

УДК 575.22

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *MDR1* ЧЕЛОВЕКА В ПОПУЛЯЦИЯХ СИБИРИ И СРЕДНЕЙ АЗИИ

© 2007 г. Я. Р. Пельс, А. В. Марусин, М. Г. Спиридонова, В. А. Степанов*

Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского научного центра
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, 634050, Томск

Поступила в редакцию 03.01.2007 г.

Принята к печати 07.02.2007 г.

Ген множественной лекарственной устойчивости (*MDR1*, *ABCB1*) кодирует Р-гликопротеин – АТФ-зависимый переносчик, который участвует в выведении из клетки лекарственных средств, ксенобиотиков, пептидов. Ген *MDR1* экспрессируется в таких органах, как головной мозг, почки, печень, желудочно-кишечный тракт. Предполагается, что Р-гликопротеин может принимать участие в формировании индивидуальной устойчивости к воздействию ксенобиотиков и к инфекционным заболеваниям. Ряд полиморфных сайтов в гене *MDR1* ассоциирован с уровнем его экспрессии, а также со способностью к выведению лекарственных средств и устойчивостью к различным нейродегенеративным заболеваниям и заболеваниям желудочно-кишечного тракта. Нами определены частоты пяти однонуклеотидных полиморфных сайтов (3435С/Т, 2677G/Т/А, 1236С/Т, +139С/Т и –1G/А), локализованных в гене *MDR1*, частоты гаплотипов, а также охарактеризованы генетическая дифференциация и структура неравновесия по сцеплению в популяциях русских, тувинцев, северных и южных киргизов. Значимые генетические различия обнаружены между популяциями русских и северных киргизов, а также между тувинцами и северными киргизами. Структура неравновесия по сцеплению характеризуется высокой популяционной специфичностью.

Ключевые слова: популяции человека, Сибирь, Средняя Азия, неравновесие по сцеплению, однонуклеотидный полиморфизм, ген множественной лекарственной устойчивости.

POLYMORPHISM OF HUMAN *MDR1* GENE IN THE SIBERIAN AND CENTRAL ASIAN POPULATIONS, by Ya. R. Pels, A. V. Marusin, M. G. Spiridonova, V. A. Stepanov* (Institute for Medical Genetics, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, 634050 Russia; *e-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru). The multidrug resistance gene (*MDR1*, *ABCB1*) encodes transmembrane P-glycoprotein an ATP-dependent transporter, which is involved in elimination of drugs, xenobiotics, peptides from a cell. It is expressed in such organs as a brain, kidneys, a liver, a gastroenteric tract. It is supposed, that this protein may take part in formation of individual resistance to action of adverse factors of an environment, such as toxic substances, xenobiotics and infectious diseases. A number of polymorphisms in *MDR1* gene is associated with a expression level and functioning of the gene, as well as with the ability to eliminate drugs and with the resistance to various neurodegeneration and gastroenteric tract diseases. In this study the frequencies of five single nucleotide polymorphisms (SNPs) (3435C/T, 2677G/T/A, 1236C/T, +139C/T and –1G/A), located in *MDR1* gene, frequencies of haplotypes, the genetic differentiation and linkage disequilibrium pattern in populations of Russians, Tuvinians, northern and southern Kirghizes are described. Significant genetic differences were found between populations of Russians and northern Kirghizes, and also between Tuvinians and northern Kirghizes. The linkage disequilibrium pattern is characterized by high population specificity.

Key words: human populations in the Siberian and Central Asian, linkage disequilibrium, single nucleotide polymorphism, multidrug resistance gene.

Р-гликопротеин, продукт гена множественной лекарственной устойчивости *MDR1* (*ABCB1*) – трансмембранный переносчик различных липофильных веществ (ксенобиотики, лекарственные

средства, пептиды, вирусные частицы) [1–5]. Ген *MDR1* длиной 209660 п.н. локализован на коротком плече седьмой хромосомы (7q21.1). Он содержит 29 экзонов и экспрессируется с образованием транскрипта длиной 4916 н. [6, 7]. Белок *MDR1* принадлежит к семейству АТФ-зависимых мембранных переносчиков. Он состоит из 1280 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу 141462 Да. Функция белка состоит в пере-

Принятые сокращения: *MDR1* (multidrug resistance gene) – ген множественной лекарственной устойчивости; SNP (single nucleotide polymorphism) – однонуклеотидный полиморфизм; ог – основной гаплотип.

*Эл. почта: vadim.stepanov@medgenetics.ru

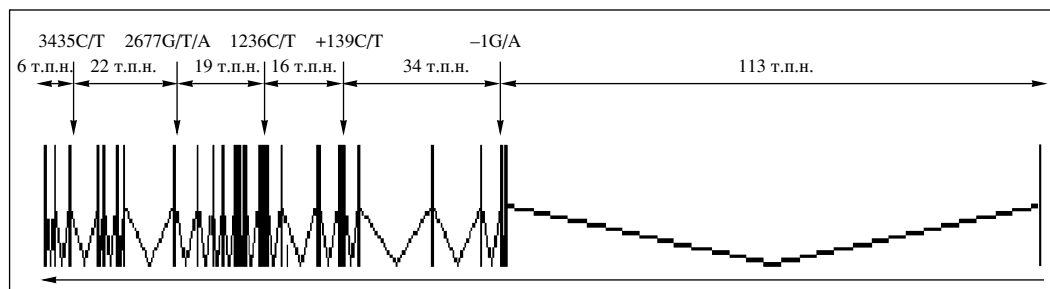


Рис. 1. Карта гена *MDR1* и локализация на нем SNP.

носе лекарственных средств и других соединений из клетки в межклеточное пространство. Выявлена связь Р-гликопротеина с устойчивостью раковых клеток к химиотерапии [8, 9], его участие в возникновении феномена множественной лекарственной устойчивости, а также установлена корреляция устойчивости с амплификацией нуклеотидной последовательности, названной *mdr* [10–12]. Повышенный уровень Р-гликопротеина в опухолевых клетках приводит к развитию в них устойчивости ко многим противоопухолевым препаратам [13]. Р-гликопротеин синтезируется в кишечнике, почках, печени, а также в эндотелиальных клетках сосудов головного мозга человека [14–17].

Функции и распространение Р-гликопротеина позволяют говорить о его участии в формировании устойчивости организма к различным токсинам. Функционируя в различных органах, Р-гликопротеин выводит ксенобиотики из организма через мочу, желчь, желудочно-кишечный тракт [18].

К настоящему времени опубликовано большое количество работ, посвященных изучению функционального полиморфизма гена *MDR1*, в которых анализируют корреляции между различными SNP и уровнем экспрессии гена, а также транспортной активностью белка [5, 19, 20]. В этих работах проведен поиск SNP, которые влияют на способность Р-гликопротеина выводить из клетки лекарственные средства, что важно в случае химиотерапии опухолей. Обнаружена также ассоциация некоторых SNP в гене *MDR1* с нейродегенеративными заболеваниями и заболеваниями желудочно-кишечного тракта [13, 21, 22]. Однако с позиций эволюционной генетики человека важна другая сторона функционирования гена *MDR1*. Существуют данные, указывающие на участие этого гена в формировании устойчивости человеческого организма к различным инфекциям в результате приобретения резистентности к бактериальным токсинам или вирусам [3, 4, 23]. В то же время, очевидно, что за всю историю *Homo sapiens* (включая современную) инфекционные заболевания были самым мощным фактором естественного отбора. Следовательно, генетическая вариабельность гена *MDR1* в современных популя-

циях формировалась, вероятно, в значительной степени под действием естественного отбора.

Цель нашей работы – определить частоты генотипов и гаплотипов пяти SNP в гене *MDR1* и описать структуру неравновесия по сцеплению у представителей различных географических и этнических групп (русские, тувинцы, северные и южные киргизы).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалом исследования служили четыре выборки: русские жители города Томска ($N = 90$); тувинцы ($N = 142$) из поселка Бай-Тайга, республика Тыва; киргизы южные ($N = 44$) из Оша и киргизы северные ($N = 41$) из Бишкека, Кыргызстан. Общий объем выборки составил 317 человек.

В качестве маркеров были выбраны пять SNP: 3435C/T (rs1045642), 2677G/T/A (rs2032582), 1236C/T (rs1128503), +139C/T (rs1202168) и –1G/A (rs2214102), равномерно распределенных в кодирующей части гена *MDR1* (рис. 1). Сайты 3435C/T и 1236C/T расположены в экзонах 26 и 12, в позициях 3435 и 1236 кДНК соответственно. Замены C/T в этих сайтах не приводят к замене аминокислотного остатка, тем не менее полиморфный сайт 3435C/T ассоциирован с уровнем экспрессии гена *MDR1* и функционированием Р-гликопротеина [5]. Сайт 2677G/T/A локализован в экзоне 21, замены G/A и G/T в позиции 2677 кДНК приводят к заменам аланин/серин и аланин/треонин соответственно [22]. Сайт –1G/A локализован во втором экзоне в некодирующем участке [5, 24]. Сайт +139C/T локализован в интроне 6 [5].

Генотипирование проводили при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Условия проведения ПЦР и рестрикции опубликованы ранее [24]. После амплификации и рестрикции генотипирование проводили в 2- или 3%-ном агарозном геле с добавлением бромистого этидия. Рестрикционные фрагменты визуализировали при помощи ультрафиолетового трансиллюминатора.

Таблица 1. Частоты аллелей, гетерозиготность и уровень значимости по пяти SNP-маркерам в гене *MDR1*

Локус/популяция	Частота аллеля			Гетерозиготность наблюдаемая	Гетерозиготность ожидаемая	Уровень значимости*
	С	Т	А			
C3435T						
Русские	0.43	0.57		0.44	0.49	0.3940
Тувинцы	0.43	0.57		0.46	0.49	0.4810
Киргизы северные	0.39	0.61		0.60	0.47	0.1690
Киргизы южные	0.49	0.51		0.42	0.50	0.3670
G2677T(A)	G	T	A			
Русские	0.51	0.47	0.02	0.51	0.50	1.0000
Тувинцы	0.47	0.43	0.09	0.56	0.49	0.1050
Киргизы северные	0.57	0.36	0.08	0.43	0.48	0.6770
Киргизы южные	0.59	0.35	0.06	0.42	0.46	0.7530
C1236T	C	T				
Русские	0.55	0.45		0.48	0.50	0.9070
Тувинцы	0.46	0.54		0.57	0.50	0.1130
Киргизы северные	0.40	0.60		0.43	0.49	0.5910
Киргизы южные	0.43	0.57		0.54	0.49	0.7200
+139C/T	C	T				
Русские	0.55	0.45		0.51	0.49	1.0000
Тувинцы	0.54	0.46		0.49	0.50	0.9000
Киргизы северные	0.78	0.22		0.30	0.35	0.5800
Киргизы южные	0.56	0.44		0.48	0.49	1.0000
-1G/A	G	A				
Русские	0.97	0.03		0.07	0.07	1.0000
Тувинцы	1.00	0.00		0.00	0.00	1.0000
Киргизы северные	0.97	0.03		0.05	0.05	1.0000
Киргизы южные	0.96	0.04		0.08	0.08	1.0000

* Уровень соответствия равновесию Харди–Вайнберга.

Уровень генетического разнообразия и межпопуляционной дифференциации определяли методом анализа молекулярной вариабельности (AMOVA) с помощью программного пакета ARLEQUIN. Для анализа сцепления и блочной структуры гаплотипов использовали программу Harpview 3.2. Дендрограмму генетических взаимоотношений между популяциями строили при помощи программы PHYLIP.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мы проанализировали пять SNP-маркеров в гене *MDR1*, распределенных в участке размером около 100 т.п.н., включающем все кодирующие экзоны.

Частоты аллелей, гетерозиготность и уровень значимости этих маркеров представлены в табл. 1. Распределение частот аллелей всех локусов и во всех популяциях соответствует равновесию Харди–Вайнберга.

В большинстве случаев наблюдается высокая гетерозиготность, за исключением локуса -1G/A, который во всех популяциях оказался практически мономорфным, что согласуется с данными [19, 20, 24, 25].

Уровень генетической дифференциации популяций по частотам аллелей пяти SNP гена *MDR1*, оцененный с помощью коэффициента F_{st} , составил 1.18%. Данные о степени генетической дифференциации (F_{st}) в суммарной выборке по каждому из SNP представлены на рис. 2. Статистически незначимой оказалась дифференциация по маркерам 3435C/T, 2677G/T/A и 1236C/T и статистически значимой по маркерам +139C/T и -1G/A ($P < 0.01$). Различия между этими группами маркеров заключаются в том, что первая группа локализована в кодирующей части гена *MDR1*, а вторая – в некодирующей. Следовательно, можно предположить, что SNP первой группы либо имеют приспособительное значение, либо сцеплены

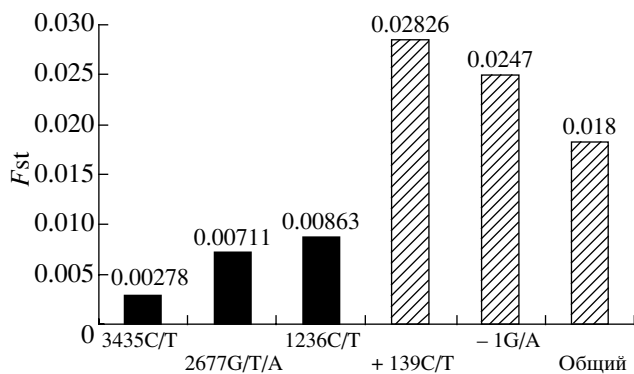


Рис. 2. Общая генетическая дифференциация полной выборки по всем изученным маркерам гена *MDR1*. Заштрихованные столбцы показывают значимые различия ($P < 0.05$).

с другими полиморфными сайтами, которые имеют приспособительное значение, так как их вариабельность ограничивается, вероятно, действием отбора, а значит, межэтнические различия меньше, чем у нефункциональных гаплотипов.

Анализ межпопуляционной дифференциации по частотам аллелей гена *MDR1* выявил значимые генетические различия ($P < 0.05$) между популяциями русских и северных киргизов, где коэффициент общей генетической дифференциации (F_{st}) составил 3.313%, а также между популяциями тувинцев и северных киргизов ($F_{st} = 2.574\%$).

Частоты гаплотипов пяти SNP были вычислены по данным генотипирования методом EM-алгоритма (expectation-maximization algorithm) с помощью программного пакета ARLEQUIN. В табл. 2 представлены частоты гаплотипов в изученных популяциях.

Сочетание аллелей четырех диаллельных и одного трехаллельного локуса теоретически может дать 48 гаплотипов. В изученных популяциях обнаружены 29 из них. В популяции русских выявлены 19 гаплотипов, у тувинцев – 20, у южных и северных киргизов – 16 и 14 соответственно. Гаплотипы, встречающиеся с частотой более 4% в любой из групп, названы нами основными гаплотипами (ог). Порог частоты, равный 4%, выбран в соответствии с применяемым подходом [25]. Всего таких гаплотипов обнаружено 13 (ог1–ог13), из них пять у русских, восемь у тувинцев, девять у южных киргизов и семь у северных киргизов. Основные гаплотипы, представленные во всех изученных популяциях – ог2, ог8, ог12 и ог13, в сумме составляют более 61% всех хромосом общей выборки. Наибольшими частотами характеризуются гаплотипы ог2 и ог13, каждый из которых в выборке встречается с частотой 21%.

Несмотря на разное число гаплотипов, киргизы и тувинцы обладают высоким уровнем гаплотипического разнообразия (0.87 и 0.89 соответственно)

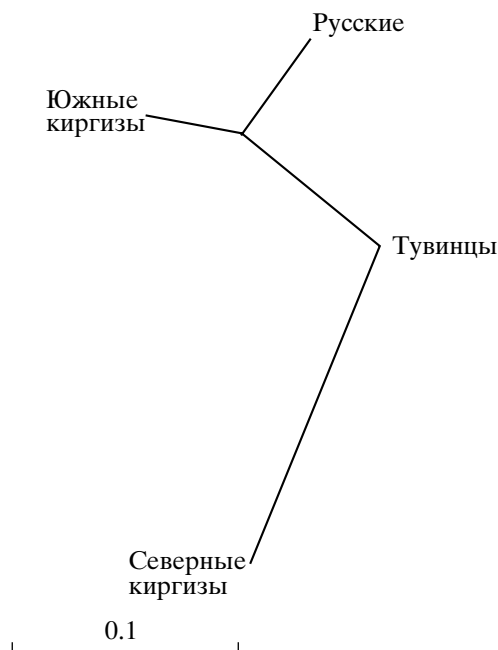


Рис. 3. Древо генетических расстояний между популяциями Сибири и Средней Азии, построенное по частотам гаплотипов гена *MDR1*.

и сходными частотами наиболее распространенных гаплотипов. Значительное генетическое разнообразие этих популяций выявлено и по другим маркерам, включая гаплотипы Y-хромосомы и некоторые аутосомные маркеры [26]. Это, вероятно, отражает участие разных по происхождению (древних европеоидных и монголоидных) компонентов в формировании генофондов этих популяций.

В то же время, более низкое гаплотипическое разнообразие в популяции русских ($H = 0.81$) при большем числе обнаруженных генотипов связано с высокими (около 30%) частотами двух основных гаплотипов (ог2 и ог13).

Сопоставляя наши результаты с данными по другим популяциям, можно отметить, что ог2 также широко представлен среди китайцев, малайцев, индийцев, европеоидов и афроамериканцев, а ог13 в тех же популяциях за исключением афроамериканцев.

На рис. 3 представлено построенное на основании частот гаплотипов гена *MDR1* древо генетических расстояний между четырьмя изученными популяциями. Полученные нами данные говорят о высокой генетической дифференциации киргизов. На построенном древе тувинцы находятся ближе к северным киргизам, чем южные киргизы. Кроме того, популяции русских, тувинцев и южных киргизов несколько обособлены от северных киргизов.

Таблица 2. Частоты гаплотипов гена *MDR1* в популяциях русских, тувинцев, северных и южных киргизов

Основной гаплотип (ог)	Гаплотип*	Популяция/частота гаплотипа			
	1 2 3 4 5	русские	тувинцы	киргизы южные	киргизы северные
ог1	САССА			0.74	
	САССG**	1.58	3.05	2.69	7.50
	САСТG		3.34		1.25
	САТСG		0.64		
ог2	CGССА	1.59		2.32	
	CGССG	28.85	16.65	22.44	15.94
ог3	CGСТG	3.80	6.83		2.76
	CGТСG	3.25	1.24	3.30	1.87
ог4	CGТТG	1.83	4.19	11.10	4.20
ог5	СТССG	0.38		4.05	
	СТСТG		0.42		
ог6	СТТСG	1.36	4.02		2.72
ог7	СТТТG	0.51	3.64	5.40	
	ТАССG		1.24	1.67	
	ТАСТG			1.02	
	ТАТСG		0.89		
ог8	TGCCG	7.93	10.40	7.92	10.86
	TGСТА	0.52		1.02	
	TGСТG	2.70	2.06		
	TGTСА	0.59			1.25
ог9	TGTСG		2.66	4.21	15.61
ог10	TGТТG		4.92	6.87	
	ТТССА				1.25
ог11	ТТССG	4.21	0.43		1.68
	ТТСТА	0.55			
	ТТСТG	3.16	1.71		
ог12	ТТТСG	5.53	12.66	4.74	18.81
	ТТТТА	1.50			
ог13	ТТТТG	30.17	19.01	20.51	14.29
Число гаплотипов		19	20	16	14
Гаплотипическое разнообразие (<i>H</i>)		0.81	0.89	0.87	0.87

* Номера SNP: 1 – 3435С/Т, 2 – 2677G/Т/А, 3 – 1236С/Т, 4 – +139С/Т, 5 – –1G/А

** Гаплотипы, выделенные жирным на сером фоне, встречаются с частотой более 4%.

На рис. 4 представлено древо генетических расстояний, построенное на основании частот гаплотипов, образованных тремя SNP: 3435С/Т, 2677G/Т (А) и 1 236С/Т. В это древо помимо изученных нами популяций включены и другие – малайцы, китайцы, индусы, европейцы и афроамериканцы [25]. Изученные нами популяции формируют на древе отдельный кластер. По использованным маркерам к ним наиболее близки европейцы, что вполне соответствует этниче-

ской истории и географии расселения русских, тувинцев и киргизов. В целом топология древа отражает структуру генетического разнообразия в популяциях, если исходить из гипотезы о недавнем африканском происхождении современного человека.

Структура неравновесия по сцеплению между изученными локусами показана на рис. 5. Картина неравновесия по сцеплению между SNP в гене *MDR1* имеет популяционно-специфический ха-



Рис. 4. Древо генетических расстояний между мировыми популяциями, построенное по частотам гаплотипов гена *MDR1*.

ракти. Ни в одной популяции не обнаружено протяженных сцепленных блоков. Выявлены отдельные блоки из двух близко расположенных SNP, характеризующиеся высоким уровнем сцепления ($D' > 0.85$). Однако структура этих блоков различна в разных популяциях.

Так, в русской популяции наиболее тесно сцеплены маркеры 3435C/T и 2677G/T/A ($D' = 0.87$), у тувинцев 2677G/T/A и 1236C/T ($D' = 0.86$), у южных киргизов 1236C/T и +139C/T ($D' = 0.93$). Примечательно, что даже очень близкие по происхождению популяции южных и северных киргизов имеют различную структуру неравновесия по сцеплению в пределах изученного участка генома.

Несомненно, специфичность неравновесия по сцеплению в популяциях человека представляет собой феномен, требующий пристального внимания в связи с изучением генетических основ широко распространенных заболеваний и генетическим картированием, основанным на ассоциативных исследованиях в популяционных выборках.

В заключение следует отметить, что в рассмотренных нами популяциях частоты аллелей использованных маркеров соответствуют частотам в других популяциях человека, в том числе, и маркера -1G/A, который характеризуется крайне низким уровнем полиморфизма. Найдены статистически значимые ($P < 0.05$) различия между популяциями русских и северных киргизов, а также тувинцев и северных киргизов по частотам аллелей этих маркеров. Распределение гаплотипов

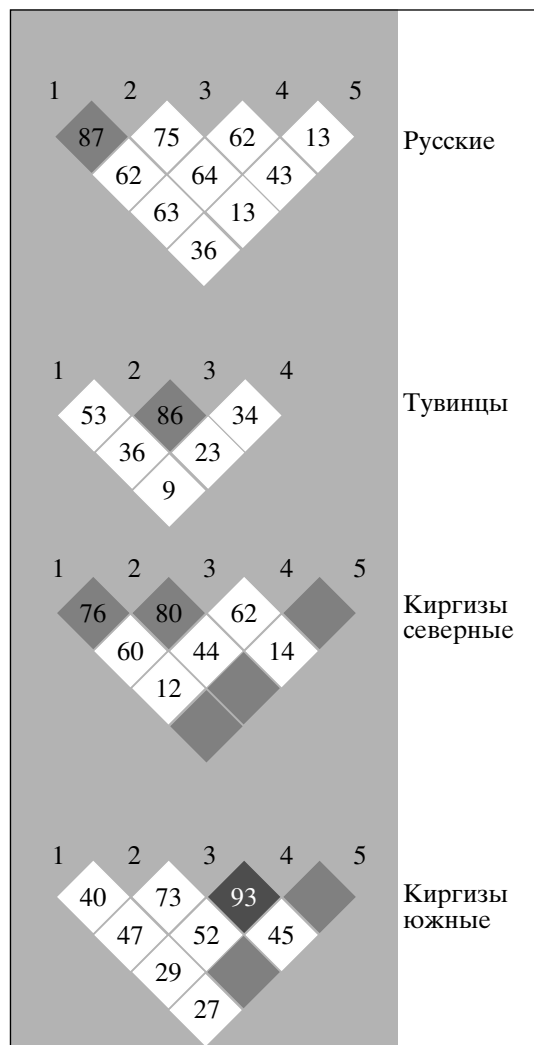


Рис. 5. Структура неравновесия по сцеплению в гене *MDR1* среди популяций Сибири и Средней Азии. В ячейках указано значение коэффициента сцепления (D'). Нумерация соответствует следующему порядку SNP: 3435C/T, 2677G/T/A, 1236C/T, +139C/T, -1G/A. Оттенки серого указывают на силу сцепления: темносерый – сильное сцепление, серый – значительное сцепление, белый – слабое сцепление. Отсутствие значения D' в ячейке означает невозможность расчета неравновесия по сцеплению из-за низкой частоты редкого аллеля полиморфизма -1G/A.

носит популяционно-специфический характер, тем не менее во всех изученных этносах гаплотипы C3435/G2677/C1236/C + 139/G-1, T3435/G2677/C1236/C + 139/G-1, T3435/T2677/T1236/C + 139/G-1 и T3435/T2677/T1236/T + 139/G-1 встречаются с высокой частотой – от 4.74 до 30.17%. Структура неравновесия по сцеплению различна в разных популяциях. Отдельные SNP в локусе *MDR1* довольно тесно сцеплены, однако состав сцепленных блоков популяционно-специфичен.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (06-04-48274 и 07-04-016259) и Федеральной целевой научно-технической программой “Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники” (02.442.11.7317).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gottesman M.M., Pastan I. 1988. Resistance to multiple chemotherapeutic agents in human cancer cells. *Trends Pharmacol. Sci.* **9**, 54–58.
- Gottesman M.M., Pastan I. 1988. The Multidrug transporter, a double-edged sword. *J. Biol. Chem.* **263**, 12163–12166.
- Lee C.G.L., Ramachandra M., Jeang K.T., Martin M.A., Pastan I., Gottesman M.M. 2000. Effect of ABC transporters on HIV-1 infection: inhibition of virus production by the MDR1 transporter. *FASEB J.* **14**, 516–522.
- Raviv Y., Puri A., Blumenthal R. 2000. P-glycoprotein-overexpressing multidrug-resistant cells are resistant to infection by enveloped viruses that enter via the plasma membrane. *FASEB J.* **14**, 511–515.
- Schwab M., Eichelbaum M., Fromm M.F. 2003. Genetic polymorphism of the human MDR1 drug transporter. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **43**, 285–307.
- Callen D.F., Baker E., Simmers R.N., Seshadri R., Roninson I.B. 1987. Localization of the human multiple drug resistance gene, MDR1, to 7 q21.1. *Hum. Genet.* **77**, 142–144.
- Chen C., Clark D., Ueda K., Pastan I., Gottesman M.M., Roninson I.B. 1990. Genomic organization of the human multidrug resistance (MDR1) gene and origin of P-glycoproteins. *J. Biol. Chem.* **265**, 506–514.
- Kartner N., Evernden-Porelle D., Bradley G., Ling V. 1985. Detection of P-glycoprotein in multidrug-resistant cell lines by monoclonal antibodies. *Nature.* **316**, 820–823.
- Ling V., Gerlach J., Kartner N. 1984. Multidrug resistance. *Breast Cancer Res. Treat.* **4**, 89–94.
- Riordan J. R., Deuchars K., Kartner N., Alon N., Trent J., Ling V. 1985. Amplification of P-glycoprotein genes in multidrug-resistant mammalian cell lines. *Nature.* **316**, 817–819.
- Roninson I.B., Chin J.E., Choi K., Gros P., Housman D.E., Fojo A., Shen D.W., Gottesman M.M., Pastan I. 1986. Isolation of human *mdr* DNA sequences amplified in multidrug-resistant KB carcinoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **83**, 4538–4542.
- Shen D.W., Fojo A., Chin J.E., Roninson I.B., Richert N., Pastan I., Gottesman M.M. 1986. Human multidrug-resistant cell lines: increased *mdr1* expression can precede gene amplification. *Science.* **232**, 643–645.
- Furuno T., Landi M.T., Ceroni M., Caporaso N., Bernucci I., Nappi G., Martignoni E., Schaeffeler E., Eichelbaum M., Schwab M., Zanger U.M. 2002. Expression polymorphism of the blood-brain barrier component P-glycoprotein (MDR1) in relation to Parkinson's disease. *Pharmacogenetics.* **12**, 529–534.
- Cordon-Cardo C., O'Brien J.P., Casals D., Rittman-Grauer L., Biedler J.L., Melamed M.R., Bertino J.R. 1989. Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **86**, 695–698.
- Fojo A.T., Ueda K., Slamon D.J., Poplack D.G., Gottesman M.M., Pastan I. 1987. Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **84**, 265–269.
- Sugawara I., Kataoka I., Morishita Y., Hamada H., Tsuruo T., Itoyama S., Mori S. 1988. Tissue distribution of P-glycoprotein encoded by a multidrug-resistant gene as revealed by a monoclonal antibody, MRK 16. *Cancer Res.* **48**, 1926–1929.
- Thiebaut F., Tsuruo T., Hamada H., Gottesman M.M., Pastan I., Willingham M.C. 1987. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **84**, 7735–7738.
- Tanigawara Y. 2000. Role of P-glycoprotein in drug disposition. *Ther. Drug Monit.* **22**, 137–140.
- Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O., Arnold H.P., Brockmöller J., John A., Cascorbi I., Gerloff T., Roots I., Eichelbaum M., Brinkmann U. 2000. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **97**, 3473–3478.
- Tanabe M., Ieiri I., Nagata N., Inoue K., Ito S., Kanamori Y., Takahashi M., Kurata Y., Kigawa J., Higuchi S., Terakawa N., Otsubo K. 2001. Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics.* **297**, 1137–1143.
- Annese V., Valvano M.R., Palmieri O., Latiano A., Bossa F., Andriulli A. 2006. Multidrug resistance 1 gene in inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *World. J. Gastroenterol.* **12**, 3636–3644.
- Osuga T., Sakaeda T., Nakamura T., Yamada T., Koyama T., Tamura T., Aoyama N., Okamura N., Kasuga M., Okumura K. 2006. MDR1 C3435T Polymorphism is predictive of later onset of ulcerative colitis in Japanese. *Biol. Pharm. Bull.* **29**, 324–329.
- Schaeffeler E., Eichelbaum M., Brinkmann U., Penger A., Asante-Poku S., Zanger U.M., Schwab M. 2001. Frequency of C3435T polymorphism of MDR1 gene in African people. *Lancet.* **358**, 383–384.
- Cascorbi I., Gerloff T., John A., Meisel C., Hoffmeyer S., Schwab M., Schaeffeler E., Eichelbaum M., Brinkmann U., Roots I. 2001. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. *Clin. Pharmacol. Therapeutics.* **69**, 169–174.
- Tang K., Wong L.P., Lee E.J.D., Chong S.S., Lee C.G.L. 2004. Genomic evidence for recent positive selection at the human MDR1 gene locus. *Hum. Molec. Genet.* **13**, 783–797.
- Степанов В.А. 2002. *Этногеомика населения Северной Евразии*. Томск: Печатная мануфактура.