

S AĞLIKLİ BİREYLERDE MONOAMİN OKSİDAZ-A GEN POLİMORFİZMİ

GİRİŞ

Monoamin Oksidaz (MAO; EC 1.4.3.4) enzimi, histamin, serotonin (5-HT), dopamin ve noradrenalin gibi biyojenik aminlerin deaminasyonundan sorumludur (Shih ve ark. 1999). MAO, katekolaminlerin salıverildiği sinir uçlarında ve mitokondrilerin dış yüzeyinde bulunur. Flavin içeren bir yapısı vardır (Ganong 2002, Brookhard ve ark. 1997). Sinaptik ve ekstrasinaptik bölgede bulunan MAO, bulunduğu bölgelerde farklı işlevler görür (Brookhard ve ark. 1997). MAO'nun, MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki ayrı izoenzim formu vardır (Frazer ve Hensler 1998). Substrat özgünlüğü ve inhibitör farklılığı gösteren bu iki enzim, yapısal olarak %70 oranında homoloji gösterirler. MAO-A, katekolamin regülasyonu ve indolamin nörotransmisyonunda önemli rol oynayan bir enzimdir. MAO-A norepinefrin ve serotonin deaminasyonunda etkili olurken, MAO-B pentilamin, benzilamin ve inhibitör deprenil üzerinde etkilidir (Knoll ve ark. 1991). Bu enzimler, vücudun belli bölgelerinde yalnız bulunurken, bazı bölgelerinde birlikte bulunurlar. MAO-A trofoblastlarda, MAO-B ise trombositlerde ve beyinde bulunur. Bir arada bulundukları yer ise fibroblastlardır (Grimsby ve ark. 1990). İnsan beyinde MAO-B, MAO-A'dan daha fazla bulunur. Ratlarda

Nurten Erdal*, M. Emin ERDAL**, Handan Çamdeviren***, Mahmut Özkaya**, Tuba Gökdoğan**, Hasan Herken****

ÖZET

Amaç: Monoamin Oksidaz (Monoamine Oxidase, MAO; EC 1.4.3.4), epinefrin, norepinefrin ve katekolaminlerin oksidasyon yoluyla inaktivasyonunu sağlayan bir enzimdir. MAO-A, Xp 11.23-4'de lokalize olan gen tarafından kodlanır. MAO enziminin farklı dokularda farklı fizikokimyasal işlevleri olan, MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki tipi vardır. MAO genleri polimorfizmlerinin panik bozukluğu, hiperaktivite, parkinsonizm gibi hastalıklarda farklı yapısal ve fonksiyonel değişimlere neden olduğu bildirilmektedir. Katekolamin tipi nörotransmitterler olan serotonin, norepinefrin, dopamin gibi maddelerin deaminasyonunu sağlayan MAO'ların polimorfik tiplerinin tanımlanması, nörotransmitterlerle ilişkili olan bu hastalıkların tanısı, kliniği ve tedavisinde yapılacak yeni çalışmalara yol gösterici olması bakımından önemlidir.

Yöntem: Bu bölgenin 3, 3+18bp, 4, 5 defa tekrar etmesine bağlı olarak sırasıyla 1, 2, 3, 4 alellerinin oluşturduğu genotipler belirlenmiştir. MAO-A genindeki polimorfizm, akrabalık ilişkisi olmayan 222 sağlıklı Türk bireyde, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR, Polymerase Chain Reaction) yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: Araştırmaya katılan 110 kadın olgudan 17 (%15.5) bireyin 1-1, 48 (%43.6) bireyin 1-3, 40 (%36.4) bireyin 3-3, 3 (%3.7) bireyin 3-4, 1 (%0.9) bireyin 1-4, 1 (%0.9) bireyin 4-4 genotipinde olduğu, araştırmaya katılan 112 erkek olgudan ise 43 (%38.4) bireyin 1, 68 (%60.7) bireyin 3, 1 (%0.89) bireyin 4 genotipinde olduğu saptandı. MAO-A genine ait 1, 2, 3, 4 alellerinin gen sıklığı sırasıyla 0.38, 0, 0.60, 0.02 olarak saptandı.

Tartışma ve Sonuç: MAO-A gen polimorfizminin bilinmesinin, bazı psikiyatrik hastalıklara yakınlık oluşturmaya ve ilaç tedavilerine etkisi göz önünde bulundurulduğunda, bazı ruhsal hastalıklarının nedenlerinin ortaya konmasına ve ilaç tedavilerinin bireyselleştirilmesine katkısı olabilir.

Anahtar Kelimeler: monoamin oksidaz, gen, polimorfizm, Türk toplumu

THE POLYMORPHISM OF MONOAMINE OXIDASE-A GENE

ABSTRACT

Objective: Monoamine oxidase (MAO) is an enzyme that has a role in the metabolism of catecholamines including dopamine, serotonin, and noradrenaline. MAO enzyme is coded in a gene localized in Xp 11.23-4 of human genome. There are two forms of the MAO: MAO-A and MAO-B. A functional polymorphism on MAO-A gene results in an alteration on the of MAO gene activity. It has been known to be effective on pathogenesis of some neuropsychiatric disorders like panic disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and Parkinson's disease. For this reason, the functional polymorphism of MAO gene is important as they may serve as guides to diagnosis and treatment of illness related to catecholamine neurotransmitters.

Method: This functional polymorphism has been determined in 222 healthy Turkish people, having no relationship with each other, by using polymerase-chain-reactions (PCR). For MAO-A gene, four allele having 3, 3, 3+18bp, 4, 5 repeat alleles have been described.

Findings: Out of the 110 female subjects it was determined that 17 (15.5%) of them were 1-1, 48 (43.6%) of them were 1-3, 40 (36.4%) of them were 3-3, 3 (3.7%) of them were 3-4, 1 (0.9%) of them were 1-4, 1 (0.9%) of them were 4-4 genotype. Out of the 112 male subjects it was determined that 43 (38.4%) of them were 1, 68 (60.7%) of them were 3, 1 (0.89%) of them were 4 genotype. In this study the frequency of 3, 3+18bp, 4, 5 repeat alleles of MAO-A gene are established as 0.38, 0, 0.60, and 0.02, respectively.

* Doç. Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Mersin / Mersin üniversitesi Yenışehir Kampusu Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı 33169 Mersin / Tlf: (0324) 341 28 15/1008 / Fax: (0324) 341 24 00 / E-posta: nerald@mersin.edu.tr

** Doç. Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Mersin

*** Yrd. Doç. Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Mersin

** Araş. Gör. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Mersin

** Bio. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Mersin

**** Doç. Dr. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Gaziantep

Discussion and Conclusion: Knowing the MAO-A gene polymorphism may contribute to understanding of the etiology of some psychiatric disorders may help to individualization of the treatment.

Keywords: monoamine oxidase, gene, polymorphism, Turkish population

ise bunun tam tersi saptanmıştır (Frazer ve Hensler 1998). MAO-A ve MAO-B X kromozomu üzerinde birbirine çok yakın, MAO-A Xp11.23-4'de, MAO-B ise Xp11.3-11.4'de bölgesinde lokalize olan genlerle kodlanır (Levy ve ark. 1989). MAO-A ve MAO-B genleri yaklaşık 60 kb uzunluğunda olup, 15 eksondan oluşmaktadır (Grimsby ve ark. 1991). MAO-A geninde tespit edilen polimorfizmler intron 2'de CA tekrar polimorfizmi, ekson 8'de G941T polimorfizmi (Sabol ve ark. 1998, Deckert ve ark. 1999) ve promotor bölgesinde 30 bp'lik bir VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) polimorfizmidir (Sabol ve ark. 1998, Yirmiya ve ark. 2002). MAO-A geninde en sık çalışılan polimorfizm tipi, 30 bp'lik VNTR polimorfizmidir. MAO-A geninin promotor bölgesindeki 30 bp'lik VNTR polimorfizminin, MAO-A'nın transkripsiyonel aktivitesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Sabol ve ark. 1998). Buna göre bu bölgenin 3, 3+18 bp, 4 ve 5 defa tekrar etmesine bağlı olarak sırasıyla 1, 2, 3 ve 4 alellerinden oluşan genotipler belirlenmiştir (Sabol ve ark. 1998, Deckert ve ark. 1999, Kunugi ve ark. 1999). MAO-A geni polimorfizmlerinin panik bozukluğu, hiperaktivite, parkinsonizm gibi nörotransmitterlerle ilişkili hastalıklarda farklı yapısal ve fonksiyonel değişimlere neden olduğu saptanmıştır (Kunugi ve ark. 1999). MAO-A'nın aktivite seviyesi, polimorfizm tipleri belirlenmiş bir popülasyonda, 50 kadın üstünde farklı oranlarda tesbit edilmiştir. MAO-A'nın düşük veya yüksek aktivite göstermesinin triptamin afinitesini veya termal stabiliteyi etkilemediği öne sürülmüştür (Hotamisligil ve Breakefield 1991). Yapılan son çalışmalar MAO-A geni promotor bölgedeki VNTR polimorfizminin psikolojik durumlarla ve ruhsal hastalıklarla ilişkili olabileceğini göstermiştir (Shih ve ark. 1999, Deckert ve ark. 1999, Yirmiya ve ark. 2002, Kunugi ve ark. 1999, Manuck ve ark. 2000). Ayrıca, cinsiyet farkı gösteren nöropsikiyatrik düzensizliklerin temelinde, MAO geninin fonksiyonel polimorfizmlerinin olabileceği düşünülmelidir.

AMAÇ

Katekolamin tipi nörotransmitterler olan serotonin, norepinefrin, dopamin gibi maddelerin deaminasyonunu sağlayan MAO'ların, polimorfik tiplerinin tanımlanması, nörotransmitterlerle ilişkili olan hastalıkların tedavisini belirlemede yön gösterici olabileceği gibi, hastalığın tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçların kullanımını da yönlendirmesi açısından yararlı katkılar sağlayabilir. Bu nedenle, bu çalışmada MAO-A gen polimorfizminin toplumumuzdaki sağlıklı kişilerdeki genotip dağılımını ve diğer popülasyonlarla benzerlik veya farklılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışma grubu, alkol ve sigara bağımlılığı olmamasına dikkat edilerek, fiziksel-ruhsal rahatsızlığı olmayan ve

aralarında akrabalık ilişkisi bulunmayan sağlık çalışanlarından gönüllü olanlar arasından seçilerek oluşturuldu. Seçilen 222 sağlıklı gönüllü bireyden, uygun bilgilendirme işleminden sonra alınan 10ml EDTA'lı kanlar kullanıldı. DNA, tuz çöktürme yöntemine göre elde edildi.

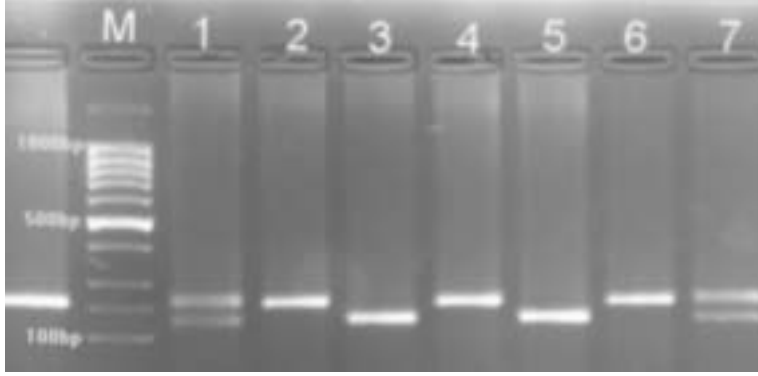
Moleküler analiz

MAO-A geni promotor bölgesindeki 30 bp'lik VNTR polimorfizmini Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR, Polymerase Chain Reaction) yöntemi ile saptandı. Bunun için F 5'-CAGCGCCCAGGCTGCTCCAGAA AC-3' ve R 5'-GGTTCGGGACCTGGGCAGTT GTGC-3' primerleri kullanılarak MAO-A geninin ilgili bölümü amplifiye edildi. Toplam 25(1'lik PCR ortamına 20-100 ng DNA, 100 µM dNTPs, her bir primerden 20 pmol, 1.5 mM MgCl₂, (NH₄)SO₄ içeren 1x PCR buffer (MBI Fermentas), 1U Taq polimerase (MBI Fermentas, Vilnius, Lithuania) konup, Thermal Cycler kullanılarak amplifikasyonun oluşması sağlandı. PCR şartları ilk denatürasyon 95° C'de 3 dakika 35 döngü, 95° C'de 45 saniye (denatürasyon), 65° C'de 1 dakika (annealing), 72° C'de 2 dakika (extension) ve son olarak 72° C'de 7 dakika son extension aşaması gerçekleştirildi. PCR sonucu oluşan fragmanların gözlenebilmesi için, 0.5 µg/ml etidyum bromür içeren %3.5'luk agarose jelde 100 voltta elektroforez yapıldı. UV ışık kullanarak bir jel görüntüleme sistemi (Wilber Lourmat) ile genotipler belirlendi (Kunugi ve ark. 1999). Erkek ve kadın bireylerin farklı sayıda X kromozomu taşımaları nedeniyle ortaya çıkan ve en sık rastlanan bazı genotipler aşağıda gösterildiği gibi değerlendirildi.

Erkek Bireyler için (XY);	Kadın Bireyler için (XX);
Alel 1.....3 tekrar.....221 bp	Alel 1-1.....3 tekrar.....221 bp
Alel 2.....3.5 tekrar..233 bp	Alel 2-2..... 3.5 tekrar.....233 bp
Alel 3.....4 tekrar.....251 bp	Alel 3-3.....4 tekrar.....251 bp
Alel 4.....5 tekrar.....281 bp	Alel 4-4.....5 tekrar.....281 bp
VS.	Alel 1-3.....3 ve 4 tekrar... 221 bp ve 251 bp
	Alel 3-4.....4 ve 5 tekrar.... 251 bp ve 281 bp
VS.	

Cinsiyetlere göre her bir genotipin görülme sıklıkları yüzde olarak hesaplandı. Her bir alele âit gen frekansları bulundu. MAO A geninin promotor bölge-

Şekil 1: MAO-A Geni promotor bölge 30 bp'lik VNTR polimorfizmine âit genotip örnekleri. M; DNA 100 bp marker (DNA Ladder MBI, Fermentas); 1 ve 7 numaralı örnekler: 3-1 genotipinde, 2, 4, ve 6 numaralı örnekler: 3 genotipinde, 3 ve 5 numaralı örnekler:1, genotipindeki bireyler.



sindeki 30 bp'lik VNTR polimorfizmi akrabalık ilişkisi olmayan 222 (110 kadın, 112 erkek) sağlıklı Türk bireyde, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR, Polymerase Chain Reaction) yöntemi ile araştırıldı. Genotipler agaroz jel elektroforezi ve jel görüntüleme sistemi kullanılarak belirlendi. Cinsiyetlere göre her bir genotipin görülme sıklıkları yüzde olarak hesaplandı. Her bir alele âit gen frekansları bulundu. MAO-A geninin 1.2 kb upstream promotor bölgesinde tespit edilen 30 bp'lik VNTR polimorfizmine âit elektroforez örnekleri şekil 1'de gösterilmiştir.

BULGULAR

Toplam 222 kişinin MAO-A genindeki 30 bp'lik VNTR polimorfizmi belirlemek için 30 bp'lik bölgenin 3, 3+18bp, 4 ve 5 defa tekrar etmesine bağlı olarak sırasıyla 1, 2, 3 ve 4 alellerinden oluşan genotipler belirlendi. Buna göre, araştırmaya katılan 110 kadın olgu-

dan 17 (%15.5) bireyin 1-1, 48 (%43.6) bireyin 1-3, 40 (%36.4) bireyin 3-3, 3 (%3.7) bireyin 3-4, 1 (%0.9) bireyin 1-4, 1 (%0.9) bireyin 4-4 genotipinde olduğu, araştırmaya katılan 112 erkek olgudan ise 43 (%38.4) bireyin 1, 68 (%60.7) bireyin 3, 1 (%0.89) bireyin 4 genotipinde olduğu saptandı. Araştırma grubunda 1 alelinin gen frekansı 0.38, 3 alelinin gen frekansı 0.60, 4 alelinin gen frekansı ise 0.02 olarak hesaplandı (Tablo 1). Çalışma grubumuzda bu polimorfizm için 2 aleline rastlanmadığı için, 2 alelinin gen frekansı 0.00 olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

MAO-A geninin promotor bölgesindeki 30 bp'lik VNTR polimorfizminde bu bölgenin 3, 3+18 bp, 4 ve 5 defa tekrar etmesine bağlı olarak belirlenen sırasıyla 1, 2, 3 ve 4 alellerinin MAO-A'nın transkripsiyonel aktivitesi ile ilişkili olduğu tesbit edilmiştir (Sabol ve ark. 1998). MAO-A geninde promotor bölgedeki VNTR polimorfizmi ile ilgili yapılan bir çalışmada, 1-4 alel grubunun, 2-3 alel grubuna oranla daha düşük oranda serotonerjik cevap ve impuls iletimi gösterdiği, ayrıca 3 alelinin transkripsiyonel aktivitesinin 1 aleline oranla daha fazla olduğu tesbit edilmiştir (Manuck ve ark. 2000). Ayrıca, panik bozukluğu, hiperaktivite, parkinson hastalığı gibi hastalıklar ile bu polimorfizm tipi arasındaki ilişki araştırılmış ve anlamlı sonuçlar bulunmuştur (Kunugi ve ark. 1999). Yine MAO'nun beyindeki fonksiyonel etkilerinin de bu gen-

Tablo 1: MAO-A Geninin promotor bölgesindeki 30 bp'lik VNTR Polimorfizmi Genotiplerinin kadın ve erkek bireylere göre dağılımı ve gen frekansları.

MAO-A Geni VNTR Polimorfizm Genotipleri												
Kadın Bireyler						Erkek Bireyler				Toplam		
N	1-1	1-3 4-4	3-3	3-4	1-4	N	1	4	3	N	1	3 4
110 %	17 1 (15.5) (0.9) (2.1)	48 (43.6)	40 (36.4)	3 (3.7)	1 (0.9)	112 %	43 (38.4) (0.89)	68	1 (60.7)	332 %	126 7 (37.9)	199 (59.9)
NOT: Tabloda parantez içindeki % değerler, cinsiyetlere göre genel toplam dikkate alınarak hesaplanmış gen frekanslarıdır. Toplam değerlendirmede X kromozomu sayısı dikkate alınmıştır.												

NOT: Tabloda parantez içindeki % değerler, cinsiyetlere göre genel toplam dikkate alınarak hesaplanmış gen frekanslarıdır. Toplam değerlendirmede X kromozomu sayısı dikkate alınmıştır.

Tablo 2: Farklı popülasyonlarda MAO-A VNTR polimorfizmi alel frekansları

Toplum	N*	MAO-A VNTR Alelleri					
		Kısa aleller			Uzun aleller		Kaynak
		(2 tekrar)	1 (3 tekrar)	2 (3tekrar+18bp)	3 (4 tekrar)	4 (5 tekrar)	
İsrail	108	–	35 (%32.4)	–	73 (%67.6)		Yirmiye ve ark.2002
Japon	383	–	230 (%60)	–	153 (%40)	–	Kunugi ve ark.1999
Amerika beyaz Hispanik olmayan	1629	–	539 (%33.1)	8 (%0.5)	1056 (%64.8)	26 (%1.6)	Sabol ve ark.1998
Asya-Pasifik	82	–	50 (%61)	1 (%1.2)	31 (%37.8)	–	
Hispanik-Latin	92	–	27 (%29.3)	-	65 (%70.7)	–	
Afrika-Amerika Siyah	88	–	52 (%59.1)	2 (%2.3)	32 (%36.4)	2 (%2.3)	
Almanya	131	–	47 (%35.9)	1 (%0.8)	80 (%61.0)	3 (%2.3)	Deckert ve ark.1999
İtalya	180	3 (%1.7)	72 (%40)	–	102 (%56.6)	3 (%1.7)	Manuck ve ark.2000
Amerika	110	–	33 (%30)	3 (%2.7)	69 (%67.7)	5 (%4.6)	
Bu çalışmada	332	–	126 (%37.9)	–	199 (%59.9)	7 (%2.1)	
* X kromozom sayısı dikkate alınmıştır.							

* X kromozom sayısı dikkate alınmıştır.

lerin polimorfizmi ile ilişkili olup olmadığı araştırılmış ve MAO-A geni egzon 8 bölgesindeki tekli nükleotid değişiminin de MAO'nun fonksiyonel etkisi ile ilişkisi olmadığı belirlenmiştir (Balciunione ve ark. 2002). MAO-A polimorfizmlerinin Parkinson hastalığı ile hiç bir ilişkisi olmadığını savunan çalışmaların (Nanko ve ark. 1999) yanı sıra, yapılan son çalışmalar MAO-A geni promotor bölgedeki VNTR polimorfizmi ve MAO-B geni intron 13'deki polimorfizmin, psikolojik durumlarla ve ruhsal hastalıklarla ilişkili olabileceğini göstermiştir (Deckert ve ark. 1999, Yirmiye ve ark. 2002, Kunugi ve ark. 1999, Manuck ve ark. 2000, Balciunione ve ark. 2002). Bu çalışmada MAO-A gen polimorfizmi sağlıklı bireylerde araştırıldı. 1, 2, 3, 4 alellerinin gen frekansı sırasıyla 0.38, 0.00, 0.60, 0.02 olarak hesaplandı. Farklı popülasyonlarda da MAO-A gen polimorfizmi sağlıklı bireylerde çalışılmış sonuçlar tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2'deki kısa ve uzun aleller dikkate alınarak incelendiğinde, bizim toplumumuz, MAO-A geninin bu fonksiyonel polimorfizmi bakımından Avrupa, Amerikan beyaz (Hispanik olmayan) ve İsrail orijinli

bireylerle yakın-benzer gen frekanslarına; Asya-Pasifik, Afrika-Amerikan siyah ırk ve Japon gibi uzak doğu orijinli bireylerden ise farklı gen frekanslarına sahip olduğu gözlenmiştir. Bu veriler ışığında MAO-A geni dikkate alınarak bu gen ile etkileşen ilaç tedavilerinde ve bu genin yatkinlaştırıcı olduğu saptandığı hastalıklarda Kafkas kökenli topluluklarda yapılan çalışmaların sonuçları toplumumuz içinde kısmi bir geçerliliğinin olabileceği söylenebilir. Bu genin polimorfizminin toplumumuzdaki hastalık gruplarında çalışılması ve bahsi geçen hastalıklara yatkinlık oluşturup oluşturmadığının saptanması, yatkinlık oluşturduğu öne sürülen hastalıklarda, Türk toplumunda da çalışılmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Bilgilerimize göre, grubumuzun migren (Erdal ve ark. 2003) ve Parkinson (Sevim ve ark. 2003) hastalarında ilişkili bulunmadığı çalışmalar dışında, ülkemizde çalışma yapılmamıştır.

SONUÇ

İndolamin ve katekolamin tipi nörotransmitterler olan serotonin, norepinefrin, dopamin gibi maddele-

rin deaminasyonunu sağlayan MAO enzimlerinin polimorfik tiplerinin tanımlanması, nörotransmitterlerle ilişkili olan hastalıkların tedavisini yönlendirmede etkili olabileceği gibi, hastalığın tedavisinde kullanılan antidepressanların seçiminde de yönlendirici olabilir.

KAYNAKLAR

- Balciunione J, Emilsson L, Orelund L, Pettersson U, Jazin E (2002) Investigation of the functional effect of monoamine oxidase polymorphism in human brain. *Hum Genet*; 110: 1-7.
- Brookhart JM, Mouncastle VB (1997) *Handbook of Physiology the Nervous System*. USA: Wilkins Company, 540-541.
- Deckert J, Catalano M, Sygailo YV, Bosi M (1999) Excess of high activity monoamine oxidase: a gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet*; 8: 621-624.
- Erdal ME, Herken H, Yılmaz M, Bayazıt YA. Monoamine Oxidase - A Gene Polymorphism in Female Migraineurs. *The Pain Clinic* (in press).
- Frazer A, Hensler J (1998) *Basic Neurochemistry*. New York: Lippincott-Raven, 269-282.
- Ganong WF (2002) (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, çeviren) *Tıbbi fizyoloji (Review of Medical Physiology)*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 95-110.
- Grimsby J, Lan NC, Neve R, Chen K, Shih JC (1990) Tissue distribution of human monoamine oxidase A and B mRNA. *J Neurochem*; 55: 1166-1169.
- Grimsby J, Chen K, Wang LJ, Lan NC, Shih JC (1991) Human monoamine oxidase A and B genes exhibit identical exon-intron organization. *Proc Nat Acad Sci*; 88: 3637-3641.
- Hotamisligil GS, Breakefield XO (1991) Human monoamine oxidase A gene determines levels of enzyme activity.

- Am J Hum Genet*; 49: 383-392.
- Knoll J, Magyar K (1991) Some puzzling pharmacological effects of monoamine oxidase inhibitors. *Adv Biochem Psychopharmacol*; 5: 393-408.
- Kunugi H, Ishida S, Kato T, Tatsumi M, Sakai T, Hattori M, Hirose T, Nanko S (1999) A functional polymorphism in the promoter region of monoamine oxidase A gene and mood disorders. *Molecular Psychiatry*; 4: 393-395.
- Levy ER, Powell JF, Buckle VJ, Hsu YPP, Breakefield XO, Craig IW (1989) Localization of human monoamine oxidase to Xp11.23-11.4 by in situ hybridization: implications for Norrie disease. *Genomics*; 5: 368-370.
- Manuck SB, Flory JD, Ferrel RE, Mann JJ, Muldoon MF (2000) A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity and central nervous system, serotonergic responsivity. *Psychiatry Res*; 95: 9-23.
- Nanko S, Ueki A, Hattori M (1999) No association between Parkinson's disease and MAO-A, MAO-gene polymorphism. *Neurosci Lett*; 204: 125-127.
- Sabol SZ, Hu S, Hamer D (1998) A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet*; 103: 273-279.
- Sevim S, Doğu O, Erdal ME, Özkaya M, Kaleağası H, Aral M, Çamdeviren H, Derici E (2003) Monoamine oxidase-A gene polymorphism in Parkinson's Disease. *Journal of Neurological Sciences [Turkish]*; 20: 98-104.
- Shih JC, Thompson RF (1999) Monoamine oxidase in neuropsychiatry and behavior. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 593-598.
- Yirmiya N, Pilowsky T, Tidhar S, Nemanov L, Altmark L, Ebstein RP (2002) Family-based and population study of functional promoter-region MAO-A polymorphism in autism: Possible association with IQ. *Am J Med Genet (Neuropsychiatric Genetics)*; 114: 284-287.