

DOI : 10.31363/2313-7053-2019-4-1-98-100

## Типы течения шизофрении и полиморфизмы генов нейрональных протеинкиназ на модели PIP5K2A, GSK3B и AKT1

Полтавская Е.Г.<sup>1</sup>, Федоренко О.Ю.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>НИИ психического здоровья Томского НИМЦ<sup>2</sup>Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

**Резюме.** Роль протеинкиназ при шизофрении активно изучается. Однако влияние полиморфизмов генов протеинкиназ на клинические проявления заболевания мало изучено. Было обследовано 384 пациента с диагнозом шизофрении в соответствии с МКБ-10 (F20) (269 пациентов с непрерывным течением шизофрении; 115 пациентов с эпизодическим течением болезни). Генотипирование полиморфизмов *PIP5K2A* (rs10828317, rs8341, rs746203), *GSK3B* (rs334558), *AKT1* (rs3730358, rs1130214) проводилось методом ПЦР в реальном времени. Выявлена ассоциация rs8341 *PIP5K2A* с типом течением шизофрении. Генотип СТ был ассоциирован с непрерывным типом течения шизофрении, генотип ТТ — с эпизодическим. Нарушения фосфоинозитидного пути могут быть возможной причиной перехода к более тяжелому непрерывному течению шизофрении.

**Ключевые слова:** шизофрения, PIP5K2A, GSK3B, AKT1, полиморфизм гена.

### Type of course of schizophrenia and polymorphisms of neuronal protein kinase genes on the model of PIP5K2A, GSK3B and AKT1

Poltavskaya E.G., Fedorenko O.Y.

Mental Health Research Institute of Tomsk NRMС

**Summary.** The role of protein kinases in schizophrenia is being actively studied. However, the effect of protein kinase gene polymorphisms on the clinical manifestations of the disease has been little studied. We examined 384 patients diagnosed with schizophrenia in accordance with ICD-10 (F20) (269 patients with a continuous course of schizophrenia; 115 patients with an episodic course of the disease). Genotyping of polymorphisms *PIP5K2A* (rs10828317, rs8341, rs746203), *GSK3B* (rs334558), *AKT1* (rs3730358, rs1130214) was carried out by real-time PCR method. An association of rs8341 *PIP5K2A* with the type of course of schizophrenia was revealed. The CT genotype was associated with a continuous type of schizophrenia, the TT genotype with an episodic one. Disorders of the phosphoinositide pathway may be a possible cause of the transition to a more severe continuous course of schizophrenia.

**Keywords:** schizophrenia, PIP5K2A, GSK3B, AKT1, gene polymorphism.

**Введение.** Давно известно, что шизофрения имеет большую генетическую компоненту. Результаты GWAS указывают на то, что шизофрения является полигенным расстройством, для которого тысячи общих генетических вариантов со скромными индивидуальными эффектами действуют в совокупности, повышая склонность к болезням [6]. Тем не менее, многие вопросы остаются без ответа, в том числе, в чем выражено их индивидуальное клиническое значение. Роль протеинкиназ при шизофрении активно изучается [1,3]. Однако влияние полиморфизмов генов протеинкиназ на клинические проявления заболевания мало изучено. В этой работе мы изучили возможную связь между полиморфными вариантами генов протеинкиназ *PIP5K2A* (фосфатидилинозитол-5-фосфат-4-киназа, тип II, альфа), *GSK3B* (гликогенсинтаза 3 бета) и *AKT1* (изоформа протеинкиназы В) и типом течения шизофрении в популяции пациентов с шизофренией, проживающих в Сибирском регионе, чтобы установить возможную роль этих генов в клинической гетерогенности заболевания.

**Материалы и методы.** Было обследовано 384 пациента (237 мужчин и 147 женщин) из трех психиатрических больниц в Сибири с диагнозом шизофрении в соответствии с МКБ-10 (F20). Тип течения шизофрении (непрерывное или эпизодическое) определялось по МКБ-10 — в классификации для этого используется пятый символ. Продолжительность заболевания составила 14(7–25) лет (приведено значение Me(Q25–Q75)). В рамках исследования были выделены 2 подгруппы: 1) 269 пациентов с непрерывным течением шизофрении; 2) 115 пациентов с эпизодическим течением болезни. ДНК выделяли фенол-хлороформным методом. Генотипирование полиморфизмов *PIP5K2A* (rs10828317, rs8341, rs746203), *GSK3B* (rs334558), *AKT1* (rs3730358, rs1130214) проводилось методом ПЦР в реальном времени с использованием наборов TaqMan (Applied Biosystems, США). Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 21.

**Результаты и обсуждение.** Из шести полиморфизмов, исследованных для *PIP5K2A*, *GSK3B* и *AKT1*, только rs8341 *PIP5K2A* показал значимую

**Таблица 1**  
**Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов PIP5K2A, GSK3B, AKT1 у больных шизофренией с различными типами течения заболевания.**  
**Table 1. Frequency distribution of genotypes and alleles of PIP5K2A, GSK3B, AKT1 polymorphisms in patients with schizophrenia with different types of course of the disease.**

SNP Ген	Генотип Аллель	Частота генотипов, аллелей		$\chi^2$	p-value	OR	CI 95%
		Пациенты с непрерывным типом течения шизофрении (n=269)	Пациенты с эпизодическим типом течения шизофрении (n=115)				
rs10828317 PIP5K2A	CC	0.187	0.175	0.072	0.965	1.08	0.61 — 1.91
	CT	0.403	0.412				
	TT	0.410	0.412				
	C	0.388	0.382	0.030	0.870	1.03	0.75 — 1.41
	T	0.612	0.618			0.97	0.71 — 1.34
rs8341 PIP5K2A	CC	0.387	0.426	6.559	0.038	0.85	0.54 — 1.32
	CT	0.502	0.383				
	TT	0.112	0.191				
	C	0.638	0.617	0.280	0.600	1.09	0.79 — 1.50
	T	0.362	0.383			0.92	0.67 — 1.26
rs746203 PIP5K2A	CC	0.133	0.195	4.756	0.093	0.63	0.35 — 1.14
	CT	0.494	0.381				
	TT	0.373	0.425				
	C	0.380	0.385	0.010	0.900	0.98	0.71 — 1.35
	T	0.620	0.615			1.02	0.74 — 1.41
rs334558 GSK3B	AA	0.316	0.242	2.162	0.339	1.44	0.83 — 2.51
	AG	0.464	0.547				
	GG	0.220	0.211				
	A	0.548	0.516	0.540	0.460	1.14	0.81 — 1.60
	G	0.452	0.484			0.88	0.62 — 1.24
rs3730358 AKT1	AA	0.024	0.031	0.545	0.762	0.77	0.18 — 3.30
	AG	0.243	0.276				
	GG	0.733	0.694				
	A	0.145	0.168	0.550	0.460	0.84	0.53 — 1.33
	G	0.855	0.832			1.19	0.75 — 1.89
rs1130214 AKT1	GG	0.438	0.439	0.121	0.941	1.00	0.62 — 1.62
	GT	0.462	0.449				
	GT	0.100	0.112				
	G	0.669	0.663	0.020	0.890	1.03	0.72 — 1.47
	T	0.331	0.337			0.97	0.68 — 1.40

связь ( $\chi^2=6,559$ ,  $p=0,038$ ) с типом течением шизофрении (Табл.1). Генотипы rs8341\*CT (OR=1,63; 95% CI:1,04–2,54) был ассоциирован с непрерывным типом течения, тогда как генотип rs8341\*TT (OR=0,53; 95% CI:0,29–0,97) был связан с эпизодическим типом течения шизофрении. То есть, по видимому, генотип rs8341\*TT обладает протективным свойством против более тяжелого по сравнению с эпизодическим непрерывного течения шизофрении.

Ген PIP5K2A был исследован как ген предрасположенности к развитию шизофрении [3] и развитию антипсихотик-индуцированной поздней дискинезии [4]. Основной продукт PIP5K2A — фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат — участвует в трансмембранной нейромедиации, регулируя работу нейрональных ионных каналов и транспортеров [3,4]. Важность AKT1 для патогенеза психических расстройств, в том числе шизофрении, обусловлена участием данного белка в сигнальных путях серотонина,

дофамина, BDNF, NGF, а также ингибированием киназы GSK-3B [2]. GSK-3B вовлечена в регуляцию транспорта в аксонах [5]. В ходе проведенного исследования мы выявили ассоциацию гена PIP5K2A в определение типа течения шизофрении, однако не выявили влияния генов GSK3B и AKT1 на данный признак.

**Заключение.** Таким образом, мы получили подтверждение участия rs8341 PIP5K2A в развитии клинических фенотипов шизофрении, а именно в формировании непрерывного либо эпизодического типа течения заболевания. Нарушения фосфоинозитидного пути могут быть возможной причиной перехода к более тяжелому непрерывному течению шизофрении. Однако выяснение его возможной роли в этиологии шизофрении потребует дальнейших исследований.

**Источники финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-315-20019.

## Литература/References

1. Иванова С.А., Лосенков И.С., Бохан Н.А. Роль киназы гликогенсинтазы-3 $\beta$  в патогенезе психических расстройств. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(6):93-100. [Ivanova SA, Losenkov IS, Bokhan NA. Role of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  in the pathogenesis of mental disorders. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2014;114(6):93-100 (In Russ.).]
2. Лосенков И.С., Вялова Н.М., Симуткин Г.Г., Иванова С.А., Бохан Н.А. Полиморфизмы гена GSK3B при депрессивных расстройствах. Современные проблемы науки и образования. 2013;6. [Losenkov IS, Vyalova NM, Simutkin GG, Ivanova SA, Bokhan NA. GSK3B gene polymorphism in depressive disorders. Modern problems of science and education. 2013;6. (In Russ.).]
3. Fedorenko O, Rudikov EV, Gavrilova VA, Boiarko EG, Semke AV, Ivanova SA. Association of (N251S)-PIP5K2A with schizophrenic disorders: a study of the Russian population of Siberia. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2013; 113:58–61.
4. Fedorenko OY, Loonen AJ, Lang F, Toshchakova VA, Boyarko EG, Semke AV, et al. Association study indicates a protective role of phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase against tardive dyskinesia. Int J Neuropsychopharmacol. 2014;18(6). pii: pyu098. doi: 10.1093/ijnp/pyu098.
5. Pigino G, Morfini G, Pelsman A, Mattson MP, Brady ST, Busciglio J. Alzheimer's presenilin 1 mutations impair kinesinbased axonal transports. J. Neurosci. 2003;23:4499–4508.
6. Psychosis Endophenotypes International Consortium, Wellcome Trust Case-Control Consortium, Bramon E, Pirinen M, Strange A, Lin K, et al. A genome-wide association analysis of a broad psychosis phenotype identifies three loci for further investigation. Biol. Psychiatry 2014;75(5):386–97. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.03.033.

## Сведения об авторах

**Полтавская Евгения Григорьевна** — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра. E-mail: egboyarko@mail.ru

**Федоренко Ольга Юрьевна** — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра. E-mail: f\_o\_y@mail.ru