов $D'=0,98$; чукчей $D'=0,88$). Достоверных различий в распределении частот гаплотипов между больными и здоровыми донорами в исследованных нами популяциях чукчей ($\chi^2=6,73$; $p=0,08$; $df=3$) и якутов ($\chi^2=5,64$; $p=0,13$; $df=3$) не выявлено. Дальнейший анализ показал, что в выборке здоровых индивидов, якутов по этнической принадлежности, наблюдалось увеличение частоты гаплотипа *N2A2*, по сравнению с таковой в группе больных ОАП ($\chi^2=4,04$; $p=0,044$; $df=1$; $OR=0,65$; $95\%CI=0,42-0,99$). Однако после введения поправки Бонферрони различия не достигают уровня статистической достоверности ($p>0,05$).

Полученные нами результаты согласуются с работой W.J. Chen с соавторами, в которой обнаружено достоверное повышение частоты аллеля *DRD2*N1* (51,0%) у больных алкоголизмом из Тайваня по сравнению с контрольной выборкой (34,0%). Анализ распределения частот гаплотипов, проведенный этими же исследователями, выявил наличие ассоциации гаплотипа *N1A1* с алкоголизмом в двух коренных популяциях Тайваня [6].

Результаты оценки распределения частот генотипов и аллелей *VNTR* локуса гена переносчика дофамина *SLC6A3* не выявили статистически значимых различий как между этническими группами якутов и чукчей, так и между контролем и группами больных ОАП и алкоголизмом (данные не приведены и могут быть предоставлены авторами по требованию). Ранее исследование полиморфного локуса *VNTR* гена *SLC6A3* с опийной наркоманией в выборке русских мужчин выявило статистически значимую ассоциацию с аллелем, содержащим 9 повторов [5]. Положительная ассоциация между алкоголизмом и аллелем с девятью повторами была выявлена в немецкой популяции [11]. Было показано влияние данного полиморфизма на экспрессию гена переносчика дофамина [8].

Таблица 3

Распределение частот гаплотипов гена *DRD2* у больных алкоголизмом и здоровых доноров, якутов и чукчей по этнической принадлежности

			Гаплотипы			
			<i>N1A1</i>	<i>N1A2</i>	<i>N2A1</i>	<i>N2A2</i>
Якуты	Контроль N=105 (210)	n	43	10	1	156*
		$p_i \pm Sp$	20,48±2,78	4,76±1,47	0,48±0,48	74,29±3,02
	Больные N=99 (198)	n	53	16	0	129
		$p_i \pm Sp$	26,77±3,15	8,08±1,94	0,00	65,15±3,39
Чукчи	Контроль N=15 (30)	n	8	4	2	16
		$p_i \pm Sp$	26,67±8,07	13,33±6,21	6,67±4,56	53,33±9,11
	Больные N=25 (50)	n	21	2	0	27
		$p_i \pm Sp$	42,00±6,98	4,00±2,77	0,00	54,00±7,05

Примечание. * $\chi^2=4,04$; $p=0,044$; $df=1$; $OR=0,65$; $95\%CI=0,42-0,99$

Таблица 4

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного маркера *rs1799836* гена фермента моноаминоксидазы В (*MAOB*) у больных алкоголизмом и здоровых доноров, якутов и чукчей по этнической принадлежности

			Аллели	
			<i>MAOB*A</i>	<i>MAOB*G</i>
Якуты	Контроль N=100	n	84	16
		$p_i \pm Sp$	72,29±4,91	27,71±4,91
	Больные N=104	n	80	24
		$p_i \pm Sp$	76,92±4,13	23,08±4,13
Чукчи	Контроль N=15	n	18	10
		$p_i \pm Sp$	64,29±9,06	35,71±9,06
	Больные N=25	n	42*	8
		$p_i \pm Sp$	84,00±5,18	16,00±5,18

Примечание. * $\chi^2=3,93$; $p=0,05$; $df=1$; $OR=2,9$; $95\%CI 0,9-9,88$

Поскольку ген *MAOB* расположен на X-хромосоме и, таким образом, представлен разным числом аллелей у мужчин и женщин, в нашем исследовании мы проводили анализ распределения только частот аллелей. Результаты оценки распределения частот аллелей полиморфного локуса rs1799836 в интроне 13 гена *MAOB* представлены в табл. 4. Преобладающим в изученных популяциях был аллель *MAOB**A, частота которого в контрольных выборках якутов составляла 84,0%, чукчей — 64,3%. Анализ распределения частот аллелей исследуемого ДНК-локуса выявил статистически достоверные различия между контрольными группами чукчей и якутов ($\chi^2=5,25$; $p=0,02$; $df=1$). Проведение сравнительного анализа распределения частот аллелей полиморфного локуса rs1799836 показало наличие сходства между изученными популяциями и азиатскими популяциями [21] и достоверное отличие от популяций афроамериканцев и европейцев (база данных ALFRED, <http://alfred.med.yale.edu>).

Ранее было обнаружено, что аллель *MAOB**A приводит к формированию низкоактивного тромбоцитарного фермента MAOB [9], который ассоциирован с чертами личности, такими, как импульсивность, поиск новых ощущений и экстраверсия [19]. Данные качества могут рассматриваться как промежуточные фенотипы predisposedности к алкоголизму. Однако проведенные исследования полиморфного локуса rs1799836 гена *MAOB* в различных популяциях мира не подтверждают ассоциацию данного маркера с зависимостью от психоактивных веществ [16, 21]. В нашем исследовании при сопоставлении частот аллелей исследуемого локуса в популяции чукчей были обнаружены различия между больными алкоголизмом и контрольной группой ($\chi^2=3,93$; $p=0,05$; $df=1$). Аллель *MAOB**A в этнической группе чукчей, возможно, ассоциирован с повышенным риском развития алкоголизма, показатель отношения шансов риска равен 2,9 (95%CI 0,9—9,88). Несмотря на существование различий, нижняя граница 95%-ного доверительного интервала показателя отношения шансов меньше единицы, поэтому в настоящем случае мы считаем целесообразным интерпретировать полученные показатели как тенденцию, а не закономерность.

В нашей работе впервые проведен анализ ассоциаций четырех полиморфных локусов генов дофаминергической системы с алкоголизмом в популяциях чукчей и с ОАП у якутов. Изученные популяции характеризуются большей этнической и генетической гомогенностью по сравнению с другими евро-азиатскими популяциями и представляют особый интерес в плане анализа ассоциаций [7]. Полученные нами данные позволяют сделать вывод, что генетическим маркером повышенного риска развития алкоголизма в этнической группе якутов является аллель *DRD2**N1. При интерпретации полученных результатов следует принять во внимание, что полиморфные маркеры rs6275 и rs1800497 не являются функционально значимыми: транзиции C/T не приводят к изме-

нению аминокислотной последовательности в молекуле белка рецептора D2 дофамина. Обнаруженная ассоциация гена *DRD2* с ОАП может быть связана с наличием неравновесия по сцеплению изученных локусов с каким-либо другим локусом в пределах данного гена, имеющим функциональную значимость и влияющим на экспрессию гена. Также в результате исследования было выявлено преобладание аллеля *MAOB**A у больных ОАП по сравнению с контрольной группой в популяции чукчей. Полученные данные представляют собой новые сведения о генофонде популяций чукчей и якутов и свидетельствуют о возможности использования изученных полиморфных вариантов генов дофаминергической системы в качестве молекулярных маркеров риска развития алкоголизма.

Список литературы

1. Анохина И.П. Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ (патогенез): Лекции по наркологии / Под ред. Н.Н. Иванца. — М.: Нолидж, 2000. — С. 16—41.
2. Бочков Н.П., Асанов А.Ю., Аксенова М.Г., Новиков А.В., Демикова Н.С. Генетические факторы в этиологии и патогенезе наркоманий (обзор литературы) // Медицинская генетика. — 2003. — Т. 2, №6 — С. 238—247.
3. Галеева А.Р., Юрьев Е.Б., Валинурова И.Р., Хуснутдинова Э.К. Изучение полиморфизма гена D2-рецептора дофамина у мужчин разной этнической принадлежности с острым алкогольным психозом // Ж. неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 2000. — Т. 100, №7 — С. 37—40.
4. Галеева А.Р., Юрьев Е.Б., Хуснутдинова Э.К. Полиморфизм гена D2 рецептора дофамина в популяциях волго-уральского региона // Генетика. — 2000. — Т. 36, №10. — С. 1171—1176.
5. Гареева А.Е. Исследование ассоциаций полиморфных вариантов генов переносчиков и рецепторов серотонина и дофамина с опийной наркоманией: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.б.н. — Уфа, 2002.
6. Chen W.J., Lu M.L., Hsu Y.P. et al. Dopamine D2 receptor gene and alcoholism among four aboriginal groups and Han in Taiwan // Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatr. Genet.). — 1997. — Vol. 74. — P. 129—136.
7. Fedorova S.A., Khusnutdinova E.K., Villems R. Diversity of mtDNA and Y-chromosome lineages in populations of Republic Sakha (Yakitia) // HGM. Kyoto. — 2005. — P. 59.
8. Fuke S., Suo S., Takahashi N., Koike H., Sasagawa N., Ishiura S. The VNTR polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene affects gene expression // Pharmacogenomics J. — 2001. — Vol. 1(2). — P. 152—156.
9. Garpenstrand H., Ekblom J., Forslund K., Rylander G., Orelund L. Platelet monoamine oxidase activity is related to MAOB intron 13 genotype // J. Neural. Transm. — 2000. — Vol. 107. — P. 523—530.
10. Gelemtner J., Kranzler H. D2 dopamine receptor gene (DRD2) allele and haplotype frequencies in alcohol dependent and control subjects: no association with phenotype or severity of phenotype // Neuropsychopharmacology. — 1999. — Vol. 20(6). — P. 640—649.
11. Kohnke M.D., Batra A., Kolb V. et al. Association of the dopamine transporter gene with alcoholism // Alcohol & Alcoholism. — 2005. — Vol. 40 (5). — P. 339—342.
12. Konishi T., Calvillo M., Leng A.S., Lin K.M., Wan Y.J. Polymorphisms of the dopamine D2 receptor, serotonin transporter, and GABA(A) receptor beta(3) subunit genes and alcoholism in Mexican-Americans // Alcoholism. — 2004. — Vol. 32(1). — P. 45—52.

13. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // *Methods in Molecular Biology* / Ed. Walker J.M. — N.-Y.: Human Press, 1984. — Vol. 2. — P. 31–34.
14. Noble E.P. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review // *Eur. Psychiatry*. — 2000. — Vol. 15 (2). — P. 79–89.
15. Oliveri R.L., Annesi G., Zappia M., Civitelli D., De Marco E.V. et al. The dopamine D2 receptor gene is a susceptibility locus for Parkinson's disease // *Movement Disorders*. — 2000. — Vol. 15(1). — P. 127–131.
16. Pivac N., Knezevic J., Mustapic M., Dezeljin M., Muck-Seler D., Kozaric-Kovacic D., Balijsa M., Matijevic T., Pavelic J. The lack of association between monoamine oxidase (MAO) intron 13 polymorphism and platelet MAO-B activity among men // *Life Science*. — 2006. — Vol. 30 (79). — P. 45–49.
17. Pohjalainen T., Rinne J.O., Nagren K. et al. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers // *Mol. Psychiatry*. — 1998. — Vol. 3. — P. 256–260.
18. Rosmond R., Rankinen T., Chagnon M., Perusse L., Chagnon Y.C., Bouchard C., Bjorntorp P. Polymorphism in exon 6 of the dopamine D(2) receptor gene (DRD2) is associated with elevated blood pressure and personality disorders in men // *J. of Human Hypertension*. — 2001. — Vol. 15(8). — P. 553–558.
19. Ruchkin V.V., Kopusov R.A., Klinteberg B., Oreland L., Grigorenko E.L. Platelet MAO-B, personality, and psychopathology // *J. Abnorm. Psychol.* — 2005. — Vol. 114 (3). — P. 477–482.
20. Sarkar G., Kapelner S., Grandy D.K. et al. Direct sequencing of the dopamine D2 receptor (DRD2) in schizophrenics reveals three polymorphisms but no structural change in the receptor. // *Genomics*. — 1991. — Vol. 11. — P. 8–14.
21. Tan E.K., Chai A., Lum S.Y., Shen H., Tan C. et al. Monoamine oxidase B polymorphism, cigarette smoking and risk of Parkinson's disease: a study in an Asian population // *Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatr. Genet.* — 2003. — Vol. 120(1). — P. 58–62.
22. Thompson J., Thomas N., Singleton A. et al. D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele // *Pharmacogenetics*. — 1997. — Vol. 7. — P. 479–484.
23. Vandenberg D.J., Persico A.M., Hawkins A.L. et al. Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR // *Genomics*. — 1992. — Vol. 14. — P. 1104–1106.

Analysis of dopamine system genes polymorphism in Yakut and Chukchi alcohol-dependent patients

Faskhutdinova G.G.¹, Matveeva N.P.², Gaysina D.A.¹, Noskova T.G.¹, Kazanceva A.V.¹, Zainullina A.G.¹, Pavlov F.V.², Martynova T.F.³, Ruchina I.L.⁴, Podlesnyi E.V.⁵, Kulichkin S.S.², Nogovicyna A.N.², Fedorova S.A.², Khusnutdinova E.K.¹

¹ — Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Scientific Center of RAS

Ufa, 450054, Pr. Oktyabrya, 71. Fax: (3472) 356100, e-mail: faskhutdinova@gmail.com

² — Yakut Scientific Center of Siberian Branch of The Russian Academy of Medical Sciences

677019 Yakutsk, Sergelyakhskoe highway, 4. Fax: (4112)32-19-81

³ — The Republican Center of Psychological, Medical and Social Accompaniments of the ME of RS (Y)

677008 Yakutsk, Tchaikovsky st., 30. Fax: (4112) 36-57-86

⁴ — The Chukotka Autonomous Okrug Department of the All-Russia Public Organization «The Russian Red Cross»

689000 Tchukotsky autonomous region, Anadyr', Lenin st., 59. Fax: (42-722) 2-06-14

⁵ — Department of Social Policy of the Chukotsky Autonomous Okrug

689000 Anadyr', Beringa st., 20. Fax: (42-722) 2-21-88, e-mail: admin 87chao@mail.ru

*Due to its importance in brain reward circuits the mesolimbic dopaminergic system has been implicated in the reinforcing effects of many psychoactive drugs including ethanol. Therefore polymorphisms of genes of the dopaminergic system are plausible candidate genes for alcohol dependence. The aim of the present study was to assess four polymorphisms of the dopaminergic system genes (VNTR in the 3' untranslated region of the dopamine transporter gene DAT1, rs1800497 and rs6275 polymorphisms of the dopamine receptor gene DRD2, rs1799836 polymorphism of the monoamine oxidase gene MAOB) for association with alcoholism in Yakut and Chukchi populations from Russia. Analysis of haplotypes of the dopamine receptor gene DRD2 in Yakut and Chukchi samples was also performed. PCR-based assays indicate the contribution of MAOB*A allele to alcoholism susceptibility in Chukchi population. The DRD2*N1 allele was found to be associated with alcoholism in Yakut population. The N2A2 haplotype was found to be protective against alcoholism in Yakut population, although the association was not significant after Bonferroni correction.*