

УДК 575.224.22

Полиморфизм циркадных генов как фактор развития шизофрении

Механцева К.В.

Академия Биологии и Биотехнологии Южного Федерального Университета, Ростов-на-Дону, e-mail: biolog@sfedu.ru.

Аннотация

Известно, что циркадные часы влияют на протекание многих физиологических и биохимических процессов в организме: метаболизм, старение, пролиферация клеток, и могут оказывать влияние на развитие заболеваний, в том числе – психических расстройств. За последние пятнадцать лет было проведено более десяти исследований взаимосвязи полиморфизмов циркадных генов и шизофрении или шизоаффективного расстройства. В нескольких исследованиях ученые пришли к выводу, что нарушение циркадных ритмов может быть связано с развитием психических заболеваний. Позднее была установлена и статистически обоснована связь между полиморфизмами гена NPAS2 и шизофренией, гена CLOCK и синдромом беспокойных ног. Помимо исследований точечных мутаций, был проведен общий анализ паттернов работы циркадного механизма. Было установлено, что у больных шизофренией нарушен ритм экспрессии генов CRY1 и PER2 в фибробластах. Экспрессия генов CLOCK, PER2 и CRY1 в клетках крови у пациентов с психическим заболеванием была снижена по сравнению со здоровыми людьми. В результате проведенных исследований можно предположить, что облегчить симптомы некоторых психических расстройств можно, повлияв на работу циркадных ритмов.

Polymorphisms of circadian genes as a factor of schizophrenia development

Mekhantseva K.V.

Academy of Biology and Biotechnology, Southern Federal University, Rostov-on-Don, e-mail: biolog@sfedu.ru.

Abstract

In living organisms circadian rhythms affect a lot of physiological and biochemical processes, such as metabolism, aging and cell proliferation, and may have an impact on the course of diseases including mental illnesses. More than ten studies on the links between circadian genes' polymorphisms and schizophrenia or schizoaffective disorder were undertaken during the past fifteen years. In several studies it was discovered that disrupted circadian rhythms might be related with development of mental diseases. Later a link between polymorphisms of NPAS2 and schizophrenia, CLOCK and restless legs syndrome was provided. Apart from point mutation researches, general analysis of circadian mechanism's patterns was done. In patients with schizophrenia, disrupted rhythms of CRY1 and PER2 expression in extracted fibroblasts were discovered. Expression of CLOCK, PER2 and CRY1 in blood cells was reduced in patients with mental diseases compared to normal people. As a result, it may be assumed that treating the disruption of circadian rhythms might be a key to improvement of patients with several mental diseases' health.

Ключевые слова: циркадные гены, шизофрения, часовые гены, нарушение циркадных ритмов, гены, контролируемые циркадными часами.

Keywords: circadian genes, schizophrenia, clock genes, circadian rhythms disruption, clock-controlled genes.

Работа многих организмов, в том числе млекопитающих, ориентирована на смену дня и ночи, а связь между движением Земли и механизмами работы организма осуществляют циркадные часы. В результате исследований было установлено, что циркадные часы в значительной степени контролируют поведение, физиологию организмов, а также сон, метаболизм, пролиферацию клеток [1, с.1].

Разработка новых подходов к исследованиям позволила подробно изучить механизм работы циркадианных часов у млекопитающих. Этот механизм организован иерархически и включает центральные и периферические осцилляторы. Центральные осцилляторы

расположены в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, которое получает информацию от сетчатки и синхронизирует периферические часы со сменой дня и ночи. Периферические осцилляторы расположены в других областях мозга и тканях. [2, с.3]. Связь между центральными и периферическими осцилляторами осуществляется с помощью нейронных и гуморальных путей, а также косвенно.

В настоящее время открыты и изучаются около 20 часовых генов, среди них: PER, CRY, CLOCK, TIMELESS, ARNTL, NPAS, а также REVERB, DEC, POR, CK1 [2, с.2].

Взаимосвязь полиморфизмов циркадных генов и развития психических расстройств, в том числе шизофрении и шизоаффективного расстройства, исследуется уже более 15 лет. Используются не только образцы тканей больных людей, но и лабораторные животные для построения моделей.[3, с.1-2]

Исследования Мартина в 2005 году и др. показали, что у пожилых людей с шизофренией нарушены циркадианные ритмы по сравнению со здоровыми пациентами того же пола и возраста.[4, с.5] Тогда же ученые из Питтсбургской школы медицины, США, выяснили, что склонность к вечернему хронотипу может быть связана с повышенным риском развития шизофрении.[5, с. 2] Позже, в 2009 году, ими было опубликовано еще одно исследование, в котором была статистически обоснована связь между шизофренией или шизоаффективным расстройством и конкретными полиморфизмами в генах NPAS2.

В 2006 году группой ученых из Техасского юго-западного медицинского центра были опубликованы результаты исследования полиморфизмов ДНК в циркадианных генах у людей с ментальными расстройствами, но они не посчитали обнаруженные зависимости статистически значимыми. Были проанализированы экзоны девяти циркадианных генов (BMAL1, BMAL2, CRY1, CRY2, CLOCK, NPAS2, PER1, PER2, PER3). Всего было взято 2000 образцов, из которых случайным образом выбрали 288. Из них у 38 наблюдались расстройства психического характера, у 29 - конкретно шизофрения (примерно 1,44%). При исследовании у испытуемых гена BMAL2 были обнаружены три типа генетических изменений экзонов, которые вызвали изменения структуры аминокислот. Оказалось, что 6,25% пациентов с одним из таких изменений имеют шизофрению, 6,25% - шизоаффективное расстройство. Авторы не считают, что это генетическое изменение оказывает функциональное влияние на белок, за который отвечает BMAL2, так как аминокислоты лизин и аргинин выполняют схожие функции и среди образцов либо одна, либо другая из них занимают одно положение. В гене NPAS2 из 288 образцов были обнаружены 5 экзонных генетических изменений, из которых 2 приводили изменению последовательности аминокислот. Однако авторы также считают, что данные генетические изменения не влияют на реализацию белка, так как расположены в плохо изученных регионах ДНК.[6, с. 4] Тогда же, в 2006 г., в результате исследования 145 образцов

больных и 128 здоровых людей было установлено, что полиморфизм T3111C гена CLOCK статистически связан с развитием шизофрении. [7,с.5]

В 2014 г. была обнаружена и статистически подтверждена связь между полиморфизмами гена CLOCK и развитием синдрома беспокойных ног. [8, с.4] В 2016 г. ученые из Швеции сравнили экспрессию генов CLOCK, BMAL1, PER1, PER2, CRY1, CRY2, REV-ERB α и DBP в выделенных фибробластах больных шизофренией с генами здоровых людей и выяснили, что ритмичность CRY1 и PER2 в образцах больных шизофренией нарушена. Также они исследовали группу образцов одноядерных клеток крови пациентов в первом эпизоде психоза и здоровых людей и выяснили, что у больных подавлена экспрессия генов CLOCK, PER2 и CRY1 по сравнению со здоровыми пациентами. [9, с.5]

На протяжении последних нескольких лет ученые уделяют внимание не только отдельным циркадианным генам и их полиморфизмам в связи с развитием шизофрении, но и общим паттернам поведения генетического циркадного механизма. В 2019 г. было проведено исследование ритмов экспрессии генов в мозге у 46 умерших человек с шизофренией и у подобранных по необходимым характеристикам 46 здоровых человек. Было выяснено, что у пациентов с шизофренией есть набор генов, который управляет суточными ритмами в коре. Также оказалось, что у них нарушена ритмичность экспрессии некоторых циркадианных генов по сравнению с нормой.[10, с. 2]

Таким образом, разными учеными в нескольких исследованиях была обнаружена связь между полиморфизмами циркадианных генов CLOCK, NPAS2, PER2, PER3, PORB и шизофренией или шизоаффективным расстройством. Исходя из этого, можно сделать предположение о том, что лечение расстройства циркадных ритмов может быть одним из путей облегчения симптомом и улучшения общего состояния пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством.

Список литературы:

1. Lee Y, Lahens NF, Zhang S, Bedont J, Field JM, Sehgal A. G1/S cell cycle regulators mediate effects of circadian dysregulation on tumor growth and provide targets for timed anticancer treatment. PLoS Biol. 2019. vol. 17 no. 4.
2. Shostak A. Circadian Clock, Cell Division, and Cancer: From Molecules to Organism. Int J Mol Sci. 2017. vol. 18. no. 4. P. 873.
3. Oliver P.L., Sobczyk M.V., Maywood E.S., Edwards B., Lee S., Livieratos A., Oster H., Butler R., Godinho S.I., Wulff K., Peirson S.N., Fisher S.P., Chesham J.E., Smith J.W., Hastings

M.H., Davies K.E., Foster R.G. Disrupted circadian rhythms in a mouse model of schizophrenia. *Curr Biol*. 2012. vol. 22. no 4. P. 314.

4. Mansour HA, Talkowski ME, Wood J, Chowdari KV, McClain L, Prasad K, Montrose D, Fagiolini A, Friedman ES, Allen MH, Bowden CL, Calabrese J, El-Mallakh RS, Escamilla M, Faraone SV, Fossey MD, Gyulai L, Loftis JM, Hauser P, Ketter TA, Marangell LB, Miklowitz DJ, Nierenberg AA, Patel J, Sachs GS, Sklar P, Smoller JW, Laird N, Keshavan M, Thase ME, Axelson D, Birmaher B, Lewis D, Monk T, Frank E, Kupfer DJ, Devlin B, Nimgaonkar VL. Association study of 21 circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *Bipolar Disord*. 2009. vol. 7. P. 701.

5. Mansour HA, Wood J, Chowdari KV, Dayal M, Thase ME, Kupfer DJ, Monk TH, Devlin B, Nimgaonkar VL. Circadian phase variation in bipolar I disorder. *Chronobiol Int*. 2005. vol. 22. No. 3. P. 571.

6. Pieper, Andrew & Rush, Augustus & John, Annie & Choate, Lindsay & Gibson, Amy & Ayacannoo, Sharon & Noack, Krista & Han, Tina & Quinn, Charles & Ihara, Tokuku & Probst, Brandon & Mcknight, Steven. Polymorphic Variation in Human Circadian Genes in Mental Illness. 2006. Published on www.mcknightlab.com.

7. Takao T, Tachikawa H, Kawanishi Y, Mizukami K, Asada T. CLOCK gene T3111C polymorphism is associated with Japanese schizophrenics: a preliminary study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007. vol. 4. P. 273

8. Kang, Seung-Gul, Park, Young Min, Kim, Leen, and 이헌정. “Glutathione S-Transferase (GST) 유전자 다형성과 항정신병약물로 유발된 하지불안증후군의 연관 연구.” *수면정신생리* 2015, vol.1, P. 25–29.

9. Johansson A.S., Owe-Larsson B., Hetta J., Lundkvist G.B. Altered circadian clock gene expression in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016. vol. 174 no. 1-3. P. 17-23.

10. Marianne L. Seney, Kelly Cahill, John F. Enwright III, Ryan W. Logan, Zhiguang Huo, Wei Zong, George Tseng & Colleen A. McClung. Diurnal rhythms in gene expression in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Nat Commun* 10, 2019 . P. 3355.

Martin JL, Jeste DV, Ancoli-Israel S. Older schizophrenia patients have more disrupted sleep and circadian rhythms than age-matched comparison subjects. *J Psychiatr Res*. 2005. vol. 39. P. 251–259.