

© И. О. Сучкова¹, Д. М. Шубина¹,
А. Ф. Якимовский²,
Е. В. Борисова³, Н. Г. Елисеева³,
Л. К. Сасина¹, Т. В. Баранова¹,
В. С. Баранов⁴, Е. Л. Паткин¹

АНАЛИЗ АССОЦИИ МИНИ-САТЕЛЛИТНОГО ЛОКУСА UPS29 ГЕНА *CENTB5* С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

ВВЕДЕНИЕ

¹ Государственное учреждение
Научно-исследовательский
институт экспериментальной
медицины РАМН;

² Санкт-Петербургский
Государственный
медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова;

³ Клиника неврологии, ГУ НИИ
экспериментальной медицины
РАМН;

⁴ Государственное учреждение
Научно-исследовательский
институт акушерства и
гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.

✿ С целью выявления новых генетических маркеров, ассоциированных с различными формами болезни Паркинсона, проведена оценка частоты аллельных вариантов низкополиморфного мини-сателлитного локуса UPS29, локализованного в интроне гена центаурин β5 (*CENTB5*). Установлено, что в зависимости от пола больных и возраста, начала заболевания у пациентов с болезнью Паркинсона наблюдаются различия в частоте коротких аллелей UPS29. Статистически значимые различия с контролем выявлены для женщин с дебютом заболевания в возрасте 30-50 лет и старше 60 лет. Предполагается, что UPS29 может быть новым генетическим маркером для ранней (досимптоматической) диагностики предрасположенности к некоторым формам болезни Паркинсона.

✿ **Ключевые слова:** мини-сателлит UPS29; *CENTB5*; ассоциация; болезнь Паркинсона; межаллельные различия.

Поступила в редакцию 28.01.2009
Принята к публикации 10.03.2009

Среди патологий нервной системы болезнь Паркинсона (БП) (OMIM 168600) является одним из наиболее часто встречающихся нейродегенеративных заболеваний и имеет мультифакторную природу с отчетливой генетической предрасположенностью (Иллариошкин и др., 2002; Пчелина и др., 2003; Pankratz and Foroud, 2004). На данный момент идентифицировано несколько локусов (PARK1 — PARK11), аллели которых ассоциированы с БП, и только для 6 из них известны конкретные гены (*PRKN*, *SNCA*, *UCH-L1*, *LRKK2*, *DJ-1*, *PINK1*), мутации в кодирующих участках которых коррелируют с наличием семейных форм данного заболевания. Генетическая составляющая спорадических случаев БП в большинстве случаев все еще остается неясной (Загоровская и др., 2004; Иллариошкин и др., 2004; Шадрин, Сломинский, 2006; Scherzer et al., 2007).

В последние годы при изучении роли генетической составляющей мультифакторных болезней человека широкое распространение получили исследования по поиску ассоциаций с различными высокополиморфными маркерами: микро- и мини-сателлитными ДНК. Для некоторых нейромышечных, нейродегенеративных и психических заболеваний уже показана связь с изменениями в tandemных повторах ДНК, в частности, мини-сателлитах (Аксенова и др., 2000; Зайнулина и др., 2003; Паткин, Гайццоки, 2000; Larson et al., 1999; Wong et al., 2000). Попытки выявить ассоциацию БП с изменением общей протяженности микро- и мини-сателлитных tandemных повторов также предпринимались неоднократно, однако, они не дали однозначных результатов (Goudreau et al., 2002; Ide et al., 2005; Kim et al., 2000; Lin et al., 2003). Следует отметить, что, несмотря на широкий спектр мутаций, идентифицированных в локусах, ассоциированных с БП, не наблюдается четкой зависимости между наличием конкретных мутаций и развитием определенных форм БП. Это во многом обусловлено существованием большого количества генов, составляющих сложные метаболические цепи, повреждения в различных звеньях которых могут иметь сходные фенотипические проявления (Иллариошкин и др., 2002). Поэтому является актуальным поиск новых мутаций и генетических маркеров как наследственных, так и спорадических форм БП, что необходимо для разработки рациональных подходов и адекватных методов профилактики, диагностики и лечения различных форм данной патологии.

Анализ баз данных GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>; <http://www.ensembl.org>) показал, что в коротком плече хромосомы 1 (1p36.1-1p36.3) локализовано несколько локусов, связанных с БП и паркинсонизмом (DJ1, PARK9, HTR6, PINK1, PARK10) (Oliveira et al., 2005; Rizzu et al., 2004; Tang et al., 2006; Valente et al., 2004) (рис. 1). В этом же хромосомном районе находится исследованный нами ранее мини-сателлитный повтор UPS29 (Сучкова и др., 2007), который локализован в одном из интронов гена центаурин β5 (*CENTB5*) (GeneID: 116983) (рис. 2). На сегодняшний день функция центаурина β5 пока не известна. Показано, что большинство генов центауринов экспрессируются в клетках нервной системы, в том числе и центаурин β5 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Некоторые из белков семейства центауринов могут быть компонентами нейронального PI3-киназного каскада и регулировать актиновый цитоскелет нейронов (Bernards, 2003; Thacker et al., 2004). Кроме того, есть данные, указывающие на возможное вовлечение центауринов в развитие нейродегенеративных процессов (Reise and, Bernstein, 2004; Wassink et al., 2005). Учитывая все вышесказан-

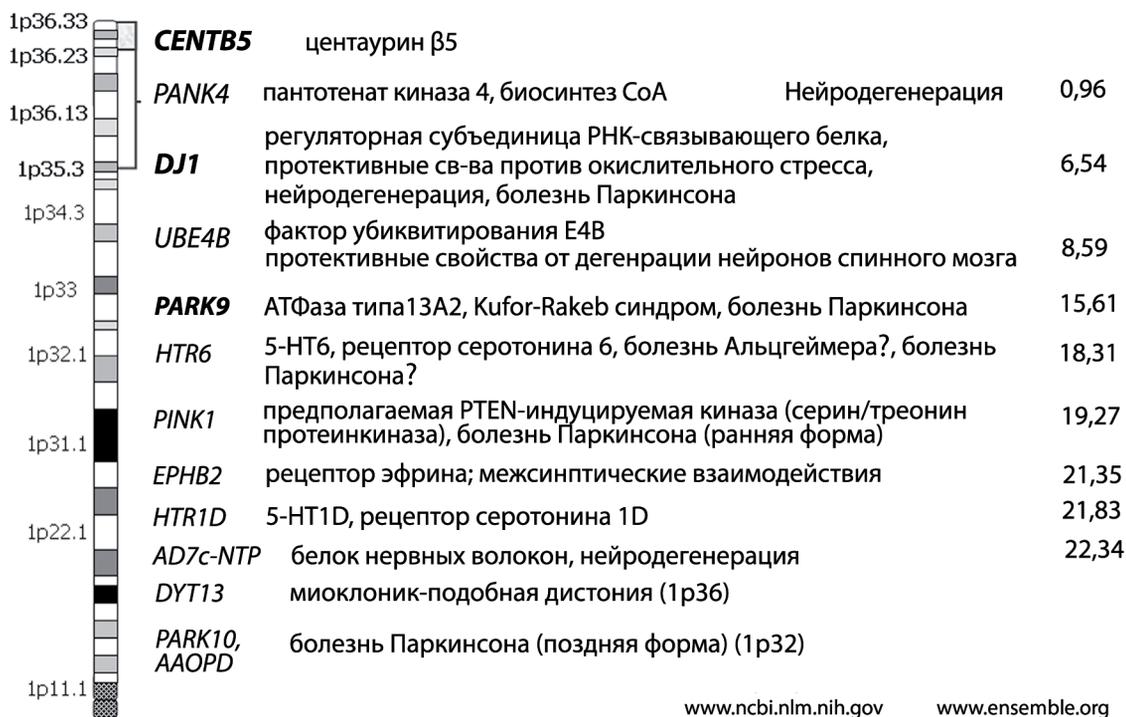


Рис. 1. Некоторые гены из хромосомного района 1p36-35, продукты которых вовлечены в формирование, функционирование или патологические изменения нервной системы. Знаком вопроса отмечена возможная связь с заболеваниями. Цифрами справа отмечены расстояния в Мб от соответствующих генов до гена *CENTB5*



Рис. 2. Схематическое изображение фрагмента референтной нуклеотидной последовательности гена *CENTB5* человека (GeneID:116983; AL096805), содержащего мини-сателлитный локус UPS29. Жирными стрелками обозначены области отжига праймеров cUP3 и cUP4 (отмечена теоретически ожидаемая длина ампликона). Варианты повторяющихся единиц UPS29 обозначены латинскими буквами внутри прямоугольников серого цвета

ное, целью настоящего исследования был сравнительный анализ аллельного полиморфизма мини-сателлита UPS29 гена *CENTB5* у пациентов с БП и в контрольных группах. Идентификация аллелей, которые ассоциированы с конкретными болезнями, и при этом могут изменяться под влиянием различных факторов окружающей среды, в дальнейшем может способствовать более надежной диагностике и выбору адекватного индивидуализированного лечения.

МЕТОДИКА

Объект исследования. Подбор пациентов с БП из Северо-Западного региона России осуществлялся сотруд-

никами СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова и клиники неврологии ГУ НИИЭМ РАМН. Пациенты с БП (171 человек) в зависимости от возраста манифестации заболевания были подразделены на три группы: с ранним дебютом (до 50 лет), средним дебютом (от 51 до 60 лет) и поздним дебютом (после 60 лет) (табл. 1). Контрольная выборка (К1) состояла из 178 человек — добровольцев из города Санкт-Петербурга в возрасте от 15 до 98 лет, не состоящих в родстве и не страдающих какими-либо общими, в том числе неврологическими, заболеваниями. Данный контроль использовали при сравнении с общей выборкой пациентов с БП. Затем внутри этого контроля были сформированы две группы (К2) и (К3) (табл. 1), которые сравнивали с отдельными группами паци-

Таблица 1

Характеристика исследованных групп пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и контроля

Пациенты с БП	Мужчины			Женщины			Мужчины и женщины		
	N	Средний возраст		N	Средний возраст		N	Средний возраст	
		дебюта	проверки		дебюта	проверки		дебюта	проверки
Ранний дебют	26	41,0 ± 9,2	54,7 ± 10,5	39	42,4 ± 9,9	55,3 ± 12,8	65	41,8 ± 9,6	55,1 ± 11,9
Средний дебют	29	55,7 ± 3,1	62,3 ± 6,1	30	55,1 ± 3,1	64,9 ± 8,0	59	55,4 ± 3,1	63,7 ± 7,2
Поздний дебют	18	65,2 ± 5,1	70,6 ± 4,9	29	64,4 ± 3,5	69,7 ± 4,4	47	64,7 ± 4,2	70,0 ± 4,6
Все БП	73	52,8 ± 11,5	61,7 ± 9,8	98	52,8 ± 11,5	62,5 ± 11,3	171	52,8 ± 11,5	62,1 ± 10,7
Контроль	Мужчины			Женщины			Мужчины и женщины		
	N	Средний возраст проверки		N	Средний возраст проверки		N	Средний возраст проверки	
K1	63	68,0 ± 26,5		115	53,8 ± 27,9		178	58,8 ± 28,2	
K2	14	49,1 ± 7,5		32	50,0 ± 10,5		46	49,7 ± 9,6	
K3	38	87,8 ± 3,8		44	86,5 ± 6,9		82	87,1 ± 5,6	

ентов с БП аналогичного возрастного интервала на момент молекулярно-генетического анализа, а именно возрастной интервал для пациентов с ранним дебютом составлял 40–76 лет, для пациентов со средним дебютом — 56–81 год, для пациентов с поздним дебютом — 63–82 года.

Выделение ДНК и полимеразная цепная реакция. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови при помощи стандартного фенол-хлороформного метода. Аллельные варианты мини-сателлита UPS29 человека выявляли методом ПЦР (Сучкова и др., 2007) с использованием олигонуклеотидных праймеров, подобранных с помощью программы Primer 3.0 (<http://www.cbr.nrc.ca/cgi-bin/primer3-www.cgi>), cIUP3 — tcataagcttcacatgggcagatggtagctgc и cIUP4 — gtcagaattccgcgagagccctgacagttg, фланкирующих UPS29 (рис. 2). ПЦР проводили в термочиклере («Cyclotemp») в 25 мкл реакционной смеси, содержащей 60 mM Tris-HCl (pH 8,5 при 25 °C), 25 mM KCl, 10 mM 2-меркаптоэтанола, 0,1% Тритон X-100, 3 mM MgCl₂, по 320 мкМоль каждого dNTP, 1,25 ед. Taq-полимеразы («Медиген», Новосибирск), по 0,4 мкМоль каждого праймера и 10–15 нг ДНК. Режим амплификации был следующим: один цикл предварительной денатурации при 97 °C в течение 7 минут; 30 циклов, состоящих из денатурации при 96 °C в течение 1 минуты, отжига с праймерами при температуре 57 °C в течение 1 минуты, элонгации при температуре 72 °C в течение 3 минут; заключительный цикл: 57 °C — 1 минута и 72 °C — 8 минут. Продукты амплификации разделяли с помощью нейтрального электрофореза в 6% ПААГ и окрашивали в 0,1% AgNO₃. Определение размеров ПЦР амплифицированных фрагментов ДНК осуществляли по внешним стандартным ДНК-маркерам: 100 пн лестнице («Медиген», Новосибирск) путем компьютерной интерполяции и регрессионного анализа с помощью программы *dzek* ([http://www.tapotili](http://www.tapotili.ru/programs/dzek.zip)

http://www.tapotili.ru/programs/dzek.zip). В данной работе классификация аллелей была проведена только по общей длине мини-сателлита, без оценки возможных внутренних вариаций. Размеры ПЦР-продуктов для аллелей из 17, 14, 10, 9, 8, 7 и 6 повторов по 100 пн лестнице в 6% ПААГ составляют 900 пн, 750 пн, 550 пн, 520 пн, 490 пн, 450 пн, 410 пн, соответственно (Сучкова и др., 2007).

Секвенирование. Секвенирование продуктов ПЦР-амплификации было проведено фирмами ООО «ОМНИКС» (Санкт-Петербург, <http://www.omnix.ru>) и ЗАО «СИЛЕКС» (Москва, <http://www.sileks.com>).

Статистическая обработка. Оценку достоверности различий между исследуемыми выборками по частоте встречаемости коротких аллелей UPS29 и лиц, несущих короткие аллели UPS29 (как в гетерозиготном, так и в гомозиготном состоянии), проводили с использованием критерия Фишера с ф преобразованием (Fφ) и критерия χ² Пирсона с учетом поправки Йетса для четырехпольной таблицы. Различия считали достоверными при p < 0,05. Оценку относительного риска развития заболевания (odds ratio — OR) в случаях достоверных отличий между контролем и исследуемыми группами пациентов с болезнью Паркинсона рассчитывали по формуле (Pankratz and Foroud, 2004) $OR = a/b*d/c$, где a — количество индивидумов в группе пациентов с болезнью Паркинсона, имеющих в своем геноме любой вариант коротких (менее 17 повторов) аллелей UPS29 (как в гетерозиготном, так и гомозиготном состоянии); b — количество индивидумов в группе пациентов с болезнью Паркинсона гомозиготных по аллелю UPS29 из 17 повторов; c — количество человек с короткими (менее 17 повторов) аллелями UPS29 (как в гетерозиготном, так и гомозиготном состоянии) в контрольной группе; d — количество человек в контрольной группе, гомозиготных по аллелю UPS29 из 17 повторов. Соотношение шансов указано

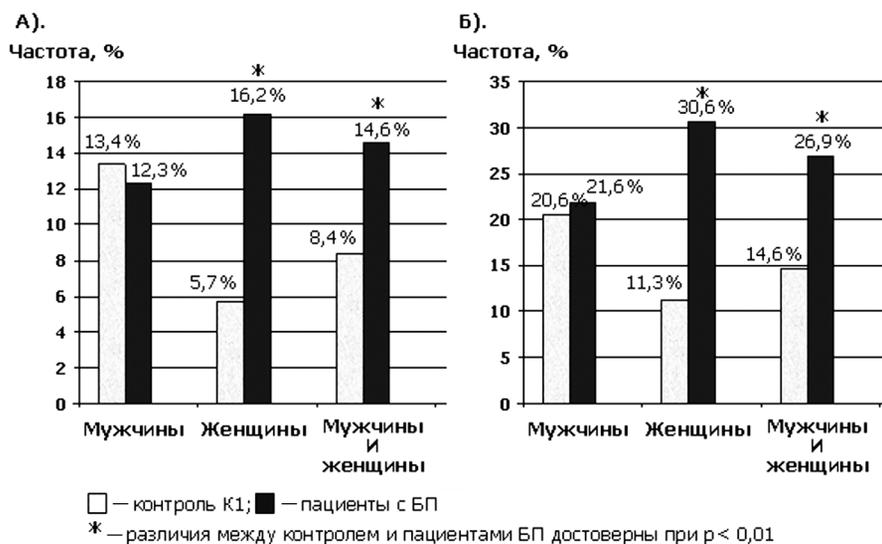


Рис. 3. Частота коротких аллелей UPS29 (А) и лиц с короткими аллелями UPS29 (Б) в контроле и у пациентов с болезнью Паркинсона (без учета возраста начала заболевания)

с 95 % интервалом. Границы доверительного интервала (coincidence interval — CI) вычисляли по формулам: $OR_{\min} = OR^{(1-1,96/\sqrt{2})}$ и $OR_{\max} = OR^{(1+1,96/\sqrt{2})}$. Для статистического анализа применялась программа Statistica for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как было показано нами ранее, мини-сателлитный локус UPS29 в контрольной выборке представлен 7 аллелями, содержащими 6, 8, 9, 10, 14, 17 и 24 повторяющихся единиц. Мажорным являлся аллель, состоящий из 17 повторов (91,5 %), частота остальных аллелей (преимущественно коротких) варьировала от 0,3 % до 4,4 %. В этой выборке гетерозиготность UPS29 составила 12,3 %. Все индивидуумы, гетерозиготные по UPS29, всегда имели аллель из 17 повторов и один из вариантов коротких аллелей (Сучкова и др., 2007).

В исследованной выборке пациентов с БП были выявлены те же аллели UPS29 (по общей длине) как и в контроле, за исключением аллеля из 24 повторов. Но по сравнению с контролем (К1), частота коротких аллелей UPS29 (суммарно) среди пациентов с БП была выше в 1,7 раза ($p = 0,01$). При этом у женщин короткие аллели встречались в 2,8 раза чаще ($p = 0,001$), тогда как у мужчин достоверных различий не наблюдалось (рис. 3 А). У пациентов с БП, как и в контроле, UPS29 преимущественно находился в гетерозиготном состоянии (26,3 %), тогда как гомозиготы по коротким аллелям UPS29, встречались редко: 1,8 % (3 мужчин в контроле, аллель из 9 повторов) и 1,5 % (1 мужчина с БП, аллель из 8 повторов). Одной из возможных причин появления гомозигот по редко встречающимся коротким аллелям UPS29 могут быть случаи описанной ранее (Ворсанова и др., 2006) дистальной

моносомии по короткому плечу хромосомы 1 (1p36-pter) (синдром частичной делеции короткого плеча хромосомы 1). Последняя может захватывать и область локализации гена *CENTB5* (и соответственно UPS29). В таком случае было бы более корректно говорить о гемизиготности по короткому аллелю UPS29, но для более определенного заключения необходим дополнительный анализ, например, цитогенетический. В то же время, среди пациентов с БП, по сравнению с контролем, индивидуумы, несущие в своем геноме короткие аллели UPS29 (как в гетерозиготном, так и гомозиготном состоянии) встречались в 1,8 раза чаще ($p = 0,005$) (без учета пола). У женщин эта разница составила 2,7 ($p = 0,001$), тогда как между мужчинами (БП — контроль) по данному параметру достоверных различий обнаружено не было (рис. 3Б). Вычисленный коэффициент соотношения шансов показал, что наличие одного из коротких аллелей UPS29 увеличивает относительный риск развития болезни Паркинсона в 2,2 раза ($OR = 2,22$; 95 % CI: 1,31–3,77; $p = 0,003$) (без учета пола), а у женщин в 3,6 раза ($OR = 3,62$; 95 % CI: 1,81–7,26; $p = 0,001$). В то же время у мужчин наличие короткого аллеля UPS29 не влияло на относительный риск развития БП ($OR = 1,10$; 95 % CI: 0,48–2,51; $p = 0,822$). Таким образом, полученные результаты указывают на наличие ассоциации между короткими аллелями мини-сателлита UPS29 и риском развития БП.

На следующем этапе исследований были проанализированы частоты аллелей и генотипов по UPS29 среди пациентов с БП разного возраста манифестации заболевания. Было обнаружено, что в зависимости от возраста начала заболевания среди пациентов с БП наблюдаются различия по частоте встречаемости коротких аллелей UPS29 и индивидуумов с короткими аллелями UPS29 (табл. 2, 3). Статистически значимые различия ($p = 0,001$)

Таблица 2

Частота коротких аллелей мини-сателлитного локуса UPS29 среди пациентов с разными формами манифестации болезни Паркинсона и в контроле

Выборка		Мужчины			Женщины			Мужчины и женщины		
		Аллели		P	Аллели		P	Аллели		P
		N	Короткие, % (n)		N	Короткие, % (n)		N	Короткие, % (n)	
Больные	Ранний дебют**	50	22,0 ± 5,9 (11)	0,091	72	22,2 ± 4,9 (16)	0,003	122	22,1 ± 3,8 (27)	0,001
	Средний дебют	58	6,9 ± 3,3 (4)	0,240	60	8,3 ± 3,6 (5)	0,730	118	7,6 ± 2,4 (9)	0,535
	Поздний дебют	36	8,3 ± 4,6 (3)	0,457	59*	18,6 ± 5,1 (11)	0,028	197*	16,2 ± 2,6 (32)	0,227
Контроль К2	28	7,1 ± 4,9 (2)	—	64	4,7 ± 2,7 (3)	—	92	5,4 ± 2,4 (5)	—	
Контроль К3	76	13,2 ± 3,9 (10)	—	88	6,8 ± 2,7 (6)	—	164	9,8 ± 2,3 (16)	—	

Примечание: * — Была выявлена 1 женщина с 3 аллелями UPS29 (из 17, 7 и 6 повторов).
 ** — В данной группе только больные с манифестацией заболевания между 30 – 50 годами; четыре человека с ювенильной формой БП (дебют ранее 20 лет) были исключены (они гомозиготы по аллелю из 17 повторов); пациенты с дебютом 20–30 лет выявлены не были. Пациенты с ранним дебютом сравнивали с контролем К2, а пациенты со средним и поздним дебютом — с контролем К3. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия между БП и контролем (при p < 0,05)

Таблица 3

Частота встречаемости индивидуумов с короткими аллелями UPS29 среди пациентов с разными формами манифестации болезни Паркинсона и в контроле

Выборка		Мужчины			Женщины			Мужчины и женщины		
		Аллели		P	Аллели		P	Аллели		P
		N	Короткие, % (n)		N	Короткие, % (n)		N	Короткие, % (n)	
Больные	Ранний дебют**	25	36,0 ± 9,6 (9)	0,158	36	41,7 ± 8,2 (15)	0,003	61	39,3 ± 6,3 (24)	0,001
	Средний дебют	29	13,8 ± 6,4 (4)	0,442	30	16,7 ± 6,8 (5)	0,719	59	15,3 ± 4,7 (9)	0,773
	Поздний дебют	18	16,7 ± 8,8 (3)	0,697	29	34,5 ± 8,8 (10)	0,035	47	27,7 ± 6,5 (13)	0,155
Контроль К2	14	14,3 ± 4,6 (2)	—	32	9,4 ± 5,2 (3)	—	46	10,9 ± 4,6 (5)	—	
Контроль К3	38	21,0 ± 6,6 (8)	—	44	13,6 ± 5,2 (6)	—	82	17,1 ± 4,2 (14)	—	

Примечание: * — В данной группе только больные с манифестацией заболевания между 30–50 годами; четыре человека с ювенильной формой БП (дебют ранее 20 лет) были исключены (они гомозиготы по аллелю из 17 повторов); пациенты с дебютом 20–30 лет выявлены не были. Пациенты с ранним дебютом сравнивали с контролем К2, а пациенты со средним и поздним дебютом — с контролем К3. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия между БП и контролем (при p < 0,05)

с контролем были выявлены только для пациентов с БП с началом заболевания между 30–50 годами. В этой группе больных частота коротких аллелей оказалась в 4,1 раза выше, а индивидуумов с короткими аллелями (преимущественно гетерозигот) в 3,6 раза выше, чем в контроле. В этой выборке случаи манифестации БП между 20–30 годами обнаружены не были. В исследованной нами выборке

пациентов с БП было 4 человека с ювенильной формой паркинсонизма: 1 мужчина (дебют в 5 лет) и 3 женщины (дебют в 4, 18 и 19 лет) (они оказались гомозиготами «17–17» по UPS29), которые были включены в анализ при выявлении ассоциации между наличием коротких аллелей UPS29 и БП (без подразделения пациентов БП по возрасту начала заболевания). Но на следующем эта-

пе (при сравнении контроля с больными БП в зависимости от возраста манифестации) пациенты с ювенильной формой паркинсонизма были исключены из анализа из группы «БП с ранним дебютом до 50 лет», во-первых, в связи с тем, что данная группа была представлена только 4-мя людьми, и, во-вторых, в связи с тем, что в настоящее время некоторые авторы среди пациентов с БП с ранней манифестацией уже выделяют отдельную группу «ювенильная форма паркинсонизма», не только из-за дебюта заболевания до 25 лет, но и с особенностями течения заболевания (Загоровская и др., 2004).

В случае БП с дебютом заболевания между 30–50 годами увеличение частоты коротких аллелей и гетерозиготности в большей степени было обусловлено повышением частоты коротких аллелей и гетерозиготности у женщин (в 4,7 раза и 4,4 раза, соответственно, $p = 0,003$). У мужчин с ранним дебютом БП частота коротких аллелей и число индивидуумов с короткими аллелями возрастает в 3,1 и 2,5 раза, соответственно, но эти различия не были статистически значимыми (табл. 2, 3). У пациентов с БП с дебютом заболевания после 60 лет увеличение частоты коротких аллелей и гетерозиготности также наблюдалась только у женщин (в 2,7 раза ($p = 0,028$) и 2,5 раза ($p = 0,035$), соответственно). Таким образом, у пациентов с БП с дебютом заболевания в возрасте 30–50 лет и старше 60 лет наблюдались гендерные различия в частотах коротких аллелей. При этом не было обнаружено какого-либо конкретного аллеля UPS29, за счет которого происходило повышение частоты коротких аллелей у пациентов с БП, а наблюдалось повышение частоты всех выявленных вариантов коротких аллелей (данные не представлены).

Нужно отметить, что в отличие от контроля, у больных БП впервые были обнаружены гетерозиготы по двум коротким аллелям UPS29: одна женщина (аллели из 8 и 6 повторов) и один мужчина (аллели из 9 и 8 повторов). Низкая частота индивидуумов, гетерозиготных по двум коротким аллелям, по-видимому, обусловлена либо низкой частотой отдельных вариантов коротких аллелей в контрольной выборке (по 1,7 % для аллелей UPS29, состоящих из 6 и 8 повторяющихся единиц), либо естественным отбором против носителей двух коротких аллелей UPS29.

Для того чтобы выявить возможные молекулярные особенности коротких аллелей UPS29 у пациентов с БП по сравнению с контролем, были секвенированы отдельные продукты ПЦР-амплификации. Обнаружено, что короткие аллели у пациентов с БП, так же как и в контроле (Сучкова и др., 2007), возникают за счет делеции и комбинации различных вариантов внутренних повторяющихся мотивов, но с обязательным сохранением фланкирующих повторов мини-сателлита. В одном из образцов ДНК больных с БП была обнаружена дупликация двух повторов с 3'-конца UPS29 вместе с 64 пн участком 3'-фланкирующей ДНК (аллель из 14 повторов). Данный пациент был гетерозиготен по аллелям из 17 и 14 повторов. Кроме того, среди пациентов с поздним дебютом

БП (женщина, 68 лет), так же как и в контроле (мужчина, 31 год), были обнаружены случаи амплификации трех ПЦР-продуктов, соответствующих аллелям UPS29 из 17, 7 и 6 повторов (в первом случае) и из 17, 9 и 7 повторов (во втором случае). Наиболее вероятным объяснением этому феномену может быть дупликация участка ДНК, фланкирующего UPS29 (т. е. либо 5'-, либо 3'-фланкирующей ДНК, содержащей область отжига праймера) и интеграция этой копии внутрь мини-сателлита. По-видимому, в этом случае является маловероятной дупликация UPS29 вместе с 5'- и 3'-фланкирующими последовательностями (т. е. частью экзона и интрона, соответственно) вне гена *CENTB5*. Эти результаты указывают на существование достаточно редких случаев перестроек UPS29 с вовлечением ДНК, фланкирующей данный мини-сателлит.

С целью оценки возможного риска развития БП (в зависимости от возраста начала заболевания) у лиц с короткими аллелями UPS29 был вычислен коэффициент соотношения шансов, который показал, что наличие в генотипе хотя бы одного из коротких аллелей UPS29 увеличивает относительный риск развития БП между 30–50 годами в 5,3 раза ($OR = 5,32$; 95 % CI: 1,96–14,44; $p = 0,001$) (без учета пола), а у женщин — в 6,9 раза ($OR = 6,90$; 95 % CI: 1,96–24,27; $p = 0,003$). Кроме того, у женщин наличие коротких аллелей UPS29 также увеличивает риск возникновения БП с началом заболевания после 60 лет в 3,3 раза ($OR = 3,33$; 95 % CI: 1,09–10,22; $p = 0,035$). Тогда как у мужчин с ранним ($OR = 3,38$; 95 % CI: 0,65–17,56; $p = 0,148$) либо поздним ($OR = 0,75$; 95 % CI: 0,17–3,23; $p = 0,697$) дебютом БП наличие коротких аллелей UPS29 не влияло на риск развития данного заболевания. Эти данные указывают на то, что наличие хотя бы одного короткого аллеля UPS29, действительно, ассоциировано с развитием БП, особенно у женщин между 30–50 годами и после 60 лет. Механизм возрастной зависимости между дебютом БП и наличием короткого аллеля UPS29 пока неясен. Но следует отметить, что в коротком плече первой хромосомы (1p36) на расстоянии 6,54 Мб и 19,27 Мб от гена *CENTB5*, содержащего UPS29, находятся гены *DJ-1* (*PARK7*) (GeneID: 11315) и *PINK1* (*PARK6*) (GeneID: 65018), соответственно. В настоящее время показано, что эти два гена связаны с аутосомно-рецессивной рано манифестирующей формой БП, причем для *PINK1* характерен дебют заболевания именно между 32–48 годами (Иллариошкин и др., 2002; Thacker et al., 2004; Valente et al., 2004). Кроме того, в 1p32 обнаружен локус *PARK10* (*AAOPD*) (GeneID: 170534), связанный с поздним дебютом БП (Oliveira et al., 2005). Также есть данные о том, что ген *PINK1* ассоциирован с поздним началом развития БП (Abou-Sleiman et al., 2006). Таким образом, обнаруженная нами ассоциация между наличием коротких аллелей UPS29 и развитием БП с ранним и поздним началом указывает на то, что либо собственно сам мини-сателлит UPS29 может выполнять регуляторную функцию по отношению к указанным генам, либо *CENTB5* связан с дан-

Таблица 4

Встречаемость спорадических и семейных случаев болезни Паркинсона у индивидуумов с короткими аллелями UPS29 среди пациентов с разными формами манифестации заболевания

Группы БП	Формы	Частота, % (n)		P
		Без учета вариантов аллелей UPS29	Среди лиц с короткими аллелями UPS29	
Ранний дебют	спорадические	47,7 ± 6,2 (31)	54,2 ± 10,2 (13)	0,588
	семейные	52,3 ± 6,2 (34)	45,8 ± 10,2 (11)	
Средний дебют	спорадические	72,9 ± 5,8 (43)	66,7 ± 15,7 (6)	0,699
	семейные	27,1 ± 5,8 (16)	33,3 ± 15,7 (3)	
Поздний дебют	спорадические	71,7 ± 6,6 (33)	61,5 ± 13,5 (8)	0,481
	семейные	28,3 ± 6,6 (13)	38,5 ± 13,5 (5)	

Примечание: достоверных различий не выявлено между пациентами, несущими короткие аллели UPS29, и пациентами без учета генотипа по мини-сателлиту UPS29

ными генами не только в силу физического сцепления, но и функционально (например, участвуя в общих метаболических путях, которые будут рассмотрены ниже). Действительно, подобное взаимодействие было показано для белковых продуктов генов *PINK1* и *DJ-1* при БП, их совместное действие по защите дофаминергических нейронов от стресса через образование комплекса (Tang et al., 2006). Также было описано влияние паркина (*PARK2*) на внутриклеточное распределение *PINK1* (Weihofen et al., 2008). Все это еще раз указывает на мультигенную природу БП и существование сложных патогенетических путей развития данного заболевания.

Для того чтобы установить относительную роль генетических (в данном случае коротких аллелей мини-сателлитного локуса UPS29) и внешних факторов в развитии БП в исследуемой выборке, было проверено, возрастает ли частота встречаемости лиц с короткими аллелями UPS29 при семейных формах БП по сравнению со спорадическими. Так, без учета аллельных вариантов UPS29 в исследованных выборках пациентов с ранним дебютом БП семейные и спорадические формы встречались с равной вероятностью, тогда как среди пациентов со средним и поздним дебютом БП семейные формы наблюдались в 2,5 раза реже, чем спорадические. Различий между мужчинами и женщинами выявлено не было. Анализ встречаемости семейных и спорадических случаев БП среди пациентов с короткими аллелями UPS29 выявил аналогичную закономерность (табл. 4). Среди семейных случаев БП преобладали (82,5 %) аутосомно-доминантные формы (без учета генотипов по UPS29). Различий в зависимости от пола не наблюдалось. Среди пациентов БП, имеющих короткие аллели UPS29, аутосомно-доминантные формы (79,0 %) также преобладали над аутосомно-рецессивными формами БП (21,0 %). Таким образом, короткие аллели UPS29 не связаны с изменением частоты только семейных случаев БП. Следовательно, можно говорить об ассоциации коротких аллелей UPS29 как с семейными (как с аутосомно-доминантными, так и аутосомно-рецессивными), так и

спорадическими случаями БП, что не противоречит генетической природе последних. Этот факт также говорит в пользу высказанного нами предположения о возможном участии гена *CENTB5* в сложных метаболических путях вместе с генами, локализованными в данном хромосомном районе и, возможно, генами, связанными с семейными и спорадическими случаями БП (например, паркин, дардарин, рецепторы дофамина, транспортеры дофамина и др.) (Загоровская и др., 2004; Шадрин, Сломинский, 2006; Goudreau et al., 2002; Petit et al., 2005).

Следует отметить, что выборка пациентов БП, представленная в данной работе, ранее (Pchelina et al., 2008) была проанализирована на наличие мажорных мутаций в кодирующих участках гена *LRKK2* (leucine-rich repeat kinase 2; dardarin) (GeneID: 120892; 12q12) (www.ncbi.nlm.nih.gov; www.ensembl.org). Функция дардарина к настоящему времени точно не установлена и активно обсуждается в ряде публикаций (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=609007), но уже идентифицированы мутации при некоторых аутосомно-доминантных и спорадических случаях БП. В исследованной выборке среди пациентов с семейными случаями БП (с аутосомно-доминантной формой) выявлено только 5 человек (5,9 %, 5/85) с мажорной мутацией G2019S и один человек с новой мутацией V1613A (Pchelina et al., 2008). При этом у больных с мутацией G2019S, UPS29 находился как в гомозиготном состоянии по аллелю из 17 повторов (2 мужчин с ранним и один со средним дебютом БП), так и в гетерозиготном — аллели из 17 и 8 повторов (2 женщины, с ранним и поздним дебютом БП). Пациент (мужчина, средний дебют БП) с мутацией V1613A имел аллели UPS29 из 17 и 9 повторяющихся единиц. Среди больных со спорадическими случаями БП, генотипированных по мини-сателлиту UPS29, мажорные мутации G2019S и R1441C выявлены не были. Таким образом, в исследуемой выборке БП у преобладающего большинства пациентов данное заболевание было обусловлено не мутациями в гене дардарина, а какими-то иными ге-

нетическими нарушениями, в том числе, возможно, и в мини-сателлите UPS29 гена *CENTB5*.

На сегодняшний день в патогенезе БП наиболее изучена роль дофаминергической системы. Установлено снижение уровня дофамина в дофаминергических нейронах, причем замедление синтеза дофамина ведет к подавлению работы рецепторов данного нейромедиатора, так и к уменьшению количества дофаминовых транспортеров (Ещенко, 2004; Goudreau et al., 2002; Neve et al., 2004). В связи с этим для лечения БП используются синтетические аналоги предшественника дофамина ДОФА (леводопа, L-DOPA). Препарат оказывает главным образом симптоматическое действие, облегчая состояние больных (Ещенко, 2004). Реакция на такое лечение часто рассматривается в качестве важного диагностического признака паркинсонизма. В нашей работе терапия пациентов БП L-Дора содержащими препаратами в исследованной выборке была эффективна в большинстве случаев с ранним, средним и поздним дебютом БП (85,7 %, 58,3 % и 78,3 %, соответственно) (без учета генотипа UPS29). Различий между мужчинами и женщинами выявлено не было. Среди больных БП, которые имели короткие аллели UPS29, L-Дора терапия была эффективна независимо от срока манифестации. Различий между мужчинами и женщинами также обнаружено не было. Поскольку не было выявлено ни снижения, ни увеличения частоты лиц с положительной/отрицательной реакцией на L-Дора терапию у пациентов с короткими/длинными аллелями UPS29, то можно предположить, что ген *CENTB5*, скорее всего, не связан с реакцией организма на лечение L-Дора содержащими препаратами, то есть напрямую не вовлечен в метаболизм дофамина. Однако это не исключает опосредованной связи между этим геном (его продуктами) и дофаминовым путем. В этой связи необходимо упомянуть о высокой чувствительности дофаминергической системы к гормональным воздействиям. Так, показано, что недостаток женских половых гормонов (эстрогена и прогестерона) снижает, а их избыток усиливает ответ постсинаптических дофаминовых рецепторов на взаимодействие с лигандом (Ещенко, 2004). Поэтому особый интерес вызывает обнаруженный нами факт повышенной частоты коротких аллелей минисателлита UPS29 преимущественно у женщин с ранним и поздним началом БП, но молекулярный механизм этого феномена пока не ясен. В этой связи уместно отметить обнаруженный недавно однонуклеотидный полиморфизм в промоторе гена рецептора моноцитов CD14, ассоциированный с риском болезни Паркинсона именно у женщин (Lin et al., 2006).

Необходимо отметить, что одной из возможных причин гибели дофаминергических нейронов черной субстанции является окислительный стресс. При этом именно дофамин вовлечен в образование реактивного кислорода, который, как предполагают, индуцирует апоптоз нейронов при БП (Ещенко, 2004; Moog et al., 2005). В этой связи следует отметить, что, например, центаурин $\gamma 1$ (*CENTG1*),

который принадлежит тому же семейству, что и *CENTB5*, участвует в предотвращении апоптотических процессов в нейронах (Ahn and Ye., 2005; Rong et al., 2003). А ранее упоминавшаяся PTEN-индуцированная киназа 1 (*PINK1*) снижает базальную про-апоптотическую активность нейронов и защищает нервные клетки от стауроспорин-индуцированного апоптоза (Petit et al., 2005).

Все это позволяет считать, что центаурин $\beta 5$ может являться мультифункциональным белком, о чем свидетельствует наличие в его структуре нескольких функционально значимых доменов: домен гомологичный плекстриновому (PH) (Cozier et al., 2004); домен Arg-GTPase-активирующего белка (Soundararajan et al., 2007) и анкириновые повторы (Воронин, Киселева, 2007). Таким образом, он может быть вовлечен во внутриклеточную передачу сигнала, являться компонентом цитоскелета, участвовать в межклеточной адгезии, межклеточных контактах и формировании транскрипционных комплексов. Нужно отметить, что дардарин, содержащий участок с анкириновыми повторами и GTPase домен, ассоциирован с БП (West et al., 2007). Можно предположить, что ген *CENTB5* имеет важное значение в возникновении и течении БП. В частности, центаурин $\beta 5$ может быть связан и с дофаминовым путем и/или окислительным стрессом, апоптозом дофаминергических нейронов и с нарушениями межсинаптических контактов. В пользу данного предположения косвенно указывает тот факт, что у больных с мутацией G2019S в гене *LRKK2* с генотипом «17-17» UPS29 терапия L-Дора содержащими препаратами была эффективна (3 мужчин), тогда как у женщины, гетерозиготной по UPS29 (аллели из 17 и 8 повторов), в ответ на L-Дора терапию наблюдался гиперкинез (сокращения мышц ног, сходные с миоклоническими сокращениями) в сочетании с периодами дистонии (Pchelina et al., 2008). А у другого больного БП (мужчина), также гетерозиготного по аллелям из 17 и 8 повторов, но с мутацией V1613A в гене *LRKK2*, L-DOPA терапия была неэффективна. Можно предположить, что короткие аллели UPS29 в некоторых случаях все-таки модифицируют или обуславливают побочные эффекты терапии L-Дора содержащими препаратами. Это предположение, безусловно, требует дальнейших исследований. Следует упомянуть тот факт, что в том же хромосомном районе, что и UPS29, находится ген *DYTI3* (GeneID: 93983) (1p36.32–36.13), обуславливающий миоклоник-подобную дистонию, причем в некоторых случаях пациенты были невосприимчивы к левадопа-препаратам (Valente et al., 2001), кроме того, и мутации в гене *PINK1* (из того же хромосомного локуса) характеризуются частыми левадопа-индуцированными дискинезиями (Иллариошкин и др., 2002). По встречаемости определенных симптомов БП статистически значимых различий не выявлено как у больных гомозиготных по аллелю UPS29 из 17 повторов, так и больных с короткими аллелями UPS29 по сравнению с пациентами БП «без учета генотипа UPS29». Во всех случаях преобладали

акинетико-ригидно-треморные (51,3 %; 36,6 %; 47,4 %, соответственно) и треморные формы (31,3 %; 36,6 %; 32,7 %) над акинетико-ригидной (6,1 %; 17,1 %; 9,0 %), акинетико-треморной (5,2 %; 4,9 %; 5,1 %) и ригидно-треморной формами (6,1 %; 4,9 %; 5,8 %) (без учета генотипа UPS29). Достоверных различий по данному параметру не обнаружено между мужчинами и женщинами, а также между больными с ранним, средним и поздним дебютом БП. Можно сделать вывод, что структурные особенности мини-сателлита UPS29 не влияют на симптомокомплекс БП.

Таким образом, полученные данные указывают на существование связи между наличием коротких аллелей UPS29 и возникновением БП преимущественно у женщин между 30–50 годами и после 60 лет. Поэтому мини-сателлитный локус UPS29 может быть новым генетическим маркером некоторых форм БП с ранней и поздней манифестацией данного заболевания. Молекулярные механизмы выявленной ассоциации пока не ясны. Не исключено, что генетические изменения (длина и/или внутренняя структура) и эпигенетические модификации мини-сателлита UPS29 могут негативно влиять на экспрессию гена *CENTB5* или других генов, вовлеченных в функционирование нервной системы и, поэтому коррелировать с возникновением или прогрессированием патологических процессов в центральной нервной системе. Сам же ген *CENTB5* может оказаться еще одним геном-кандидатом предрасположенности к БП в дополнение к описанному ранее (Иллариошкин и др., 2002, 2004), но это предположение требует дальнейших экспериментальных исследований.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Выражаем признательность за предоставленные образцы ДНК контрольной выборки сотрудникам отдела молекулярной генетики ГУ НИИЭМ РАМН — проф., д. б. н. Пучковой Л. В., д. б. н. Цымбаленко Н. В., д. б. н. Мандельштаму М. Ю., к. м. н. Голубкову В. И., к. б. н. Тихомировой О. С.

Работа поддержана грантом Президента Российской Федерации для молодых российских ученых — кандидатов наук, проект № МК — 2840.2007.7 и грантом РФФИ № 08-04-12167.

Литература

1. Аксенова М. Г., Голимбет В. Е., Алфимова М. В., Носиков В. В. 2000. Аллельный полиморфизм гена переносчика дофамина в группах больных эндогенными психозами. Связь с патологическими синдромами // Молекулярная биология. Т. 34. С. 696–700.
2. Воронин Д. А., Киселева Е. В., 2007. Функциональная роль белков, содержащих анкириновые повторы // Цитология. Т. 49. С. 989–999.
3. Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б., Чернышов В. Н. 2006. Медицинская цитогенетика (учебное пособие). — Москва: ИД Медпрактика-М, 300 с.
4. Ещенко Н. Д., 2004. Биохимия психических и нервных болезней. — СПб.: Изд-во СПб ун-та, 200 с.
5. Загоровская Т. Б., Иллариошкин С. Н., Сломинский П. А. и др., 2004. Клинико-генетический анализ ювенильного паркинсонизма в России // Журнал неврологии и психиатрии. Т. 5. № 8. С. 66–72.
6. Зайнулина А. Г., Юрьев Е. Б., Бикбулатова С. Р., Хуснутдинова Э. К., 2003. Ассоциация полиморфных маркеров hSERT и SLC6A4 гена переносчика серотонина с шизофренией у больных разной этнической принадлежности // Молекулярная биология. Т. 37. С. 601–606.
7. Иллариошкин С. Н., Иванова-Смоленская И. А., Маркова Е. Д., 2002. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. — Москва: Медицинское информационное агентство, 591 с.
8. Иллариошкин С. Н., Иванова-Смоленская И. А., Маркова Е. Д. и др., 2004. Молекулярно-генетический анализ наследственных нейродегенеративных заболеваний // Генетика. Т. 40. С. 816–826.
9. Паткин Е. Л., Гайцхоки В. С., 2000. Сателлитные ДНК и болезни — возможные механизмы. Нестабильность минисателлитов // Генетика. Т. 36. С. 1189–1194.
10. Пчелина С. Н., Якимовский А. Ф., Шварц Е. И., 2003. Наследственные основы болезни Паркинсона // Медицинская генетика. Т. 2. С. 411–425.
11. Сучкова И. О., Шубина Д. М., Сасина Л. К. и др., 2007. Молекулярно-генетическая характеристика негипервариабельного ГЦ-богатого минисателлита человека UPS29 гена *CENTB5* // Экологическая генетика. Т. 5. № 3. С. 35–45.
12. Шадрин М. И., Сломинский П. А., 2006. Молекулярная генетика болезни Паркинсона // Генетика. Т. 42. С. 1045–1059.
13. Abou-Sleiman P. M., Muqit M. M., McDonald N. Q. et al., 2006. A heterozygous effect for *PINK1* mutations in Parkinson's disease? // Ann. Neurol. Vol. 60. P. 414–419.
14. Ahn J. Y., Ye K., 2005. PIKE GTPase signaling and function // Int. J. Biol. Sci. Vol. 1. P. 44–50.
15. Bernards A., 2003. GAPs galore! A survey of putative Ras superfamily GTPase activating proteins in man and Drosophila // Biochimica et Biophysica Acta. Vol. 160. P. 347–382.
16. Cozier G. E., Carlton J., Bouyoucef D., Cullen P. J., 2004. Membrane targeting by pleckstrin homology domains // Curr. Top. Microbiol. Immunol. Vol. 282. P. 49–88.
17. Goudreau J. L., Maraganore D. M., Farrer M. J. et al., 2002. Case-control study of dopamine transporter-1, monoamine oxidase-B, and catechol-o-methyltransferase polymorphisms in Parkinson's disease // Mov. Disorder. Vol. 17. P. 1305–1311.

18. *Ide M., Yamada K., Toyota T. et al.*, 2005. Genetic association analyses of PHOX2B and ASCL1 in neuropsychiatric disorders: evidence for association of ASCL1 with Parkinson's disease // *Hum. Genet.* Vol. 117. P.520–527.
19. *Kim J. W., Kim D.-H., Kim S.-H., Cha J.-K.*, 2000. Association of the dopamine transporter gene with Parkinson's disease in Korean patients // *J. Korean Med. Sci.* Vol. 15. P.449–451.
20. *Larson G. P., Ding S., Lafreniere R. G., Krontir T. G.*, 1999. Instability of the EPM1 minisatellite // *Hum. Mol. Genet.* Vol. 8. P.1985–1988.
21. *Lau J., Ioannidis J. P., Schmid C. H.*, 1997. Quantitative synthesis in systematic reviews // *Ann. Intern. Med.* Vol. 127. P.820–826.
22. *Lin J. J., Chen C. H., Yueh K. C. et al.*, 2006. A CD14 monocyte receptor polymorphism and genetic susceptibility to Parkinson's disease for females // *Parkinsonism and Related Disorders.* Vol. 12. P.9–13.
23. *Lin O.-J., Yueh K.-C., Chang D.-C. et al.*, 2003. The homozygote 10-copy genotype of variable number tandem repeat dopamine transporter gene may confer protection against Parkinson's disease for male, but not to female patients // *J. Neurological Sciences.* Vol. 209. P.87–92.
24. *Moore D. J., West A. B., Dawson V. L., Dawson T. M.*, 2005. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease // *Annu. Rev. Neurosci.* Vol. 28. P.57–87.
25. *Neve K. A., Seamans J. K., Trantham-Davidson H.*, 2004. Dopamine receptor signaling // *J. Recept. Signal. Transduct. Res.* Vol. 24. P.165–205.
26. *Oliveira S. A., Li Y.-J., Noureddine M. A. et al.*, 2005. Identification of risk and age-at-onset genes on chromosome 1p in Parkinson disease // *Am. J. Hum. Genet.* Vol. 77. P.252–264.
27. *Pankratz N., Foroud T.*, 2004. Genetics of Parkinson disease // *J. Am. Society for Experimental NeuroTherapeutics.* Vol. 1. P.235–242.
28. *Pchelina S. N., Yakimovskii A. F., Emelyanov A. K. et al.*, 2008. Screening for LRRK2 mutations in patients with Parkinson's disease in Russia: identification of a novel LRRK2 variant // *Eur. J. Neurol.* Vol. 15. P.692–696.
29. *Petit A., Kawarai T., Paitel E. et al.*, 2005. Wild-type PINK1 prevents basal and induced neuronal apoptosis, a protective effect abrogated by Parkinson disease-related mutations // *J. Biol. Chem.* Vol. 280. P.34025–34032.
30. *Reiser G., Bernstein H. G.*, 2004. Altered expression of protein p42IP4/centaurin-alpha 1 in Alzheimer's disease brains and possible interaction of p42IP4 with nucleolin // *Neuroreport.* Vol. 15. P.147–148.
31. *Rizzu P., Hinkle D. A., Zhukareva V. et al.*, 2004. DJ-1 colocalizes with tau inclusions: a link between parkinsonism and dementia // *Ann. Neurol.* Vol. 55. P.113–118.
32. *Rong R., Ahn J. Y., Huang H. et al.*, 2003. PI3 kinase enhancer-Homer complex couples mGluRI to PI3 kinase, preventing neuronal apoptosis // *Nat. Neurosci.* Vol. 6. P.1153–1161.
33. *Scherzer C. R., Eklund A. C., Morse L.J. et al.*, 2007. Molecular markers of early Parkinson's disease based on gene expression in blood // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol.104. P.955–960.
34. *Soundararajan M., Yang X., Elkins J.M. et al.*, 2007. The centaurin γ -1 GTPase-like domain functions as an NTPase // *Biochem. J.* Vol. 401. P.679–688.
35. *Tang B., Xiong H., Sun P. et al.*, 2006. Association of PINK1 and DJ-1 confers digenic inheritance of early-onset Parkinson's disease // *Hum. Mol. Genet.* Vol. 15. P.1816–1825.
36. *Thacker E., Kearns B., Chapman C. et al.*, 2004. The arf6 GAP centaurin alpha-1 is a neuronal actin-binding protein which also functions via GAP-independent activity to regulate the actin cytoskeleton // *Eur. J. Cell Biol.* Vol. 83. P.541–554.
37. *Valente E. M., Bentivoglio A. R., Cassetta E. et al.*, 2001. DYT13, a novel primary torsion dystonia locus, maps to chromosome 1p36.13-36.32 in an Italian family with cranial-cervical or upper limb onset // *Ann. Neurol.* Vol. 49. P.362–366.
38. *Valente E. M., Salvi S., Ialongo T. et al.*, 2004. PINK1 mutations are associated with sporadic early-onset parkinsonism // *Ann. Neurol.* Vol. 56. P.336–341.
39. *Wassink T. H., Piven J., Vieland V.J. et al.*, 2005. Evaluation of the chromosome 2q37.3 gene *CENTG2* as an autism susceptibility gene // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* Vol. 136. P.36–44.
40. *Weihsen A., Ostaszewski B., Minami Y., Selkoe D. J.*, 2008. Pink1 Parkinson mutations, the Cdc37/Hsp90 chaperones and Parkin all influence the maturation or subcellular distribution of Pink1 // *Hum. Mol. Genet.* Vol. 17. P.602–616.
41. *West A. B., Moore D. J., Choi C. et al.*, 2007. Parkinson's disease-associated mutations in LRRK2 link enhanced GTP-binding and kinase activities to neuronal toxicity // *Hum. Mol. Genet.* Vol. 16. P.223–232.
42. *Wong A. H. C., Buckle C. E., Van Tol H. H. M.*, 2000. Polymorphisms in dopamine receptors: what do they tell us? // *Eur. J. Pharmacology.* Vol. 410. P.183–203.

The analysis of association of the minisatellite UPS29 with Parkinson's disease.

I. O. Suchkova, D. M. Shubina, A. F. Yakimovskii, E. V. Borisova, N. G. Eliseeva, L. K. Sasina, T. V. Baranova, V. S. Baranov, E. L. Patkin

✳ **SUMMARY:** The aim of this work was to identify new genetic markers associated with different forms of Parkinson's disease. A frequency of occurrence of different allele variants of minisatellite UPS29 localized in intron of centaurin $\beta 5$ gene (*CENTB5*) was evaluated for patients with this pathology. The increase of frequency of UPS29 short alleles was observed for Parkinson's disease patients. This value depended on

patient sex and age of pathology debut. Statistically significant difference with control was found only for females with early (30–50 years old) and late (> 60 years old) onset of Parkinson's disease. We suppose that UPS29 might be used as new genetic markers for early (presymptomatic) diagnostics of some forms of Parkinson's disease.

✿ **KEY WORDS:** minisatellite UPS29; *CENTB5*; association; Parkinson's disease; inter-allelic difference.

✿ Информация об авторах

Сучкова Ирина Олеговна — с. н. с.
ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН
197376 Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова д.12.
E-mail: irsuchkova@mail.ru

Шубина Дарья Михайловна — аспирант.
ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН
197376 Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова д.12.
E-mail: iem@iem.spb.ru

Якимовский Андрей Фёдорович — профессор.
СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова
197022 Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого д. 6–8.
E-mail: jakim@spmu.rssi.ru

Борисова Елена Викторовна — зав. отд.
ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН
197376 Россия, Санкт-Петербург, П. С. Малый пр. д. 13.
E-mail: doc_Lena@mail.ru

Елисева Надежда Геннадьевна — клинический ординатор.
ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН
197376 Россия, Санкт-Петербург, П. С. Малый пр. д. 13.
E-mail: iem@iem.spb.ru

Сасина Людмила Константиновна — с. н. с.
ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН
197376 Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова д.12.
E-mail: sassina2001@hotmail.com

Баранова Татьяна Валерьевна — научный сотрудник.
ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН
197376 Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова д.12.
E-mail: iem@iem.spb.ru

Баранов Владислав Сергеевич — член-корр. РАМН, зав. лаб., профессор.
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.
199034 Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия д. 3.
E-mail: baranov@VB2475.spb.edu

Паткин Евгений Львович — зав. лаб.
ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН
197376 Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова д.12.
E-mail: elp44@mail.ru

Suchkova Irina Olegovna — senior researcher.
Institute of Experimental Medicine RAMS
197376, Saint-Petersburg, Akad. Pavlova st., 12.
E-mail: irsuchkova@mail.ru

Shubina Dar'ja Mihailovna — postgraduate student.
Institute of Experimental Medicine RAMS
197376, Saint-Petersburg, Akad. Pavlova st., 12.
E-mail: iem@iem.spb.ru

Yakimovskii Andrei Fyodorovich — professor.
Pavlov's State Medical University
197022, Saint-Petersburg, L'va Tolstogo st., 6–8,
E-mail: jakim@spmu.rssi.ru

Borisova Elena Viktorovna — the head of department.
Clinic of Neurology, Institute of Experimental Medicine RAMS
197376, Saint-Petersburg, P. S. Malyy pr., 13,
E-mail: doc_Lena@mail.ru

Eliseeva Nadejda Gennadievna — resident.
Clinic of Neurology, Institute of Experimental Medicine RAMS
197376, Saint-Petersburg, P. S. Malyy pr., 13,
E-mail: iem@iem.spb.ru

Sasina Lyudmila Konstantinovna — senior researcher.
Institute of Experimental Medicine RAMS
197376, Saint-Petersburg, Akad. Pavlova st., 12.
E-mail: sassina2001@hotmail.com

Baranova Tat'yana Valer'evna — researcher.
Institute of Experimental Medicine RAMS
197376, Saint-Petersburg, Akad. Pavlova st., 12.
E-mail: iem@iem.spb.ru

Baranov Vladislav Sergeevich — corresponding member of RAMS, the head of laboratory, professor.
Institute for Obstetrics and Gynecology Named after D. O. Ott, RAMS
199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3,
E-mail: baranov@VB2475.spb.edu

Patkin Evgeniy L'vovich — the head of laboratory.
Institute of Experimental Medicine RAMS
197376, Saint-Petersburg, Akad. Pavlova st., 12.
E-mail: elp44@mail.ru