

# Генотипирование по локусам CCR5(Δ32) и ApoE (ε2, ε3, ε4)

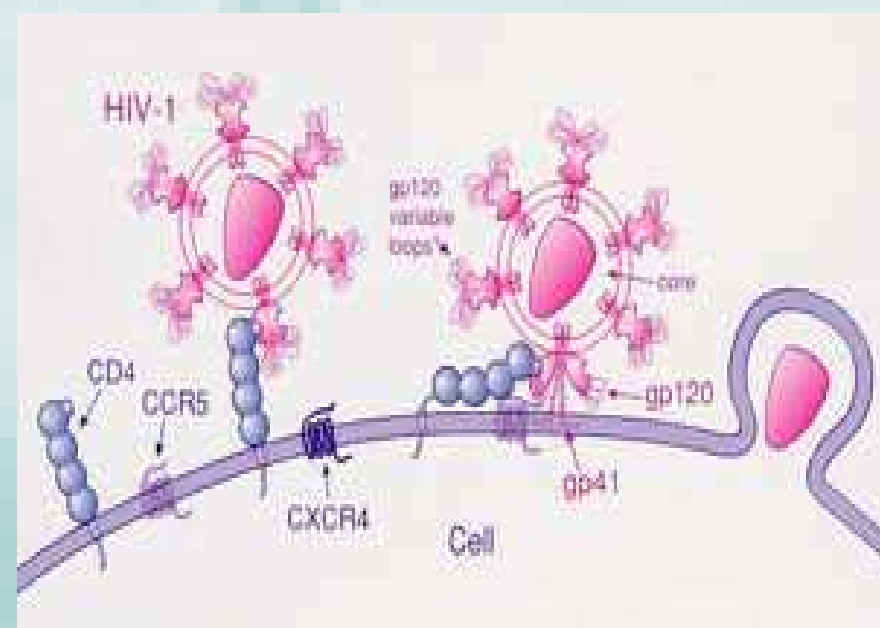
Балыгина И., Букина Ю., Голикова Е., Горохова Е., Сульгин А., Павленко Д., Попкова А., Шарипова Р.



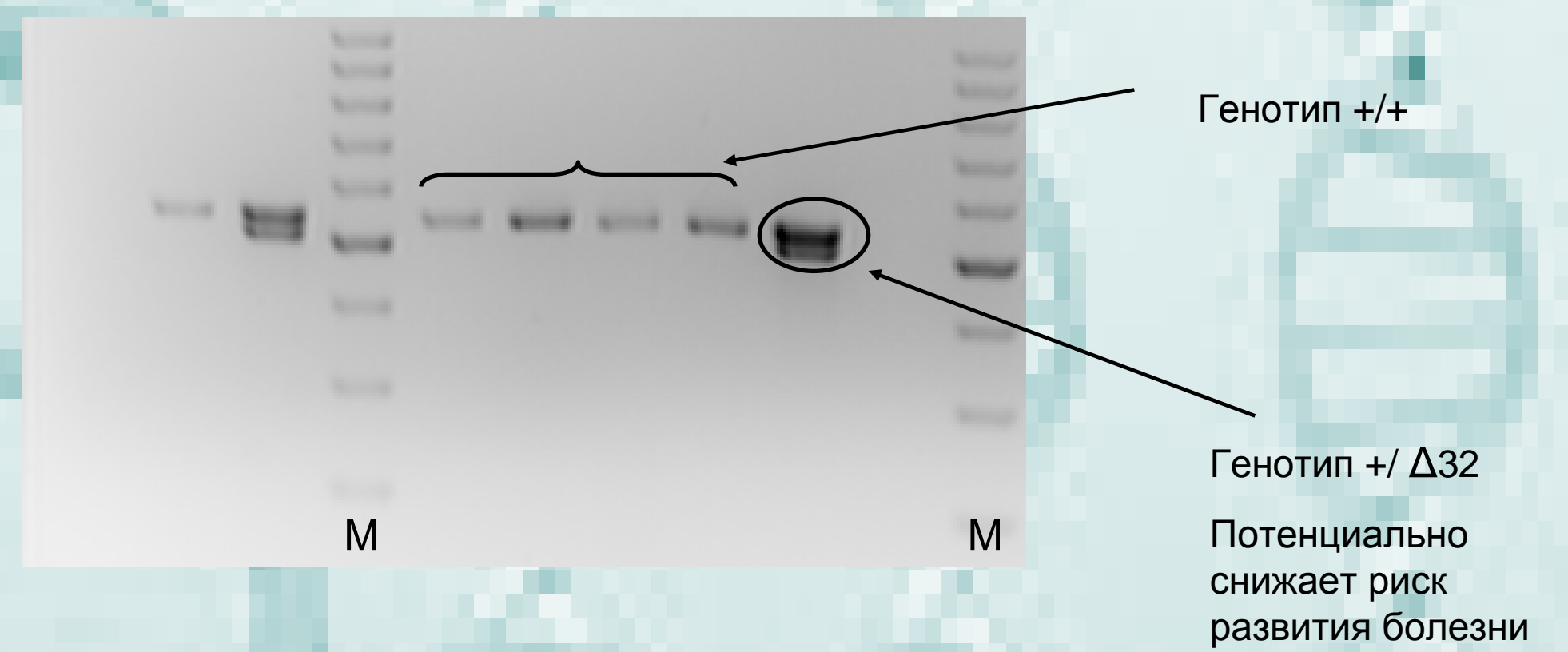
Рецептор CCR5 в клеточной мембране.

CCR5 (C-C рецептор хемокина 5, C-C chemokine receptor type 5). Белок CCR5 экспрессируется преимущественно Т-клетками, макрофагами, дендритными клетками и клетками микроглии. Видимо, CCR5 играет роль при воспалительной реакции на инфицирование. Однако роль этого белка в иммунном ответе до конца не ясна.

CCR5 вовлечен в патогенез развития ВИЧ – инфекции. При попадании в организм человека, вирусу иммунодефицита необходимо взаимодействовать с клеточными рецепторами на поверхности лимфоцитов: основной - CD4 и корецептор - CCR5. Благодаря корецептору осуществляется более плотная адгезия и наиболее эффективное проникновение вируса в клетку. Без этих белков-корецепторов, также как без CD4- рецептора, вирус проникнуть в клетку не может.



Было проведено генотипирование российской популяционной выборки (N=40) по локусу CCR5(Δ32)

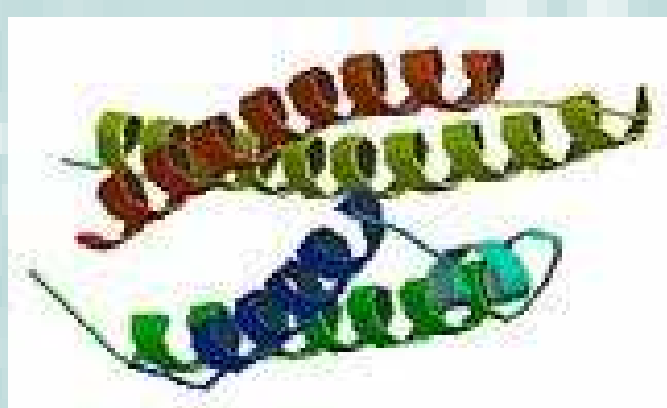


генотип	+/+	+/Δ32	Δ32 /Δ32
Кол-во (частота %)	31 (77,5%)	9 (22,5%)	-
частота % российские популяции	78-83%	22-25%	

CCR5-Δ32 - генетический вариант CCR5. CCR5-Δ32 представляет собой делецию 32 пар оснований, приводящую к нарушению адгезивных свойств кодируемого ею белка CCR5 Т-клеток. Делеция части гена CCR5 приводит к невозможности присоединения вируса ВИЧ к Т-клетке

Частоты встречаемости аллелей в исследованной выборке практически не отличаются от частот в европейских популяциях

## Аполипопротеин Е (ApoE, apolipoprotein E, APOE)

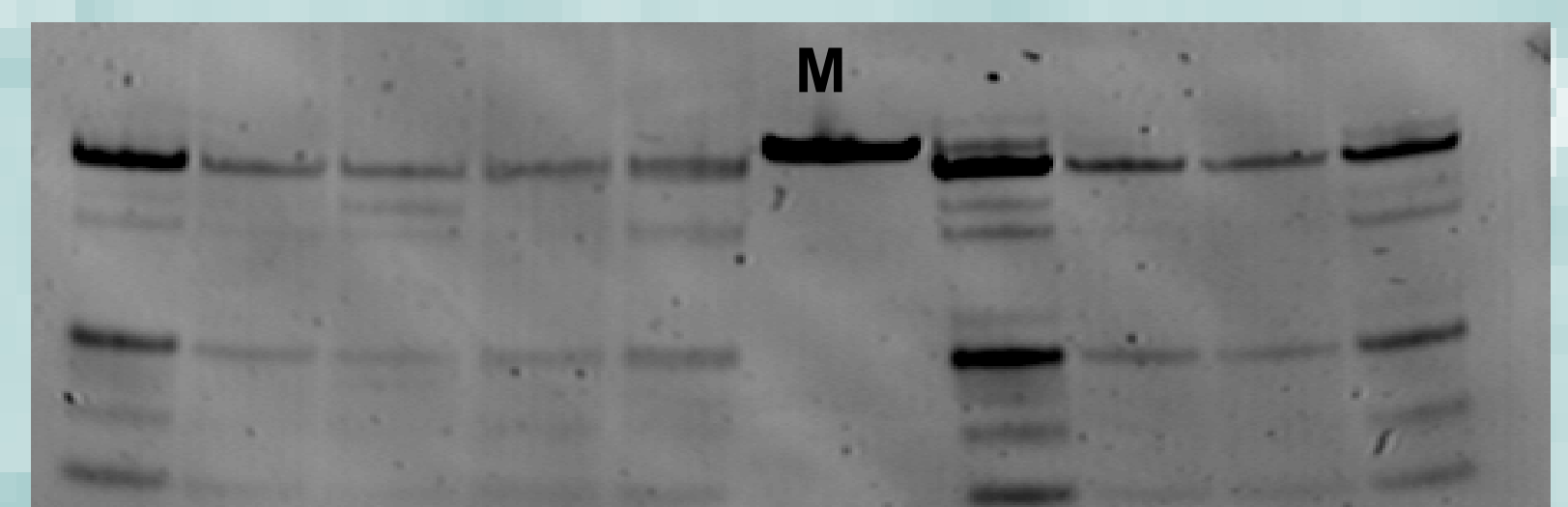


Аполипопротеин Е синтезируется в печени и в головном мозге. Он играет существенную роль в метаболизме липидов. В головном мозге аполипопротеин Е необходим для доставки холестерина от глиальных клеток мозга до нейронов

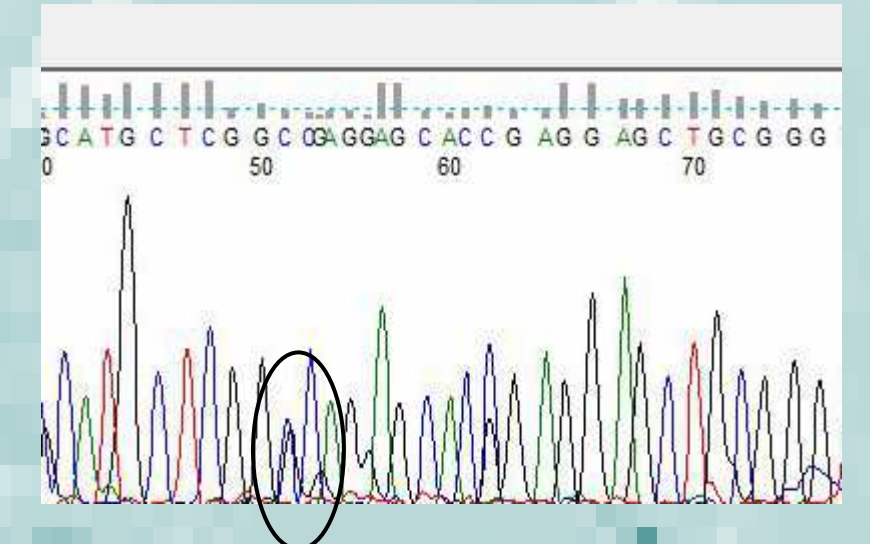
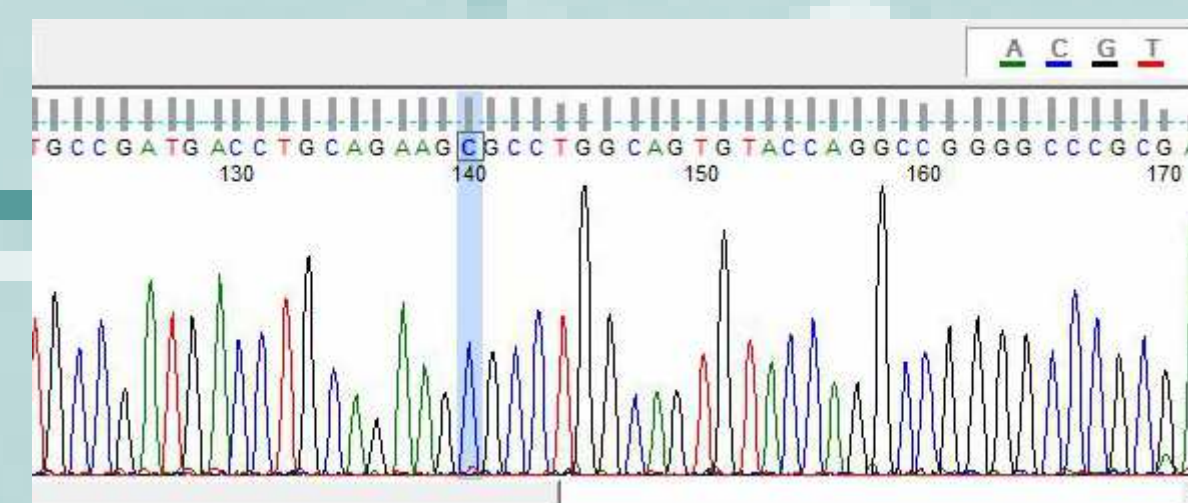
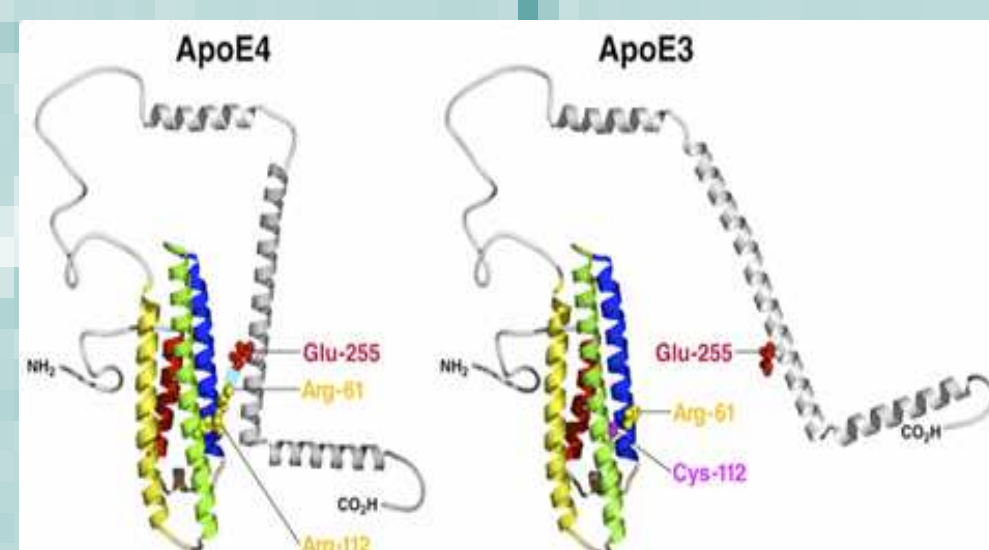
Аллельный полиморфизм гена ApoE обусловлен заменой двух аминокислотных остаткам, что приводит к изменению биологических свойств аполипопротеина Е. Существует три основные изоформы белка — ApoE 2 (ε2), ApoE 3 (ε3) и ApoE 4 (ε4). Аллели отличаются друг от друга лишь точечными мутациями, приводящими к замене аминокислот аргинина на цистеин в двух положениях в белке. Активность ApoE белка зависит от аллельного состояния его гена. Изоформа ApoE 2 отличается нарушением в связывании с липопротеиновым рецептором низкой плотности (LDL - рецептором).

Изоформа ε4 белка ApoE имеет Arg вместо Cys в позиции дисульфидного связывания (положении 112 его аминокислотной последовательности) и, следовательно, не может образовывать димеры, в отличие от изоформ ε2 и ε3 изоформ

Было проведено генотипирование российской популяционной выборки (N=34) по локусу ApoE (ε2/ε3/ε4) методом ПЦР-ПДРФ и секвенированием по Сэнгеру с помощью капиллярного электрофореза



APOE <sub>112</sub>	APOE <sub>158</sub>	
E2	Cys	Cys
ε2	TGC	TGC
E3	Cys	Arg
ε3	TGC	CGC
E4	Arg	Arg
ε4	CGC	CGC



При болезни Альцгеймера (БА), как уже отмечалось выше, была отмечена корреляция между генотипом ApoE и плотностью амилоидных бляшек. У носителей генотипа ε4/ε4 количество амилоидных отложений на 20-30% выше, чем у носителей генотипов ε3/ε4 и ε3/ε3. Гомозиготы по apoE4, имеют повышенный риск развития болезни Альцгеймера в 5-15 раз (Corder E.H., 1993). Также предполагается, что аллель ε2 обладает протектирующим свойством. В ряде популяций показано, что он ассоциирован с пониженным риском развития БА и более поздним возрастом начала заболевания

генотип	E2/ε3	E2/ε4	E3/ε3	E3/ε4	E4/ε4
Кол-во (частота %)	-	-	30 (88%)	4 (12%)	-
частота % российские популяции	13%	4%	65%	17%	1%

Частоты встречаемости аллелей в исследованной выборке практически не отличаются от частот в европейских (российских) популяциях