

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА D5S422 В ГЕНЕ РЕЦЕПТОРА ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ GABRG2 У ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ НЕВЕРБАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА

© 2011 А.В. Маралёва, О.В. Гумерова, В.Ю. Горбунова

ГОУ ВПО «Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы» г. Уфа

Поступила 04.07.2011

Проведен молекулярно-генетический анализ полиморфного локуса *D5S422* по гену гамма альфа субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты *GABRG2* в выборке лиц с различными показателями невербального интеллекта. Установлено достоверное снижение частоты аллеля *D5S422*15* у лиц с высоким уровнем интеллектуального развития.

Ключевые слова: ген, интеллект, нейромедиаторная система.

Поиск генов, связанных с проявлением психологических особенностей человека, является одним из важных направлений генетики поведения, наиболее сложной для генетического анализа областью которой является сфера интеллектуальной активности человека: Известно, что 90% получаемой человеком информации обрабатывается на невербальном уровне. Невербальное восприятие позволяет измерить способности человека правильно оценивать информативные, как эмоциональные, так и содержательные сигналы [1]. Одной из гипотез, объясняющих фенотипические различия по интеллектуальной деятельности, является различная эффективность синаптической передачи импульса, во многом опосредованная деятельностью нейромедиаторных систем мозга. Одним из ключевых ферментов, участвующих в регуляции всех важных функций нервной системы, является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), основная физиологическая роль которой заключается в модуляции активности главного возбуждающего нейротрансмиттера глутамата, создание устойчивого равновесия между возбуждающими и тормозными системами [2]. Под влиянием ГАМК активируются энергетические процессы мозга, повышается дыхательная активность тканей, улучшается утилизация мозгом глюкозы, улучшается кровоснабжение [3]. ГАМК обеспечивает процесс ингибирования ЦНС с помощью 3-х классов рецепторов (ГАМК-А, В, С), наиболее распространёнными из которых в гипокампе являются ГАМК-А рецепторы. Из 16 субъединиц ГАМК-А рецепторов в формировании типичной молекулы канала принимают участие две альфа-субъединицы, две бета-субъединицы и одна гамма-субъединица. Гидрофильные поверхности субъединиц формируют канал селективный к ионам хлора. Ингибирующий эффект ГАМК-эйгической нейротрансдачи связан именно с повышением про-

ницаемости мембран для ионов хлора и следовательно гиперполяризацией и снижением возбудимости нейронов [4].

Ген *GABRG2* гамма альфа субъединицы рецептора ГАМК локализован на пятой хромосоме в области 5q34 и содержит 9 экзонов [5]. ГАМК-лиганд-каналы закрытого комплекса выборочно связаны с дофамином D5 рецепторами путем прямого связывания D5 карбоксилазного концевой домена со вторым внутриклеточным циклом субъединицы ГАМК-гамма-2 рецептора, что обуславливает взаимное торможение функциональных взаимодействий между этими рецепторными системами [6]. В свою очередь, ГАМК-рецепторы регулируются ионами цинка, которые подавляют функцию рецепторов через аллостерические механизмы, в большей степени, зависящих от состава субъединиц рецептора. Выделяют 3 дискретных сайта, которые опосредуют торможение цинка: один находится в пределах ионного канала и состоит из субъединицы бета-3, а 2 других находятся на внешних аминоконцевых рецепторах и требуют координации субъединицы альфа-1 и бета-3. Для ГАМК-рецепторов, содержащих гамма-2, характерна низкая чувствительность к цинку в результате разрушения 2 из 3 сайтов.

Доказано, что мутация в гене *GABRG2*, приводит к дисфункции ГАМК-рецепторов, а в дальнейшем и к развитию эпилепсии, фебрильных судорог, имеющих аутосомно-доминантное наследование [7]. В литературе имеются данные о том, что фебрильные судороги возникают примерно у 3% детей, и что от 10 до 15% лиц с детской эпилепсией отсутствуют фебрильные судороги перед началом эпилепсии [8].

Целью данного исследования явился анализ ассоциаций полиморфного варианта *D5S422* гена рецептора ГАМК *GABRG2* с показателями невербального интеллекта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили образцы ДНК 200 неродственных индивидов в возрасте 18-35 лет. ДНК выделяли из лейкоцитов

Маралёва Анна Викторовна, e-mail: hihhi-hahaha@mail.ru;
Гумерова Оксана Владировна, e-mail: obg_bspu@mail.ru;
Горбунова Валентина Юрьевна, докт. биол. наук, проф.,
e-mail: obg_bspu@mail.ru.

периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции [9]. Анализ полиморфного ДНК-локуса *D5S42* по гену *GABRG2* осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК с помощью соответствующих праймеров [10]. Продукты амплификации анализировали электрофоретически после окрашивания геля бромистым этидием с последующей визуализацией ДНК в УФ-свете. Уровень невербального интеллектуального развития (IQ) у испытуемых определяли по методике Кеттела [11]. В соответствии с показателями IQ испытуемые были разделены на две группы: с высоким (130 баллов и выше) и

низким (95 баллов и ниже) уровнем интеллектуального развития. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения MS Excel 98 (Microsoft) и компьютерной программы "RxC" (Rows x Columns) [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *D5S422* в гене *GABRG2* при различном уровне интеллектуального развития представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Распределение частот аллелей полиморфного маркера *D5S422* в гене рецептора ГАМК *GABRG2* в группах с различными показателями интеллектуального развития

	Группы	Низкий уровень IQ		Высокий уровень IQ		χ^2 (P)
		n	$p_i \pm s_p$	n	$p_i \pm s_p$	
Частоты аллелей, %	<i>D5S422</i> *13	11	5,29±1,55	6	3,09±1,24	0,7147 (0,3987)
	<i>D5S422</i> *14	0	0±0	1	0,52±0,51	0,0008 (0,9841)
	<i>D5S422</i> *15	44	21,15±2,83	15	7,73±1,91	13,3887 (0,0009)*
	<i>D5S422</i> *16	15	7,22±0,02	16	8,25±0,02	0,0412 (0,8406)
	<i>D5S422</i> *17	77	37,01±0,03	89	45,88±0,04	2,8936 (0,0890)
	<i>D5S422</i> *18	15	7,22±0,02	15	7,73±0,02	0,0010 (0,9821)
	<i>D5S422</i> *19	46	22,11±0,03	52	26,8±0,03	0,9566 (0,3290)

Прим. здесь и далее: N – объем выборки; n – численность группы; p_i – частота генотипа (аллеля); s_p – ошибка p_i ; P – вероятность; χ^2 – критерий значимости различий популяций по распределениям частот генотипов; * – достоверно с вероятностью 95%.

Таблица 2. Распределение частот генотипов полиморфного маркера *D5S422* в гене рецептора ГАМК *GABRG2* в группах с различными показателями интеллектуального развития

	Группы	N	Низкий уровень IQ		Высокий уровень IQ		χ^2 (P)
			n	$p_i \pm s_p$	n	$p_i \pm s_p$	
Частоты генотипов, %	<i>D5S422</i> *13-15	17	11	10,68±3	6	5,41±2,14	0,6707 (0,4135)
	<i>D5S422</i> *14-16	1	0	0±0	1	0,9±0,89	0,0026 (0,9642)
	<i>D5S422</i> *15-17	68	31	30,1±4,52	37	33,33±4,47	1,4794 (0,2247)
	<i>D5S422</i> *16-18	30	15	15±0,03	15	14±0,03	0,0018 (0,9711)
	<i>D5S422</i> *17-19	98	46	45±0,05	52	47±0,05	0,8342 (0,3620)

Из 17 аллелей, описанных в данном локусе, нами обнаружено семь: от 13 до 19 повторов. Из них с наибольшей частотой в обоих исследованных группах встречались аллели *D5S422**17 (37,01% в группе с низкими показателями IQ и 45,87% у лиц с высокими показателями) и *D5S422**19 (22,11% в группе с низкими показателями IQ и 26,39% у лиц с высокими показателями).

В группе с низкими показателями IQ наблюдалось следующее распределение частот аллелей: *D5S422**13 – 5,29%, *D5S422**14 – 0%, *D5S422**15 – 21,15%, *D5S422**16 – 7,22%, *D5S422**17 – 37,01%, *D5S422**18 – 7,22% и *D5S422**19 – 22,11%.

Распределение частот аллелей в группе лиц с

высоким уровнем интеллектуального развития составило: *D5S422**13 – 3,09%, *D5S422**14 – 0,52%, *D5S422**15 – 7,73%, *D5S422**16 – 8,25%, *D5S422**17 – 45,88%, *D5S422**18 – 7,73%, *D5S422**19 – 26,8%.

При попарном сравнении частот аллелей между группами с различным уровнем интеллектуального развития обнаружено достоверное снижение частоты аллеля *D5S422* *15 в группе лиц с высоким уровнем интеллектуального развития (7,61% против 21,15% в группе со средними показателями IQ; P=0,0009, $\chi^2=13,3887$).

В группе с низкими показателями IQ наблюдалось следующее распределение частот генотипов: *D5S422**13 – 5,29%, *D5S422**14 – 0%,

D5S422*15 – 21,15%, D5S422*16 – 7,22%, D5S422*17 – 37,01%, D5S422*18 – 7,22% и D5S422*19 – 22,11%.

В группе с низкими показателями IQ наблюдалось следующее распределение частот генотипов: D5S422*13-15 – 10,68%, D5S422*14-16 – 0 %, D5S422*15-17 – 30,1%, D5S422*16-18 – 15%, D5S422*17-19 – 45 %.

Распределение частот аллелей в группе лиц с высоким уровнем интеллектуального развития составило: D5S422*13-15 – 5,41%, D5S422*14-16 – 0,9 %, D5S422*15-17 – 33,3%, D5S422*16-18 – 14%, D5S422*17-19 – 47 %.

При анализе распределения частот генотипов полиморфного локуса D5S422 в гене GABRG2 у людей с различным уровнем интеллектуального развития с учетом поправки на множественность аллелей достоверных различий не выявлено.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлена ассоциация полиморфного локуса D5S422 в гене рецептора ГАМК GABRG2 с показателями невербального интеллекта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рогов Е.И., Боринская С.А. Гены и поведение // Химия и жизнь. XXI век. 2000. № 3. С. 20-25.
2. Зильбер А.П. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. С. 327.
3. Янковский Н.К., Боринская С.А. Геном человека: нити судьбы // Российская наука: день нынешний и день

4. Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. ГАМК-ергическая система в реализации анксиолитического эффекта «Пропрогена»: экспериментальное исследование // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2003. Прил. 1. С. 37-39.
5. Harkin L.A., Bowser D.N., Dibbens L.M. et al. Truncation of the GABA-A-receptor gamma-2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus // Am. J. Hum. Genet. 2002. V. 70. С. 530-536.
6. Liu F., Wan Q., Pristupa Z.B. et al. Direct protein-protein coupling enables cross-talk between dopamine D5 and gamma-aminobutyric acid A receptors // Nature. 2000. V. 403. P. 274-280.
7. Olsen R.W., DeLorey T.M., Gordey M., Kang M.-H. GABA receptor function and epilepsy // Adv. Neurol. 1999. V. 79. P. 499-510.
8. Wallace R.H., Marini C., Petrou S. et al. Mutant GABA(A) receptor gamma-2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures // Nature Genet. 2001. V. 28. P. 49-52.
9. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA // Methodes in Molecular Biology. V. 2 / Ed. Walker I. M Y.I. Human press, 1984. P. 31-34.
10. Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R. Excitatory action of GABA on immature neurons is not due to absence of ketone bodies metabolites or other energy substrates // NCBI. 21.07.2011. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21692780>.
11. Гумерова О.В. Генетическая обусловленность показателей интеллектуальной деятельности человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Уфа, 2007. 23 с.
12. Roff D.A., Bentzen P. The statistical analysis of mitochondrial DNA: χ^2 and problem of small samples // Mol. Biol. Evolution. 1998. V. 6. P. 539-545.

STUDY THE POLYMORPHIC VARIANTS OF THE GENE D5S422 RECEPTOR GAMMA AMINO BUTYRIC ACID GABRG2 IN PERSONS WITH VARIOUS INDICES OF NON-VERBAL INTELLIGENCE OF HUMAN

© 2011 A.V. Maraleva, O.V. Gumerova, V. Yu. Gorbunova

Bashkir State Pedagogical University named after M. Akmulla, Ufa

To clarify the role of genetic factors and environmental factors in determining the level of the main indicators of nonverbal intelligence in human residents of Bashkortostan analyzed a number of allelic variants in genes neuromediator system. It is established that these gene with the intellectual level of human.

Key words: gene, intelligence, neurotransmitter system.