

AZƏRBAYCAN POPULYASIYASINDA TCF7L2 GENİNİN rs12255372 (G→T) POLİMORFİZMİNİN 2 TİP ŞƏKƏRLİ DİABETLƏ ASSOSİASIYASININ TƏDQIQI

Lalə Axundova, Nurməmməd Mustafayev*, İradə Hüseynova

*Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyinin Molekulyar Biologiya və Biotexnologiyalar İnstitutu,
mustafayevn02@yahoo.co.uk

2-ci tip şəkərli diabet (ŞD) insulinin kafi dərəcədə sintez olunmaması və ya onun tamamilə yoxluğu nəticəsində yaranan hiperqlikemiya, həmçinin lipid, zülal və karbohidrat metabolizmi pozuntuları ilə səciyyələnən heterogen metabolik xəstəlikdir. 2-ci tip ŞD həyat tərz, ətraf mühit və genetik amillərin birləşməsi nəticəsində yaranır. Belə genetik amillərdən biri də T-hüceyrə spesifik transkripsiya faktoru genində (transcription factor 7-like 2, *TCF7L2*) baş verən təknukleotidli mutasiya (SNP) ilə şərtlənən rs12255372 (G/T) polimorfizmidir. *TCF7L2* zülalı TCF ailəsi nümayəndələrindən biri olaraq β -kateninlə birləşərək ikibaşlı (ikitərəfli) transkripsiya faktoru (β -katenin/TCF) yaradır. β -katenin *TCF7L2* ilə birləşərək Wnt (wingless) signal yolunun fəaliyyətinə böyük təsir göstərir, belə ki, bu assosiasiya Wnt signal yolunun hədəf genlərinin fəallaşmasına (ekspressiyasına) gətirib çıxarır [D.Nanfa et al., 2015]. *TCF7L2* β -hücürələrdə qlükozanın metabolizminə bilavasitə təsir etmir, lakin mədəaltı vəzidə və qara ciyərdə qlükozanın metabolizmini tənzimləyir. *TCF7L2* zülalını (619 amin turşudan ibarət olub molekul çəkisi 67919 Daltonudur) kodlaşdıran *TCF7L2* geni 10-cu xromosomda (10q25.2-q25.3) yerləşir. Gen ~19 ekzondan ibarətdir, onlardan 5-i alternativ olmaqla müxtəlif uzunluqlu transkriptlərin (polipeptidlərin) yaranmasına səbəb olur [W.Ip et al., 2012]. Bu gendə baş verən təknukleotidli polimorfizmlər 2-ci tip ŞD-nin, hestasion (hamiləlik) diabetin, sinir sisteminin çoxsaylı pozuntularının, o cümlədən şizofreniyanın, autistik spektrin pozuntularının və s. xəstəliklərin yüksək inkişaf riski ilə əlaqəlidir. Genin intron hissəsində yerləşən iki ən çox mühüm rs12255372 (G/T) və rs7903146 (C/T) kimi polimorfizmlərinin bir çox populyasiyalarda tədqiqi onların 2-ci tip ŞD ilə müsbət assosiasiyada olmasını göstərmişdir.

Tədqiqatın məqsədi: Azərbaycan populyasiyasında 2-tip ŞD-in inkişaf riski ilə rs7903146 (C/T) kimi tanınan SNP mutasiyasının assosiasiyası əvvəllər tərəfimizdən tədqiq olunmuşdur [Akhundova et al., 2022]. Təqdim olunan işin məqsədi isə *TCF7L2* geninin rs12255372 (G/T) polimorfizminin Azərbaycan populyasiyasında 2-ci tip ŞD-nin inkişaf riski ilə mümkün assosiasiyasının aşkarlanmasıdır.

Bu məqsədlə tədqiqata bioetik normalar gözlənilməklə könüllülük prinsipi ilə 81 nəfər 2 tip ŞD diaqnozlu xəstə (təcrübi qrup) və 80 nəfər şərti olaraq sağlam şəxs (nəzarət qrupu) cəlb edilmişdir. Qan nümunələrindən DNT «Diatom™DNA Prep 200» («İzogen», RF) reaktiv dəsti ilə ayrılımış, ayrılan DNT-nin qatılığı və təmizlik dərəcəsi NanoDrop 2000 cihazında təyin edilmişdir. Uyğun genotiplərin aşkarlanması PZR-dən istifadə etməklə restriksiya fraqmentlərinin polimorfizmi (Restriction fragment length polymorphism-PCR, RFLP-PCR) metodu ilə həyata keçirilmişdir. Endonukleaza kimi Tsp509I (1 μ l) istifadə edilmiş, inkubasiya 65°C-də 3 saat ərzində aparılmışdır. Alınan fraqmentlər 2%-li aqaroza gelində elektroforez vasitəsilə ayrılımış və gel-sənədləşdirici sistemlə vizualizə edilmişdir. Statistik analizlər Microsoft Excel və onlayn kalkulyatorda həyata keçirilmişdir [URL: <http://vassarstats.net/odds2x2.html>].

Elektroforez vasitəsi ilə növbəti fraqmentlər alınmışdır: normal homoziqot GG genotipi üçün 143 və 104 n.c. ölçülü fraqmentlər, heteroziqot GT genotipi üçün 143; 126 və 104 n.c. ölçülü fraqmentlər, mutant homoziqot TT genotipi üçün isə 126 və 104 n.c. ölçülü fraqmentlər. Alınan genotiplərin tezlikləri 2-ci tip ŞD üçün GG=25,0%, GT=38,0%, TT=37,0%; şərti sağlam şəxslər üçün isə uyğun olaraq GG=50,0%, GT=37,0%, TT=13,0%. Aşkarlanan allellərin tezlikləri 2-ci tip ŞD xəstələri qrupunda G=44,0%, T=56,0%, şərti sağlam sağlam şəxslərdən ibarət nəzarət qrupunda isə G=69,0%, T=31,0% ki-

mi olmuşdur. TT genotipinin və T allelinin tezlikləri 2-ci tip ŞD xəstələri qrupunda nəzarət qrupuna nisbətən ~2 dəfə yüksək olmuş və hər iki halda mutant T alleli və TT genotipi üçün 2-ci tip ŞD-nin yaranma riski ilə müsbət assosiasiya aşkarlanmışdır (TT genotipi üçün: 95% etibarlılıq intervalında (confidence interval) şanslar nisbəti (odds ratio) OR (95%CI)=5,2 (2,34-11,54), $P=0,001$; T alleli üçün: OR (95%CI)=2,81 (1,78-4,44), $P<0,0001$). Baxılan polimorfizmin 2-ci tip ŞD-nin inkişaf riskinə təsirini hansı irsiyyət modelinin daha yaxşı əks etdirdiyini müəyyən etmək üçün dominant, resessiv və overdominant modellər nəzərdən keçirilmişdir. Hesablamalar göstərmişdir ki, resessiv model bu əlaqəni daha yaxşı və daha yüksək statistik etibarlılıqla əks etdirir (dominant model üçün OR (95%CI)=3,05 (1,56-5,95), $P=0,001$; resessiv model OR (95%CI)=4,11 (1,84-9,17), $P=0,0005$; overdominant model üçün OR=2,2951 (0,9976-5,2798), $P=0,0366$). Nəticələr ümumi şəkildə aşağıdakı cədvəldə təqdim edilmişdir.

Genotiplər	2-ci tip ŞD (n=81)	Nəzarət (n=80)	Şanslar nisbəti OR (95%CI)	P qiyməti
GG	20 (25%)	40 (50%)	-	-
GT	31 (38%)	30 (37%)	2,06 (0,99-4,30)	0,05
TT	30 (37%)	10 (13%)	5,2 (2,34-11,54)	0,0001
Allellər				
G	71 (44%)	110 (69%)	-	-
T	91 (56%)	50 (31%)	2,81 (1,78-4,44)	<0,0001
Genetik modellər				
Dominant GG vs GT+TT	-	-	3,05 (1,56-5,95)	0,001
Resessiv GG+GT vs TT	-	-	4,11 (1,84-9,17)	0,0005
Over dominant (GG+TT) vs GT	-	-	2,2951 (0,9976-5,2798)	0.0366

Beləliklə, aparılan tədqiqatlar göstərir ki, Azərbaycan populyasiyasında TCF7L2 geninin SNP tipli rs12255372 (G/T) polimorfizmi ilə 2-ci tip ŞD-nin yaranma riski arasında yüksək statistik etibarlılıqla müsbət korrelyasiya vardır.

Açar sözlər: şəkərli diabet (ŞD), genetik assosiasiya, təknukleotidli polimorfizm (SNP), T-hüceyrəsi transkripsiya faktoru TCF7L2, şanslar nisbəti (OR).

Ədəbiyyat

1. Nanfa D. et al. *Clin. Transl. Med.*, – 2015. – V. 4, – Article e17; doi: 10.1186/s40169-015-0058-1.
2. Ip W et al. *Cell Biosci.* – 2012. – V.2, No 1. – Article 28; doi: 10.1186/2045-3701-2-28.
3. Akhundova L.A. et al. *Pak. J. Biol. Sci.* – 2022, – V. 25. – P. 218-225; doi: 10.3923/pjbs.2022.218.225.