

Az oxitocinreceptor genetikai variabilitásának *in silico* elemzése

MARX PÉTER¹, ARANY ÁDÁM¹, RÓNAI ZSOLT², ANTAL PÉTER¹ ÉS SASVÁRI-SZÉKELY MÁRIA²

¹ Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Méréstechnika és Információs Rendszerek Tanszék, Budapest

² Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet, Budapest

Az oxitocinreceptor gén (OXTR) polimorfizmusait kiterjedten vizsgálják bizonyos pszichológiai jellegek és pszichiátriai rendellenességek vonatkozásában, az eredmények azonban ellentmondásosak. Ennek egyik oka az lehet, hogy az OXTR génben több mint 270 SNP-t (single nucleotide polymorphism) azonosítottak, melyek molekuláris funkciója általában nem ismert. **Célkitűzések:** Vizsgálataink célja a humán és a kutya oxitocinreceptor genetikai variabilitásának *in silico* elemzése volt. **Eredmények:** A humán és a kutya OXTR aminosav szekvencia összehasonlító analízise szerint a legerőteljesebb különbség egy olyan, 5 aminosav hosszú szakasz, ami a kutya receptorából hiányzik, míg a humán fehérjében megvan. A kutya oxitocinreceptor aminosav szekvenciáját *in silico* kiegészítve ezzel az öt aminosavval lényeges változást tapasztaltunk a receptor intracelluláris régiójának térszerkezetében. **Következtetés:** Az OXTR génváltozatok fajon belüli és a fajok közti „*in silico*” hasonlósági analízise fontos szerepet kaphat a genetikai variánsok funkcionális eltéréseinek megjósolásában.

(*Neuropsychopharm Hung* 2011; 13(3): 139-144; doi: 10.5706/nph201109002)

Kulcsszavak: oxitocin, receptor, polimorfizmus, humán, kutya

Az oxitocin egy kilenc aminosavból álló peptid, melynek két cisztein oldalláncát összekötő diszulfid hídja a peptid láncával gyűrűt alkot. Az oxitocinreceptor egy 7 transzmembrán domaint tartalmazó, G-fehérjéhez kötött receptor típus. Legfontosabb jellemzője a G_q fehérje által mediált inozitol-trifoszfát jelátvitel, mely serkentő jellegű a célsejtre, és hatására megemelkedik az intracelluláris Ca²⁺ koncentráció. Ugyanakkor további jelátviteli utak érintettsége is ismert, mint például a G_s és G_i fehérjék által mediált adenilát-cikláz aktiváció és gátlás (Viero et al., 2010).

A centrális és perifériális oxitocin forrása egyaránt a hipotalamusz, de a perifériára jutott peptid rossz vér-agy gát penetrációja, és a szekréció eltérő mechanizmusa miatt a két rendszer működése bizonyos vonatkozásokban függetlennek tekinthető. A centrális oxitocin számos, kulcsfontosságú folyamatban játszik szerepet, mint például a tejelválasztás megindításában, a reproduktív viselkedés, szülő-gyermek kötődés, általában a szociális kötődés, illetve szociális memória szabályozásában (Viero et al., 2010). Humán pszichológiai vizsgálatokban kimutatták, hogy a nazálisan adagolt peptid növeli a partnerrel szembeni bizalmat, és csökkenti az alany bizalmával történő visszaélés okozta averziót (Baumgartner et al., 2008). Érdemes megjegyezni, hogy a nazálisan adagolt peptid feltehe-

tően az extracelluláris téren át éri el a liquort, és nem szükséges átjutnia az vér-agy gáton (Born et al., 2002).

Számos eredmény utal arra, hogy a centrális oxitocinrendszer és dopaminrendszer interakciója igen fontos. Ismert például a jutalmazási rendszer, a depresszió és a függőség vonatkozásában fontos dopaminerg pályák és az oxitocinreceptor expresszió átfedése (Baskerville and Douglas, 2010). Funkcionális MRI vizsgálatokkal azt is kimutatták, hogy szociális helyzetekben történő oxitocin adagolás hatására csökken az amygdala és az általa aktivált agytörzs félelmi efferens zónáinak aktivitása (Baumgartner et al., 2008; Kirsch et al., 2005). Az oxitocin azonban nemcsak a dopaminerg rendszerrel áll kölcsönhatásban, hasonló eredményeket kaptak a szerotonerg rendszer vonatkozásában is (Emiliano et al., 2007; Galfi et al., 2005).

Korábbi eredményeinkben beszámoltunk a szerotonerg rendszer és a depresszió összefüggéseiről (Domotor et al., 2007), továbbá részletesen vizsgáltuk a dopaminerg polimorfizmusok hatásait gyermekkori figyelemhiányos hiperaktivitási zavarban (Mozes et al., 2010; Kereszturi et al., 2007), a drogfüggőség (Szilagyi et al., 2005; Vereczkei et al., 2009), a dohányzás (Kotyuk et al., 2009) és a személyiség (Szilagyi et al., 2005) vonatkozásában, valamint a szülő-gyermek kötődési típusok viszonylatában (Birkas et al.,

2005). Pszichogenetikai vizsgálatainkat újabban az oxitocinreceptor gén (OXTR) allélvariánsainak irányába szeretnénk kiterjeszteni. Ehhez azonban érdekesnek tűnt elméleti szempontból megvizsgálni, hogy a számos OXTR egy pontos nukleotid polimorfizmusok (single nucleotid polymorphism, SNP) közül melyeknek lehet funkcionális hatása. A jelen vizsgálatban *in silico* módszerekkel tanulmányoztuk a fajon belüli és fajok közti eltéréseket az OXTR gén régióban.

MÓDSZEREK

Felhasznált adatbázisok

Az OXTR gén *in silico* vizsgálatához a két legismertebb adatbázist – NCBI (Sherry et al., 2001) és Ensembl (Flicek et al., 2011) – használtuk fel. A két, egymástól független adatbázisból származó adatok összehasonlító analízise lehetővé tette számunkra az adatok validálását. Ahol a két adatbázisban különbségek adódtak, ott más fajok oxitocinreceptorának aminosav szekvenciájának összehasonlító analízisével azonosítottuk a megbízható szekvencia verziót.

Számítási módszerek

DNS szekvenciák illesztéséhez elsősorban a Basic Logical Alignment Search Tool-t (BLAST) (Altschul et al., 1990) alkalmaztuk blastn és blastp algoritmusokkal. A BLAST bemenete egy vagy több DNS szekvencia volt. Ha bemenetként egyetlen szekvenciát használunk, az algoritmus ezt az NCBI adatbázisában szereplő más szekvenciákhoz hasonlítja. Több DNS szekvencia megadásánál az egymáshoz képesti hasonlóságok, illetve különbségek állapíthatók meg.

Eredményként megkapjuk a hasonlóság szerint sorba rendezett szekvenciákat. A fehérje szekvencia vizsgálatokhoz alkalmazott pBLAST hasonló elvek alapján működik, de más paramétereket használ a hasonlóság pontozására. Mindkét esetben az alapértelmezett beállításokkal használtuk az algoritmusokat.

A filogenetikai fa számításához a ClustalW2 Phylogeny eszközt használtuk, melyhez a bemenetet a ClustalW2 (Chenna et al., 2003) programmal generáltuk, majd az Interactive Tree of Life (iTOL) (Letunic and Bork, 2007; Letunic and Bork, 2011) eszköz felhasználásával jelenítettük meg. A fehérjék szerkezetének jóslására az I-TASSER (Roy et al., 2010; Zhang, 2008) programot használtuk. Jósági mércéként pedig a „C-score” értékét alkalmaztuk, ami egy -5 és 2 közötti értékkel becsli a predikált fehérje szerkezet valóságosságát (minél nagyobb a „C-score”, annál pontosabb a predikció).

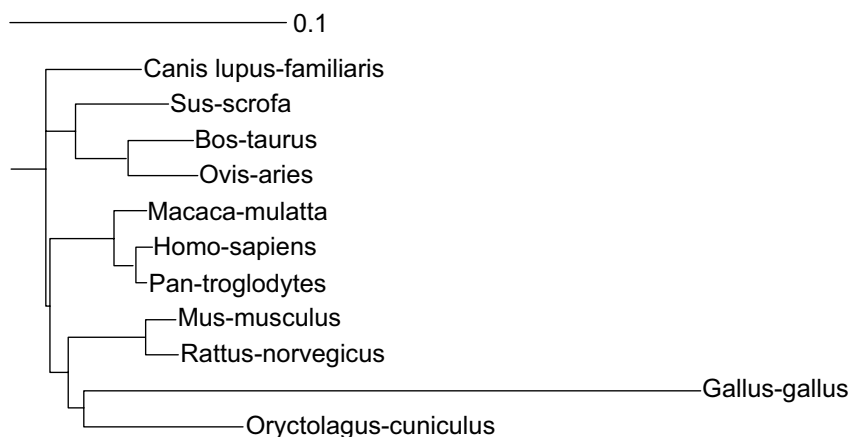
EREDMÉNYEK

A humán OXTR gén variabilitása

A humán genom szekvenciára és annak variabilitására vonatkozó információk igen kiterjedtek, és ezen adatok legnagyobb része szabadon hozzáférhető különböző adatbázisokban. A humán OXTR génben a jelen közlemény írásának időpontjában összesen 275 SNP ismert. A genetikai variánsok ezen nagy halmazából kiválogattuk azokat, amelyekről feltételezhető, hogy módosítják a fehérje felépítését, vagy hatással lehetnek a képződő fehérje mennyiségére. Így elsősorban exonokra eső, illetve olyan, nem átíródó (untranslated region, UTR) régiók SNP-jeit vizsgáltuk, melyek közel esnek a kódoló régióhoz. További fontos

1. táblázat A humán OXTR gén valószínűsíthetően funkcionális SNP-jei

Kromoszóma pozíció	SNP rs száma	Minor allél frekvencia (MAF)	Funkció	Allél	Kódolt aminosav
8794187	rs4686302	0.1391	missense	A	Thr[T]
			contig ref.	G	Ala[A]
8794545	rs1042778	0.3728	3' UTR	G/T	
8793724	rs6770632	0.2401	3' UTR	A/C	
8793585	rs237884	0.2615	3' UTR	A/G	
8810008	rs237911	0.1351	5' UTR	A/G	
8810202	rs114738868	0.0948	5' UTR	C/T	

1. ábra Néhány faj oxitocinreceptora által meghatározott filogenetikai fa

A latin nevek magyar megfelelői: Canis lupus familiaris - kutya, Sus scrofa - vaddisznó, Bos taurus - szarvasmarha, Ovis aries – juh, Macaca mulatta – rhesus majom, Homo sapiens – ember, Pan troglodytes – csimpánz, Mus musculus – egér, Rattus norvegicus – patkány, Gallus gallus – tyúk, Oryctolagus cuniculus – házinyúl. Az ábrán látható legfelső vonal 0.1 távolságnak megfelelő hosszúságú. Ez alapján látható az egyes fajok gyökértől való távolsága (az elágazások sorrendjének nincs jelentősége). A szekvencia illesztéshez és a filogenetikai fa számításához a ClustalW2 míg a fa megjelenítéséhez az iTOL programot használtuk fel.

szempont volt, hogy a minor allél frekvencia (MAF, az SNP két allélja közül a ritkábbik allél gyakorisága) nagyobb legyen 5%-nál. Ezen feltételek mellett jelentősen lecsökkent az analizálandó SNP-k száma. A fenti feltételeknek megfelelő humán SNP-eket az 1. táblázat tartalmazza. A táblázatban látható, hogy egyetlen olyan SNP ismert, amely a kódoló régióba esik, és allél frekvenciája nem túlságosan alacsony (13% körüli). Az 5'UTR szakaszban 2 db, a 3'UTR szakaszban 3 db olyan SNP-t találtunk, mely megfelelt a fenti feltételeknek. Ezekben az esetekben a MAF értéke 10-25% közötti értéknek mutatkozott.

Az oxitocinreceptor aminosav szekvenciájának fajok közti hasonlósága

A genetikai variabilitás másik megközelítési módja az egyes fajok közti eltérés vizsgálata. A filogenetikai fa építéséhez az egyes fajok OXTR aminosav szekvenciáit használtuk fel, és a ClustalW2 Phylogeny eszközzel generáltuk a fajok közti távolságokat, az eredményt az iTOL program segítségével jelenítettük meg (1. ábra). Eredményeink azt mutatják, hogy csupán egyetlen gén, az OXTR vizsgálata alapján is lehetséges a fajokat különböző rendek és osztályok szerint csoportosítani. Esetünkben a páros ujjú patások kerülnek egy ágra, ahogy az egér és a patkány, ember és csimpánz. Sajnos az OXTR szekvencia sok faj esetében nem hozzáférhető, így vannak olyan ágak,

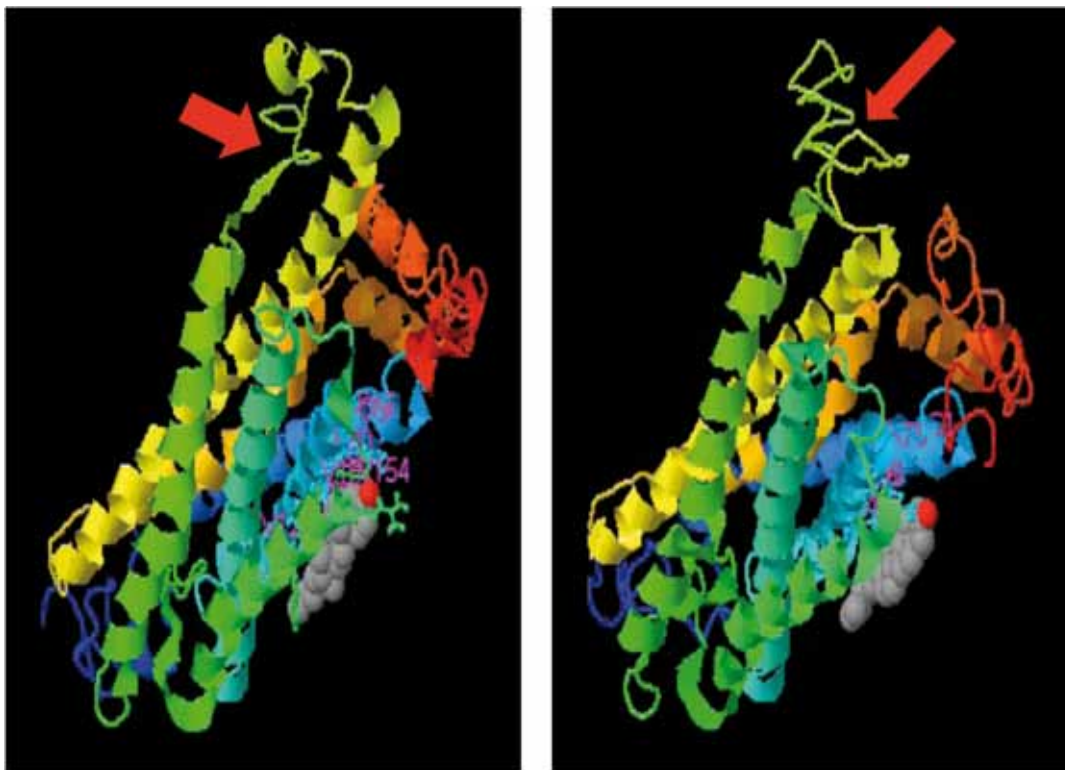
ahol kevés vagy egyetlen faj szerepel, például a kutya. Ugyanakkor a fa jól prezentálja az egyes fajok közötti különbségeket, például a csirke, a madarak egyedüli képviselője messzire kerül az emlősöktől.

A humán és kutya oxitocinreceptor aminosav szekvenciájának összehasonlítása

Bár a kutya genomja már egy ideje ismert (Wayne and Ostrander, 2007), az egyes gének variabilitásáról viszonylag keveset tudunk, mivel a kutya genomjában található SNP-k csak néhány állat genetikai analíziséből származnak, így bizonytalan és hiányos információk állnak rendelkezésre. Ugyanakkor a humán és a kutya OXTR gén által kódolt fehérje hasonlósága igen nagyfokúnak tűnik, és a meglévő különbségek analízise hipotézisünk szerint rámutathat a fehérje funkcionális variabilitására.

A kutya és az ember oxitocinreceptor aminosav szekvenciájának összehasonlító elemzésével a következő eredményeket kaptuk. A humán fehérje 389, míg a kutya 384 aminosav hosszúságú. 26 ponton van eltérő aminosav, ezek közül 8 esetben az eltérő aminosavak főbb kémiai tulajdonságai megegyeznek (polaritás, saverősség). A legerőteljesebb különbségnek az tűnik, hogy a humán OXTR tartalmaz egy olyan, 5 aminosav hosszú szakaszt, ami a kutya génből hiányzik. A különbség funkcionális jelentőségét alátámasztják az Uniprot (TheUniProtConsortium,

2. ábra A kutya OXTR gén által meghatározott és a „humán-specifikus szekvenciával” kiegészített oxitocinreceptor szerkezet



A kétféle aminosav szekvencia alapján predikált fehérje szerkezet számítása és ábrázolása az I-TASSER segítségével készült. A beillesztett 5 aminosav által létrehozott változást piros nyíllal jelöltük. A baloldali, eredeti (kutya) fehérjén egy hosszabb alfa hélix (sárga színnel jelölve) látható, melyet rövidebb hurok követ, míg a jobb oldalt látható, módosított fehérjén rövidebb a már említett hélix és hosszabb a hurok.

2011) adatbázisának adatai, mely szerint ez a „humán-specifikus” régió a citoplazmába esik, így hatással lehet a G fehérjékhez való kötődésre.

In silico vizsgálatainkkal alá kívántuk támasztani a fenti feltételezést azzal, hogy megvizsgáljuk, mi lenne a hatása annak, ha a kutya fehérje tartalmazná ezt a „humán specifikus” szakaszt. Ezért összehasonlító analízist végeztünk a kutya eredeti aminosav szekvenciája által meghatározott, és az eredeti szekvenciát a „humán specifikus” darabbal mesterségesen kiegészített fehérje térszerkezete között, a prediktált fehérje szerkezeteket a 2. ábra mutatja. A két fehérje „C-score” mutatója (-0.04 az eredeti, és -0.22 a módosított fehérje esetén) hasonló, vagyis a predikció megbízhatónak tűnik. Ugyanakkor jól látható, hogy az ábrán piros nyíllal jelölt szekvenciárészlet jelentősen eltér a két változatban, azaz a „humán specifikus darab” inszerciója jelentősen módosítja a receptor fehérje citoplazmatikus részének (az ábrán a felső rész) térszerkezetét.

MEGBESZÉLÉS

A humán OXTR gén polimorfizmusait számos pszichogenetikai asszociáció vizsgálatban tanulmányozták, az eredmények a genetikai asszociációs vizsgálatok jelenlegi általános helyzetét jelzik, amely szerint a populációs rétegződés, epiztatikus hatások, ritka variánsok, epigenetikus hatások és környezeti hatások szerepe miatt a funkcionális, oksági és rendszerszintű megértés/hipotézisek még csupán körvonalazódnak. Az autizmus az egyik legtöbbet tanulmányozott pszichiátriai rendellenesség az OXTR génvariánsok vonatkozásában, mely pozitív (Lerer et al., 2008) és negatív (Tansey et al., 2010) eredményeket is szolgáltatott. Hasonlóan sokat tanulmányozott, de vitás kérdés az OXTR polimorfizmusok és a szociális tanulás összefüggése (Park et al., 2010), illetve a depresszióval való összefüggés is (Costa et al., 2009). Az ellentmondások egyik forrása lehet az is, hogy az OXTR gén számos génvariánsából az

egyres vizsgálatok más-más SNP-eket választanak ki az analízishez, de nem elhanyagolható az oxitocin és más neurotranszmitter rendszerek kölcsönhatásának jelentősége sem.

A jelen dolgozatban megvizsgáltuk az oxitocinreceptor genetikai variabilitását a humán fajon belül, illetve fajok között. Eredményeink azt mutatják, hogy a fajok közti eltérés nagyjából követi a filogenezisről alkotott képünket. Kiemelendő ugyanakkor, hogy az emberi és a kutya oxitocinreceptor aminosav szekvenciája meglehetősen hasonló. A legjellemzőbb eltérésnek az az 5 aminosav hosszúságú szakasz tűnik, mely a humán fehérjében benne van („humán-specifikus darab”), míg a kutyaéban hiányzik. Megvizsgálva a „humán specifikus darab” szerepét *in silico*, azt találtuk, hogy a kutya receptor intracelluláris régiójának térszerkezetét ez az inszerció lényegesen megváltoztatja. Hasonló jellegű vizsgálatok még nem jelentek meg a szakirodalomban. Eredményeinket limitálja az a tény, hogy mindez csupán számítógépes predikción alapul.

Farmakológiai vonatkozások

Az oxitocinreceptor agonisták és antagonisták fejlesztése a modern gyógyszeripar egyik fontos területe. Perifériális hatásai (például az agonisták szülést megindító, illetve az antagonisták koraszülés kockázatát csökkentő hatása) mellett reményeket fűznek a vér-agy gáton átjutó és orálisan aktív, nem-peptid agonisták további kedvező terápiás hatásaihoz. Ezen reménybeli hatások közé tartozik az anxiolitikus hatás kifejezetten szociális töltettel rendelkező szorongásos kórképek kezelésében, proszociális hatások az autizmus spektrum különböző kórképeiben (Hollander et al., 2007), illetve kábítószer dependencia rehabilitációja során elérhető hatás (Baskerville and Douglas, 2010). Várhatóak továbbá mindkét nemből jótékony hatások szexuális zavarokban, és a táplálék felvétel zavaraival együtt járó pszichiátriai kórképekben. Egyes adatok szerint az oxitocin intravénás infúzióban adva javítja az autisták és Asperger szindrómás betegek szociális képességeit, elsősorban a szociális információk felismerését és ezek bevését (Hollander et al., 2007). Általánosságban elmondhatjuk, hogy az oxitocin agonisták és antagonisták farmakológiai hatásai nemcsak rendkívül szélesek, de igen reménykeltőek is. Keveset tudunk azonban az oxitocinreceptorra ható vegyületek farmakogenetikai vonatkozásairól, ezért a jelen munkában bemutatott genetikai variabilitás vizsgálat fontos adalék lehet az egyénre szabott gyógyszerterápia kialakításában.

Köszönetnyilvánítás. Ez a munka az OTKA-PD-76348 témátámogatással, a TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0002 és az NKTH TECH 08-A1/2-2008-0120 keretében készült.

Rövidítésjegyzék. OXTR oxitocinreceptor gén, SNP single nucleotide polymorphism, MAF minor allél frekvencia.

Levelezési cím: Dr. Sasvári Mária, Semmelweis Egyetem, Orv. Vegyt. Mol. Biol. és Patobiok. Int., H-1444 Budapest, Pf 260. e-mail: maria.sasvari@eok.sote.hu

IRODALOM

- Altschul, S. F., Gish, W., Miller, W., Myers, E. W., Lipman, D. J. (1990) Basic local alignment search tool. *J Mol Biol*, 215:403-10.
- Baskerville, T. A., Douglas, A. J. (2010) Dopamine and oxytocin interactions underlying behaviors: potential contributions to behavioral disorders. *CNS Neurosci Ther*, 16:e92-123.
- Baumgartner, T., Heinrichs, M., Vonlanthen, A., Fischbacher, U., Fehr, E. (2008) Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. *Neuron*, 58:639-50.
- Birkas, E., Lakatos, K., Nemoda, Z., Ney, K., Toth, I., Novak, A., Sasvari-Szekely, M., Gervai, J. (2005) [Effects of the D4 dopamine receptor gene variation on behavior problems at 6 years of age]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 7:125-31.
- Born, J., Lange, T., Kern, W., McGregor, G. P., Bickel, U., Fehm, H. L. (2002) Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nat Neurosci*, 5:514-6.
- Chenna, R., Sugawara, H., Koike, T., Lopez, R., Gibson, T. J., Higgins, D. G., Thompson, J. D. (2003) Multiple sequence alignment with the Clustal series of programs. *Nucleic Acids Res*, 31:3497-500.
- Costa, B., Pini, S., Gabelloni, P., Abelli, M., Lari, L., Cardini, A., Muti, M., Gesi, C., Landi, S., Galderisi, S., Mucci, A., Lucacchini, A., Cassano, G. B., Martini, C. (2009) Oxytocin receptor polymorphisms and adult attachment style in patients with depression. *Psychoneuroendocrinology*, 34:1506-14.
- Domotor, E., Sarosi, A., Balogh, G., Szekely, A., Hejjas, K., Sasvari-Szekely, M., Faludi, G. (2007) [Association of neurocognitive endophenotype and STin2 polymorphism in major depressive disorder]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 9:53-62.
- Emiliano, A. B., Cruz, T., Pannoni, V., Fudge, J. L. (2007) The interface of oxytocin-labeled cells and serotonin transporter-containing fibers in the primate hypothalamus: a substrate for SSRIs therapeutic effects? *Neuropsychopharmacology*, 32:977-88.
- Flicek, P., Amode, M. R., Barrell, D., Beal, K., Brent, S., Chen, Y., Clapham, P., Coates, G., Fairley, S., Fitzgerald, S., Gordon, L., Hendrix, M., Hourlier, T., Johnson, N., Kahari, A., Keefe, D., Keenan, S., Kinsella, R., Kokocinski, F., Kulesha, E., Larsson, P., Longden, I., McLaren, W., Overduin, B., Pritchard, B., Riat, H. S., Rios, D., Ritchie, G. R., Ruffier, M., Schuster, M., Sobral, D., Spudich, G., Tang, Y. A., Trevanion, S., Vandrovцова, J., Vilella, A. J., White, S., Wilder, S. P., Zadissa, A., Zamora, J., Aken, B. L., Birney, E., Cunningham, F., Dunham, I., Durbin, R., Fernandez-Suarez, X. M., Herrero, J., Hubbard, T. J., Parker, A., Proctor, G., Vogel, J., Searle, S. M. (2011) Ensembl 2011. *Nucleic Acids Res*, 39:D800-6.
- Galfi, M., Radacs, M., Juhasz, A., Laszlo, F., Molnar, A., Laszlo, F. A. (2005) Serotonin-induced enhancement of vasopressin and oxytocin secretion in rat neurohypophyseal tissue culture. *Regul Pept*, 127:225-31.

12. Hollander, E., Bartz, J., Chaplin, W., Phillips, A., Sumner, J., Soorya, L., Anagnostou, E., Wasserman, S. (2007) Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry*, 61:498-503.
13. Kereszturi, E., Kiraly, O., Csapo, Z., Tarnok, Z., Gadoros, J., Sasvari-Szekely, M., Nemoda, Z. (2007) Association between the 120-bp duplication of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder: genetic and molecular analyses. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144B:231-6.
14. Kirsch, P., Esslinger, C., Chen, Q., Mier, D., Lis, S., Siddhanti, S., Gruppe, H., Mattay, V. S., Gallhofer, B., Meyer-Lindenberg, A. (2005) Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci*, 25:11489-93.
15. Kotyuk, E., Kovacs-Nagy, R., Faludi, G., Urban, R., Ronai, Z., Sasvari-Szekely, M., Szekely, A. (2009) [Association between nicotine dependence and the -521 promoter polymorphism of the dopamine D4 receptor in patients with major depression]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 11:59-67.
16. Lerer, E., Levi, S., Salomon, S., Darvasi, A., Yirmiya, N., Ebstein, R. P. (2008) Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: relationship to Vineland Adaptive Behavior Scales and cognition. *Mol Psychiatry*, 13:980-8.
17. Letunic, I., Bork, P. (2007) Interactive Tree Of Life (iTOL): an online tool for phylogenetic tree display and annotation. *Bioinformatics*, 23:127-8.
18. Letunic, I., Bork, P. (2011) Interactive Tree Of Life v2: online annotation and display of phylogenetic trees made easy. *Nucleic Acids Res*.
19. Mozes, V., Bence, M., Sasvari-Szekely, M., Keszler, G. (2010) [Dopamine D4 receptor hypoxia sensitivity and child psychiatric disorders]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 12:289-93.
20. Park, J., Willmott, M., Vetus, G., Toye, C., Kirley, A., Hawi, Z., Brookes, K. J., Gill, M., Kent, L. (2010) Evidence that genetic variation in the oxytocin receptor (OXTR) gene influences social cognition in ADHD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34:697-702.
21. Roy, A., Kucukural, A., Zhang, Y. (2010) I-TASSER: a unified platform for automated protein structure and function prediction. *Nat Protoc*, 5:725-38.
22. Sherry, S. T., Ward, M. H., Kholodov, M., Baker, J., Phan, L., Smigielski, E. M., Sirotkin, K. (2001) dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res*, 29:308-11.
23. Szilagy, A., Boor, K., Szekely, A., Gaszner, P., Kalasz, H., Sasvari-Szekely, M., Barta, C. (2005) Combined effect of promoter polymorphisms in the dopamine D4 receptor and the serotonin transporter genes in heroin dependence. *Neuropsychopharmacol Hung*, 7:28-33.
24. Tansey, K. E., Brookes, K. J., Hill, M. J., Cochrane, L. E., Gill, M., Skuse, D., Correia, C., Vicente, A., Kent, L., Gallagher, L., Anney, R. J. (2010) Oxytocin receptor (OXTR) does not play a major role in the aetiology of autism: genetic and molecular studies. *Neurosci Lett*, 474:163-7.
25. TheUniProtConsortium (2011) Ongoing and future developments at the Universal Protein Resource. *Nucleic Acids Res*, 39:D214-9.
26. Vereczkei, A., Sasvari-Szekely, M., Barta, C. (2009) [The role of genetic variants of the dopaminergic system in heroin dependence]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 11:95-101.
27. Viero, C., Shibuya, I., Kitamura, N., Verkhatsky, A., Fujihara, H., Katoh, A., Ueta, Y., Zingg, H. H., Chvatal, A., Sykova, E., Dayanithi, G. (2010) REVIEW: Oxytocin: Crossing the bridge between basic science and pharmacotherapy. *CNS Neurosci Ther*, 16:e138-56.
28. Wayne, R. K., Ostrander, E. A. (2007) Lessons learned from the dog genome. *Trends Genet*, 23:557-67.
29. Zhang, Y. (2008) I-TASSER server for protein 3D structure prediction. *BMC Bioinformatics*, 9:40.

Genetic variability of the oxytocine receptor: an *in silico* study

There is an ongoing extensive study on the polymorphisms of the oxytocine receptor (OXTR) gene and their relation to certain psychological traits and psychiatric disorders, however the results are contradictory. One of the sources of inconsistency could originate from the fact that the OXTR gene contains more than 270 SNPs (single nucleotide polymorphisms) without clarified molecular effect. **Goals:** The aim of this study was an *in silico* analysis of sequence variations between the human and dog OXTR gene. **Results:** Comparative analysis of the human and the dog OXTR amino acid sequence revealed that the most robust difference between the two proteins is a five amino acid containing fragment which is present in the human but absent in the dog receptor. *In silico* addition of this sequence to the dog receptor resulted in a dramatic change in the conformation of the intracellular region. **Conclusion:** *In silico* comparative analysis of OXTR gene variants among species and individuals might serve as an important cue for predicting the functional effects of genetic variants.

Keywords: oxytocine, receptor, polymorphism, human, dog