<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2018-3-2-91-94>

УДК 577.3

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Волобуев А.Н.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара Российская Федерация

Аннотация. Исследованы принципы формирования аллельной структуры фенотипов относительно риска болезни Альцгеймера. Показана целесообразность нахождения этих фенотипов. На основе полученного распределения фенотипов в человеческой популяции исследована зависимость частот фенотипов от риска болезни Альцгеймера. Выявлены наиболее опасные фенотипы.

Ключевые слова: хромосома, ген АРОЕ, нуклеотидная последовательность, аллели, фенотип, генотип, секвенирование, болезнь Альцгеймера.

Введение. В России и во многих других странах мира наблюдается процесс старения населения. В 2015 году ожидаемая продолжительность жизни в России при рождении достигла для женщин 76,71 года, а для мужчин 65,92 года. При этом, доля населения старше 60 лет составила 19,87% [1].

Для людей пожилого и старческого возрастов характерны заболевания, ведущие к различным когнитивным нарушениям. Среди этих заболеваний выделяются болезнь Альцгеймера. До настоящего времени полное излечение от этой болезни не наблюдалось. При этом болезнь Альцгеймера приводит к летальному исходу примерно через 5 – 8 лет.

Клиническая картина болезни Альцгеймера характеризуется наличием триады симптомов: нарушение памяти, нарушение ориентировки в пространстве, нарушение речи [1]. По мере развития заболевания эти симптомы углубляются, становятся все более выраженными вплоть до невозможности самостоятельной жизнедеятельности пациента.

К сожалению, до сих пор четкий и последовательный механизм развития болезни Альцгеймера и сенильной деменции альцгеймеровского типа не установлен.

Однако имеется один твердо установленный факт, что болезнь Альцгеймера частично связана с генной структурой ДНК, в частности с геном АРОЕ. Причем наиболее опасна ситуация, когда в хромосомах имеется гомозигота аллелей $\epsilon 4$.

Далее рассмотрим только генетическую составляющую риска болезни Альцгеймера. Эта составляющая важна тем, что характеризует элемент наследственной природы болезни Альцгеймера.

Генотипы по гену АРОЕ. Распространенность генотипов по гену АРОЕ у европейцев показана в таблице 1 [2].

Таблица 1

Распространенность генотипов по гену АРОЕ у европейцев

Генотипы АРОЕ	Частоты генотипов
e2/e2	0.4%
e2/e3	13.7%
e3/e3	63.9%
e2/e4	1.3%
e3/e4	19.0%
e4/e4	1.7%

Анализ справедливости результатов в таблице 1 исследуем, следуя закону Харди-Вайнберга [3]. Для удобства преобразований частоты аллелей e2, e3 и e4 обозначим p , q , и r , так что $p + q + r = 1$.

В соответствии с законом Харди-Вайнберга частоты генотипов (гомозигот и гетерозигот) распределяются по закону [3]:

$$p^2(e2/e2) + q^2(e3/e3) + r^2(e4/e4) + 2pq(e2/e3) + 2pr(e2/e4) + 2qr(e3/e4) = 1. \quad (1)$$

Используя таблицу 1 и распределение (1) по частотам гомозигот, найдем частоты аллелей:

$$p(e2/e2) = \sqrt{0.004} = 0.063 = 6.3\%,$$

$$q(e3/e3) = \sqrt{0.639} = 0.8 = 80\%,$$

$$r(e4/e4) = \sqrt{0.017} = 0.13 = 13\%.$$

Проверка закона $p + q + r = 1$ приводит к равенству $0.063 + 0.8 + 0.13 = 0.993 \approx 1$, что указывает на точность данных по гомозиготам в таблице 1 соответствующей 0.7%.

Найдем расчетные значения для частот гетерозигот.

В соответствии с распределением (1) имеем частоты гетерозигот:

$$2pq(e2/e3) = 2 \cdot 0.063 \cdot 0.8 = 0.1 = 10\%,$$

$$2pr(e2/e4) = 2 \cdot 0.063 \cdot 0.13 = 0.0164 = 1.64\%$$

$$2qr(e3/e4) = 2 \cdot 0.88 \cdot 0.13 = 0.229 = 22.9\%$$

Таким образом, частоты гетерозигот в таблице 1 примерно соответствует распределению Харди-Вайнберга.

Выделим 3 фенотипа. Фенотип болезни Альцгеймера связываем с заболеваемостью этой болезнью, что проявляется внешним образом. При этом руководствуемся следующими соображениями. Доминирование аллеля e4, который чаще всего ответственен за болезнь Альцгеймера, над аллелями e2 и e3 вряд ли возможно, т.к. в этом случае чрезмерная распространенность болезни Альцгеймера привела бы к опасности вырождения человеческой популяции. Поэтому предполагаем, что в популяции возникают три фенотипа в результате доминирования аллелей e2 и e3 над аллелем e4.

В соответствии с данным предположением, таблице 2 показаны три фенотипа с их частотами, следующими из закона Харди – Вайнберга:

Таблица 2

Три фенотипа с частотами из закона Харди – Вайнберга

Фенотипы	Ф1	Ф2	Ф3
Генотипы в фенотипах	e4/e4	e2/e2+e3/e3+ +2e2/e3	e2/e4+e3/e4
Частоты фенотипов	r^2	$p^2 + q^2 + 2pq$	$2pr + 2qr$
	1.69%	75.7%	22.6%

Частоты фенотипов в соответствии с таблицей 2 можно вычислить по формулам:

$$\Phi 2 = (p + q)^2 = (1 - r)^2 \text{ и } \Phi 3 = 2r(p + q) = 2r(1 - r).$$

Таким образом, используя данные частоты аллеля $r = 0.141$, находим частоты фенотипов:

$$\Phi 1 = r^2 = 0.13^2 = 0.0169 = 1.69\%,$$

$$\Phi 2 = (1 - r)^2 = (1 - 0.13)^2 = 0.757 = 75.7\%,$$

$$\Phi 3 = 2r(1 - r) = 2 \cdot 0.13 \cdot (1 - 0.13) = 0.226 = 22.6\%.$$

В соответствии с таблицей 3 имеем сумму частот фенотипов $\Phi 1 + \Phi 2 + \Phi 3 = r^2 + 1 - 2r + r^2 + 2r - 2r^2 = 1$.

Аллель e4 определяет предрасположенность к болезни Альцгеймера.

В таблице 3 [4] показана вероятность заболевания болезнью Альцгеймера для мужчин и женщин.

Таблица 3

Вероятность заболевания болезнью Альцгеймера для мужчин и женщин

Генотипы APOE	Мужчины	Женщины
e2/e2 или e2/e3	4-5%	6-8%
e3/e3	7-8%	10-12%
e2/e4	18-20%	27-31%
e3/e4	22-23%	30-35%
e4/e4	51-52%	60-68%

Определение фенотипа человека относительно генетической составляющей болезни Альцгеймера возможно только путем секвенирования генома, т.е. определения конкретной нуклеотидной последовательности гена APOE. По-видимому, это направление будет во многом определять тенденцию развития диагностики болезни Альцгеймера.

Выводы. Анализируя таблицу 3, приходим к следующим выводам. Несмотря на то, что для фенотипа Ф1 очень высока вероятность заболеть болезнью Альцгеймера (51-52% у мужчин и 60-68% у женщин), его распространенность в популяции очень невелика $\Phi 1 = 1.69\%$. Попадание человека в эту группу (фенотип) можно считать личной неудачей. Человек попадает в группу риска.

Для фенотипа Ф2 вероятность заболеть болезнью Альцгеймера составляет для мужчин $(4-5)\% + (7-8)\% = (11-13)\%$ для женщин $(6-8)\% + (10-12)\% = (16-20)\%$. Распространенность фенотипа Ф2 в популяции очень высокая $\Phi 2 = 75.7\%$. Попадание людей в эту группу (фенотип), по-видимому, можно считать наибольшей удачей, хотя это не гарантирует от развития болезни Альцгеймера.

Фенотип Ф3 достаточно распространен в популяции. Его частота $\Phi 3 = 22.6\%$. Вероятность заболеть болезнью Альцгеймера для этого фенотипа высокая. Для мужчин эта вероятность $(18-20)\% + (22-23)\% = (40-43)\%$, для женщин $(27-31)\% + (30-35)\% = (57-66)\%$. По вероятности заболевания фенотип Ф3 приближается к фенотипу Ф1, но его распространенность в популяции более чем в 13 раз выше.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. Диагностика, профилактика и лечение старческой астении и других гериатрических синдромов. М.: ФГБУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2017
2. Lahoz C, Schaefer EJ, Cupples LA, Wilson PW, Levy D, et al. Apolipoprotein E genotype and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*, 2001, 154: 529–537.
3. Волобуев А.Н. Основы медицинской и биологической физики. Самара: ООО «Самарский дом печати», 2011.
4. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, 1997, 278(16): 1349-56.

PHENOTYPICAL PREDISPOSITION TO ALZHEIMER'S DISEASE

Volobuev A.N.

Samara state medical university, Samara, Russian Federation

Annotation. Principles of the phenotype allele structures formation resulting in risk of Alzheimer's disease are investigated. The expediency of these phenotypes finding is shown. On the basis of the received phenotypes distribution in human population the dependence of phenotype frequencies on risk of Alzheimer's disease is investigated. The most dangerous phenotypes are revealed.

Key words: chromosome, gen APOE, nucleotide sequence, alleles, phenotype, genotype, sequencing, Alzheimer's.

REFERENCES

1. Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Kotovskaia Iu. V. Diagnostika, profilaktika i lechenie starcheskoj astenii i drugikh geriatricheskikh simptomov. M.: FGOBU VO RNIMU im. N.I. Pirogova Vinzdrava Rossii, 2017.
2. Lahoz C, Schaefer EJ, Cupples LA, Wilson PW, Levy D, et al. Apolipoprotein E genotype and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*, 2001, 154: 529–537.
3. Volobuev A.N. Osnovy meditsinskoj i biologicheskoi fiziki. Samara: ООО "Samarski dom pechati", 2011.
4. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, 1997, 278(16): 1349-56.