

ACE I/D VƏ ACE2 G8790A GEN POLMORFİZMLƏRİNİN COVID-19-UN ETİOLOGİYASI VƏ XƏSTƏLİYİN GEDİŞATI İLƏ ASSOSİASIYASI

Gülmirə Əlibəyova, Nurməmməd Mustafayev, İradə Hüseynova

*Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyinin Molekulyar Biologiya və Biotexnologiyalar İnstitutu,
i_guseinova@mail.ru*

Bir sıra genlərdə baş verən müxtəlif xarakterli (indel, SNP və s.) mutasiyaların əksər xəstəliklərin yaranmasında və inkişafında əsaslı səbəblərdən biri olması artıq heç kimdə şübhə doğurmur. Bu mutasiyalar zülal kodlaşdıran və zülal kəşlədirməyən genlərdə baş verməklə, ümumilikdə orqanizmdə bir sıra həyati vacib proseslərin/funksiyaların tənzimlənməsində ciddi problemlər yaranır. Bu problemlər əsasən orqanizmdə signal yollarının və metabolizmin, ö cümlədən tənzimləmədə iştirak edən zülalların biosintezinin və digər komponentlərin ekspressiyasının dəyişməsinə səbəb olmaqla, immun sisteminin və hormonal balansın pozulmasına gətirib çıxarır.

İnsan orqanizmində mühüm rol oynayan fermentlərdən biri də orqanizmdə qan təzyiqinin tənzimlənməsində iştirak edən renin-angiotenzin-aldosteron sisteminin (RAAS) əsas komponentlərindən olan angiotenzin çevirən fermentlərin ACE və ACE2 genləridir. Həll olan ekzopeptidaza fəallıqlı ferment olan ACE-nin (hACE) əsas funksiyası angiotenzin I dekapeptidinin angiotenzin II dekapeptidinə qədər parçalanmasını kataliz edərək arterial təzyiqin yüksəlməsinə səbəb olur. Membran ekzopeptidazası ACE2 isə (mACE2) ACE-nin əksinə təsir göstərərək angiotenzin II-ni angiotenzin (1-7)-yə qədər parçalayaraq qan təzyiqini aşağı salır. ACE və ACE2-nin ekspressiya səviyyəsi onların müəyyən prosesdə iştirakından asılı olaraq birgə tənzimlənir. Müəyyən edilmişdir ki, COVID-19 xəstələrində uyğun genlərin və zülalların, xüsusən də ACE2-nin ekspressiya və biosintez səviyyəsi nəzərəcarpaq dərəcədə yüksəlir. Bundan başqa, mACE2 koronavirus infeksiyalarının bir sıra ştammlarının (HCoV-NL63, SARS-CoV və SARS-CoV-2) hüceyrənin daxilində əsas invaziya nöqtəsi olmaqla virusun hüceyrə endosomlarına translokasiyasını təmin edir. Tədqiqatlarla müəyyən edilmişdir ki, virusun sahib hüceyrəyə endositozu bu cür baş verir: hüceyrələrarası boşluğa düşən virus öncə həllolan furinlərlə birləşir, bundan sonra furinəoxşar proteazalarla (məsələn transmembran serin proteaza 2, TMPRSS2) birləşərək virus aktivləşir [Abbasi et al., 2020; Jackson et al., 2022]. Ardınca fəallaşmış virus özünün əsas invaziya agentini olan ACE2-nin həllolan forması ilə (hACE2) birləşərək onun reseptoru vasitəsi ilə hüceyrəyə daxil olur. ACE2 reseptoru toxuma spesifik olmayaraq bir sıra toxumaların hüceyrələrində (ürək, ağ ciyər, qara ciyər, böyrək, nazik bağırsaq, limfa, beyin, yumurtalıq (Sertoli hüceyrələri) və s.) geniş yayılmış olduqlarından insan orqanizminin müxtəlif hissələrinin bu qorxulu patogenlə yoluxmaya məruz qalmasına əlverişli şərait yaradır. Elmi ədəbiyyatda koronavirus yoluxmasından ölüm halları ilə ACE və ACE2 genlərinin polimorfizmləri arasında sıx əlaqə haqqında məlumatlar vardır. Buna görə də bu genlərin polimorfizmlərinin öyrənilməsi həm yoluxmuş insanların ümumi vəziyyətinə, həm də onların koronavirus infeksiyasına həssaslıq və xəstəliyin gedişatının ağırlığına virusun təsir mexanizmlərinin öyrənilməsi baxımından əhəmiyyət kəsb edir.

Əvvəllər bizim tərəfimizdən Azərbaycan populyasiyasında 1 və 2 tip şəkərli diabet patologiyaları fonunda ACE fermenti geninin insersiya/delesiya (I/D) polimorfizmi öyrənilmiş və genotipdə D allelinin iştirakı ilə müsbət korrelyasiya ($P \leq 0,01$) aşkarlanmışdır [Alibayova et al., 2020]. Bu tədqiqatımızın əsas məqsədi isə ACE və ACE2 genlərinin uyğun olaraq I/D və G/A (rs2285666) polimorfizmlərinin COVID-19-un etiologiyasında sinergik rolunun öyrənilməsi, həmçinin xəstəliyin gedişatı/xəstəliyə həssaslıq ilə mutant allel variantları/genotipləri arasında korrelyasiya əlaqələrinin aşkarlanmasıdır.

Bu məqsədlə tədqiqata bioetika komissiyasının qərarı əsasında könüllülük prinsipi ilə 82 nəfər koronavirusla xəstələnən (təcrübə qrupu) və 90 nəfər koronavirusa yoluxmayan şərti olaraq

sağlam şəxs (nəzarət qrupu) cəlb edilmişdir. Qan nümunələri xəstələr sağaldıqdan sonra götürülmüşdür. Nümunələrdən DNT «Diatom™DNA Prep 200» («Izogen», RF) reaktiv dəsti ilə ayrılımış, DNT-nin qatılığı və təmizlik dərəcəsi NanoDrop 2000 cihazında təyin edilmişdir. Tədqiqatda istifadə olunan praymerlər, PZR və elektroforez şəraitləri, həmçinin sintez olunan fraqmentlər haqqında ətraflı məlumatları [M.Houssen et al., 2015] tədqiqat işindən əldə etmək olar. Statistik analizlər Microsoft Excel və onlayn kalkulyatorda həyata keçirilmişdir [URL: <http://vassars-tats.net/odds2x2.html>].

Tədqiq olunan qruplarda və populyasiyada aşkarlanan hər bir allelin (I, D, G və A) və genotipin (II, ID, DD; GG, GA, AA) tezlikləri hesablanmışdır. Aşkar edilmişdir ki, xəstələnən insanlar arasında homoziqot DD və AA genotiplərinin daşıyıcıları sağlam şəxslərə nisbətən uyğun olaraq 1,44 ı 3,2 dəfə çoxdur. Son dərəcə ağır və ağır gedişətli xəstələrin əksəriyyəti ya bir, ya da hər iki genin mutant allellərinin (DD+GG, II+AA, ID+AA, DD+AA) daşıyıcıları olmuşlar. Qeyd edək ki, həm xəstələnənlər, həm də şərti sağlam şəxslər arasında ən çox yayılan mutant allellər D və A, genotip isə ID+GA olmuşdur (35 xəstədə). Statistik parametrlərin təhlili göstərir ki, həm D, həm də A mutant allelləri üçün şanslar nisbətinin (odds ratio, OR) və nisbi riskin (relative risk, RR) qiymətləri vahiddən böyükdür, lakin statistik etibarlı korrelyasiya yalnız D alleli üçün müşahidə olunur ($P=0.0480$). OR və RR-in qiymətləri homoziqot DD və AA genotipləri üçün də kifayət qədər yüksəkdir, lakin statistik etibarlı korrelyasiya yalnız AA genotipi üçün müşahidə edilmişdir ($P=0.0052$). Hər iki mutant allelin iştirakı ilə genetik modellərin (dominant, resessiv və overdominant) statistik təhlilləri əsasında qiymətləndirmələr zamanı xəstəliyə həssaslıq/koronavirusa yoluxma ilə genetik modellər arasında aydın ifadə olunan etibarlı korrelyasiya əlaqələri aşkarlanmamışdır.

Tədqiqat işi Azərbaycan Respublikası Prezidenti yanında Elmin İnkişaf Fondunun qrantı (EIF-GAT-5-2020-3(37)-12/09/3-M-09) əsasında yerinə yetirilmişdir.

Açar sözlər: COVID-19, angiotenzin çevirən enzim (ACE), mutasiya, polimorfizm, genotip, genetik model.

Ədəbiyyat

- Abbasi Z. et al. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2020. – V. 318, No 5. – P. H1080-H1083; doi: 10.1152/ajpheart.00215.2020.
- Alibayova G.R. et al. *Journal of Life Sciences and Biomedicine.* – 2020. – V. 2 (75), No 2. – P. 7-16; doi: doi.org/10.29228/jlsb.56
- Houssen M. et al. *Journal of Global Biosciences.* – 2015. – V. 4, No 5. – P. 2393-2403.
- Jackson C.B. et al. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2022. – V. 23. – P. 3-20; doi: 10.1038/s41580-021-00418-x.