

BAKI ŞƏHƏRİNİN ƏHALİSİNDƏ ƏSAS HİSTOUYĞUNLUQ KOMPLEKSİNİN GENLƏRİNİN I-Cİ SİNFİNƏ AİD OLAN B LOKUSUNUN ALLELLƏRİNİN GENETİK POLİMORFİZMİNİN SKRİNİNQİ

P.N.PURDAVUD ƏSL, K.Ə.ƏLİYEVA

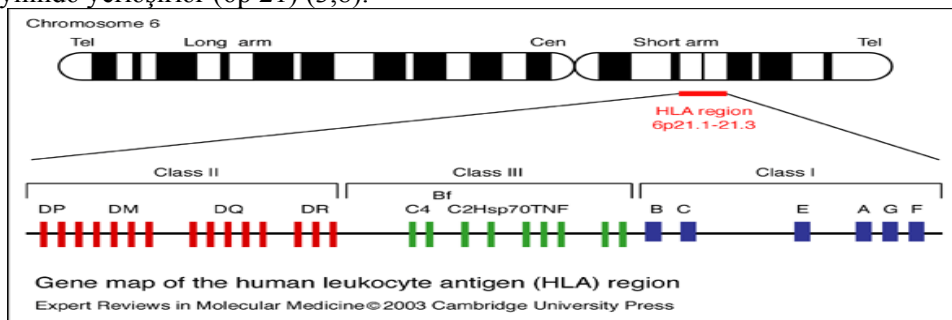
Bakı Dövlət Universiteti

Peyman2481@gmail.com

İlk dəfə olaraq insan genetikasının ən polimorf genetik sistemlərindən və orqan transplantasiyaları üçün əhəmiyyətli dərəcədə həyati rola malik olan və həmçinin bu genetik sistemin müxtəlif allelləri arasında kodominant vəziyyətin olmasını nəzərə alaraq, Bakı şəhərinin əhalisində əsas histouyğunluq kompleksinin genlərinin lokusunun skriningi aparılmışdır.

Əsas histouyğunluq kompleksinin genləri hər bir orqanizmin genomunda ən polimorf genetik sistemlərindən sayılır (1,2,3,4). Bu genetik kompleks ilk dəfə 1954-cü ildə Dasset insan leykositləri üzərində olan antigenlər (HLA) adı altında kəşf edilib (2,3,5,6,7).

HLA genləri bir qrup bir-biri ilə sıx yaxın əlaqədə olan və haplotip formasında nəsilən-nəslə ötürülən genləri nəzərdə tutur. HLA genləri 6-cı xromosomun qısa çiyində yerləşirlər (6p 21) (3,8).



HLA gen kompleksi öz növbəsində 3 müxtəlif sinfə bölünür ki, onlarda HLA klass I, klass II və klass III siniflərinə aid edilirlər. HLA genlərinin birinci sinfi 3 müxtəlif lokusa bölünürlər ki, onlardan HLA A, B və C lokuslarını misal göstərmək olar. Qeyd edilən lokuslar 6-cı xromosomun telomerik ucunda yerləşirlər və hər bir lokus öz növbəsində onlarla və yüzlərlə allelə malikdirlər. Belə ki, HLA genlərinin I-ci sinfinin lokusları birlikdə 350 müxtəlif allelə malikdirlər və bunlardan 110 allel klinika baxımından əhəmiyyət kəsb edir (2,3,5,7).

HLA genlərinin II-ci sinfi 3 müxtəlif yarımsinifə bölünür. Onlardan DP, DQ və DR lokuslarından ad aparmaq olar ki, xüsusilə sümük transplantasiyalarında donor və xəstə arasında qeyd edilən lokusların allel sıralanması əsas əhəmiyyətə malik sayılır (3,5).

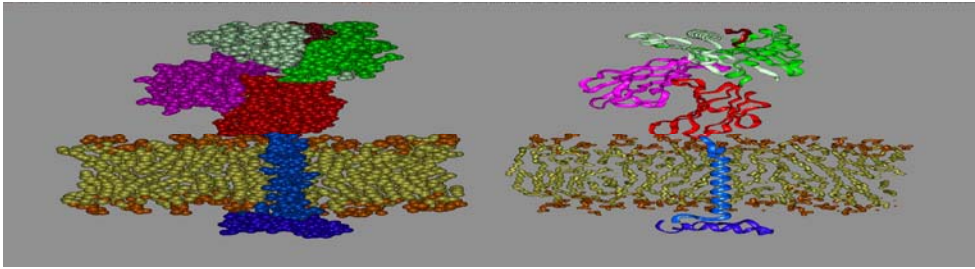
HLA genlərinin 3-cü sinfinin genləri bir sıra komplement sisteminin zülalları, o

cümlədən, c2,c4 və B-faktorun zülalları və TNF(Şiş Nekroz Factor) və heat shock protein zülallarını kodlaşdırırlar (3,5).

HLA xüsusilə I və II sinfin genlərinin kodlaşdırdığı zülallar qlikoprotein formasında orqanizmin bütün nüvəli hüceyrələrinin membran səthində HLA klass I və klass II antigenlər formalarında yerləşirlər.

HLA klass I genlərinin məhsulu orqanizmin bütün nüvəli hüceyrələri üzərində yerləşir. Bu qlikoprotein və ya HLA antigenlərin funksiyası hüceyrə daxilində olan antigenləri hüceyrə səthinə transfer etmək və onları CD 8+ sitotoksik T limfositlərə nümayiş etdirmək və T limfositlərin reseptorları (TCR) ilə reaksiya göstərməkdən ibarətdir (1,3,4,5,9).

HLA klass II genlərinin məhsulu, ümumiyyətlə, makrofaqqlar və B- limfositləri və bir neçə başqa immun sisteminin hüceyrələrinin üzərində yerləşirlər. Bu molekullar xaricdən daxil olan antigenləri CD 4+ T-helper limfositlərinə təqdim edirlər.



HLA molekulunun sxematik quruluşu

Dünyanın müxtəlif populyasiyalarında HLA genlərinin müxtəlif allellərinin polimorfizmi və cəmiyyətdə yayılma tezliyi müəyyənləşdirilib.

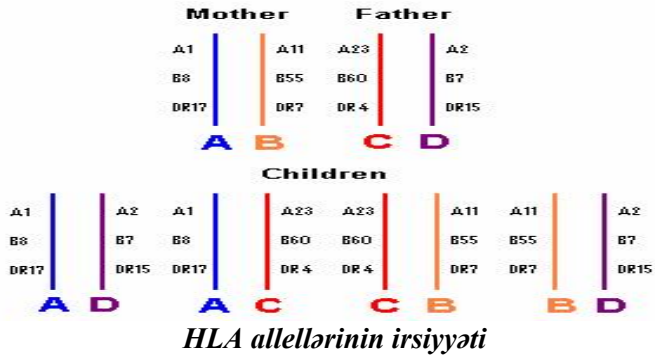
HLA allellərinin öyrənilməsi bir neçə baxımdan əhəmiyyət kəsb edir:

1. Orqan transplantasiyalarında immun reaksiyaların proqnozlaşdırılması:

Bu genlərin məhsulu sayılan bütün nüvəli hüceyrələr üzərində olan antigenlər, immun reaksiyalarında və immun cavabının yaradılmasında mühüm rol oynayır və məhz bu fakta əsasən qeyd edilən genlər hər hansı bir orqan transplantasiya əməliyyatlarının uğurlu alınması və ya rədd edilməsində həyati rol oynayır və transplantasiya əməliyyatlarından öncə donor və xəstə arasında bu genlərin allelləri və haplotiplərinin təyini və bu haplotiplərin oxşarlıq dərəcəsinin müəyyənləşdirilməsi mütləq sayılır. Bu analizlərin nəticəsi olaraq donor və resipient arasında nə dərəcədə oxşarlıq yüksək olarsa, transplantasiya bir o qədər qəbul edilə bilər (6,7).

2. Populyasiya genetikasında: müxtəlif cəmiyyətlərin köç prosesini izləmək üçün HLA genləri və onların müxtəlif irqlərdə tiplənmələrinin təyini cəmiyyətlərin mənşələrinin öyrənilməsində mühüm rol oynayır (2,3,5).

3. Kriminal genetikada: qeyd edilən kompleks gen sahəsinin polimorf allellərinin bir nəsilədən başqa bir nəslə ötürülməsində Mendelin əsas qanunlarının müşahidə edilməsi, HLA haplotiplərinin təyini və sonra bir fərdin doğma ata və ya anasının müəyyənləşdirilməsində istifadə etmək olar (3).



4. HLA genləri və xəstəliklərlə əlaqəsi: hər hansı bir populyasiyada HLA allellərinin tezliyinin müəyyənəndirilməsi ilə, bu allellərlə əlaqəli olan xəstəliklərin üzə çıxmasında və onların populyasiyada nə dərəcədə yayılmasının təyininəndən sonra bir fərddə və ya populyasiyada qeyd edilən xəstəliklərə qarşı müəyyən profilaktik tədbirlərin alınması əhəmiyyətli dərəcədə mühüm rola malik olur (2,5).

Tədqiqatın material və üsulları

Tədqiqat üçün orqan transplantasiyalarında, xüsusilə böyrək transplantasiyalarından öncə HLA-Typing və ya xəstə və donorlar arasında HLA allellərinin tiplənmələrinin təyini analizi İran İslam Respublikasının Qırmızı Aypara Cəmiyyətinin Azərbaycanlı nümayəndəliyinin klinikasında həyata keçirilib. Belə ki, klinikaya müraciət edən xəstələrin sağlam donorlarından obyekt kimi istifadə edilib.

Qeyd etmək lazımdır ki, bütün xəstə və donorlar üçün xüsusi formada sorğu blankı hazırlanmışdır və tədqiqatda istifadə edilən fərdlərin ən azı keçmiş dörd nəsillərinin Azəri olunması və Bakı şəhərində yaşamalarının təsdiqindən sonra analizlərin nəticələri tədqiqata daxil edilib.

HLA genlərinin tiplənmələrinin təyini üçün Mikrolinfositotoksiti metodundan NIH (National Institute of Health) standartları əsasında iki il ərzində həyata keçirilib.

Analiz üçün lazım olan bütün reaktivlər və ləvazimatlar Almaniyanın BAG HEALTH CARE firmasından əldə edilib.

Analizlər üçün hər bir fərddən 4mg qan alınmış və Etilen Diamin Tetra Asetat -lı(EDTA) xüsusi qablarda saxlanılıb, sonra limfositlərin ayrılması üçün Ficoll məhlulundan istifadə edilib və müxtəlif bioloji yuyucu məhlullardan istifadə edərək, üzərində HLA antigenləri olan limfositlər ayrılıb və 72 xanalı yüksək seçimli Terazakı pleytlərinə əlavə edilib. Bu mərhələdən sonra müxtəlif zamanlarda hər bir xanaya komplement və eozin rəngi və fiksator əlavə edilir. Nəticəni bir gündən sonra pleytləri soyuducuda saxlamaq şərti ilə oxumaq olar.

Alınmış nəticələr SPSS 11.5 statistik proqramı ilə hesablanıb və cədvəldə təqdim edilib.

Alınmış nəticələr və onların müzakirəsi

Apardığımız tədqiqatlar 2006-cı ildən başlayaraq İran İslam Respublikasının Qırmızı Aypara Cəmiyyətinin Azərbaycanlı nümayəndəliyinin klinikasında orqan transplantasiyaları üçün namizəd olan sağlam donorlardan və həmçinin ən azı 4 nəsillə öncədən azəri olmalarının təsdiqindən sonra 141 müxtəlif cinsdən olan və orta

rəqəmlə 20-42 yaşlar arasında olan donorların üzərində NİH (National İnstitute health) standartlara uyğun olaraq HLA tiplənmələrinin təyini analizi həyata keçirilmişdir.

Aparığımız tədqiqatın nəticələri 1-ci cədvəldə təqdim edilib.

Cədvəl 1

141 müxtəlif Azəri fərdə, HLA-B antigenləri və gen sıxlığının miqdarı

ANTİGEN	Kontrol	Pozitivlərin sayı	ANTİGEN sıxlığı	GEN sıxlığı
B7	141	12	0.085	0.043
B8	141	9	0.063	0.032
B13	141	15	0.106	0.054
B14	141	6	0.042	0.021
B15	141	3	0.021	0.010
B16	141	2	0.014	0.007
B17	141	2	0.014	0.007
B18	141	19	0.134	0.069
B21	141	5	0.035	0.017
B27	141	8	0.056	0.028
B35	141	58	0.411	0.232
B37	141	8	0.056	0.028
B38	141	6	0.042	0.021
B39	141	1	0.007	0.003
B41	141	10	0.70	0.035
B42	141	2	0.014	0.007
B44	141	14	0.099	0.050
B45	141	3	0.021	0.010
B47	141	2	0.014	0.007
B48	141	-	-	-
B49	141	9	0.063	0.032
B50	141	5	0.035	0.017
B51	141	41	0.290	0.157
B52	141	11	0.078	0.039
B53	141	3	0.021	0.010
B54	141	-	-	-
B55	141	7	0.049	0.024
B56	141	2	0.014	0.007
B57	141	7	0.049	0.024
B58	141	-	-	-
B59	141	-	-	-

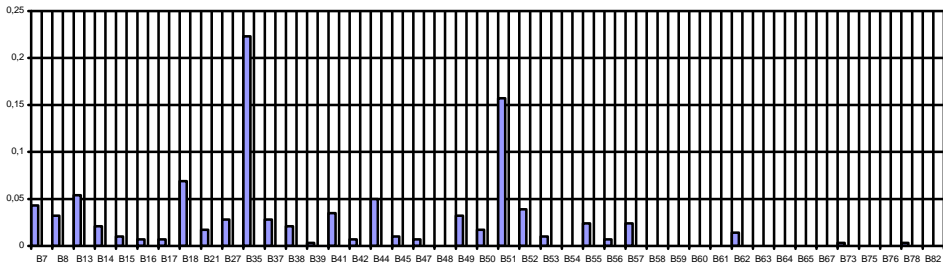
B60	141	-	-	-
B61	141	-	-	-
B62	141	4	0.028	0.014
B63	141	-	-	-
B64	141	-	-	-
B65	141	-	-	-
B67	141	-	-	-
B73	141	1	0.007	0.003
B75	141	-	-	-
B76	141	-	-	-
B78	141	1	0.007	0.003
B82	141	-	-	-

Cədvəldə verilmiş nəticələr SPSS 11.5 statistik proqramı ilə və gen sıxlığı Hardy-Weinberg düsturu ilə hesablanmışdır (45,6).

Tədqiqatda aparılan analizlər göstərmişdir ki, tədqiqat apardığımız populyasiyada 1-ci sxemdə əks olunduğu kimi, B35, B51, B18, B13 allelləri ardıcılıqla ən çox yayılan və müşahidə edilən allellər və ya gen lokuslarından sayılır.

Sxem 1

HLA allellərinin yayılma göstəricisi

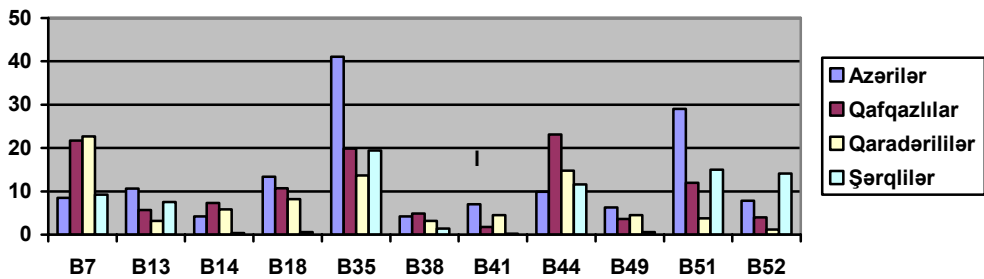


Cədvəl 2

Alınmış nəticələrin başqa populyasiyalarda aparılmış nəticələrlə müqayisəsi

Antigen	Azəri populyasiyası (%)	Qafqazlılar populyasiyası (%)	Qaradərillər populyasiyası (%)	Şərqi populyasiyası (%)
B7	8.5	21.7	22.7	9.2
B13	10.6	5.7	3.2	7.5
B14	4.2	7.3	5.8	0.4
B18	13.4	10.7	8.2	0.6
B35	41.1	19.9	13.7	19.4
B38	4.2	4.9	3.2	1.4
B41	7	1.8	4.5	0.2
B44	9.9	23.1	14.8	11.6
B49	6.3	3.6	4.5	0.6
B51	29	12.0	3.8	15.0
B52	7.8	4.0	1.2	14.1

Populyasiyalar arasındakı müqayisənin göstəricisi



Alınmış nəticələr başqa populyasiyalarda aparılmış nəticələrlə müqayisə edilən zaman müşahidə edilir ki, Azəri populyasiyasının HLA genlərinin B lokusuna görə, şərq populyasiyası ilə oxşarlıq təşkil edir, belə ki, hər 2 populyasiyada həm B35 və həm B51 allellərinin sıklığının yüksəkliyi müşahidə edilir.

ƏDƏBİYYAT

1. Awdeh Z.L., Raum D., Yunis E.J., Alper C.A. Extended HLA/ complement allele haplotypes: Evidence for T/t like complex in man. *proc. Nalt. Acad. Sci. USA.*, 2002, v. 80, p. 256-263.
2. Calvo B., Castano L., Mareus-Bagley D., Fici D.A., Awdeh Z., Alpev C.A. The HLA-BIS, FIC30, DR| conserved extended haplotype carries a susceptibility gene for IgD deficiency // *J Clin Immunol.*, 2000, v. 20 (3). p. 216-220.
3. Dichl S.R., Wang Y., Brooks C.N., Burmeister J.A., Califano J.V., Wang S., Schenkein H.A. Linkage disequilibrium of interleukin-1 genetic polymorphisms wife early-onset periodontitis // *J Periodontol.*, 1999, v. Apr, 70 (4). p. 418-430.
4. Ishawar V., Mathews A.R., Chaudhary S.S. Histocompatibility antigens (A, B and C loci) in Indians in Delhi. *Journal of medical research*, 1983, 78:233-8
5. Duquensnoy R.J., Marrari M., Anncn K. Identification of a HLA-DR associated system of B-cell alloantigens // *transp.* 2004. v. 11, p. 1757-1760.
6. Jongeneel C.V., Briant L., Udaiova I.A.İ., Sevin A., Nedospasov S.A., Cambon-Thomsen A. Extensive genetic polymorphism in the human tumor necrosis factor region and relation to extended HLA. Haplotypes // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.*, 1999, v. 88. p. 9717-9721.
7. Kornman K.S., Crane A., Wang H.Y. The taterleukin-1 genotype as a serverity factor in adult perodontal disease // *J Clin Periodontal.*, 1997, v. 24. p. 72-77.
8. Kolier B.H., Geraghty D., Orr H.T., Shimizo Y., Demars, R. Organizaiion of the human class I Major histocompatibility complex genes // *Immunologic Research.*, 2002, v. 6. p. 1-10.
9. Mayr R., Bernoco B, Be Mai hi, Ccppellini R. Genetic analysis and biological j roperties of products of the third SD locus of the HLA region // *Transpl. Proc.* 1993, v. 5. p. 1581-1593.
10. Peralta C.A., Shlipak M.G., Fan D., Ordonez J., Lash J.P., Chertow G.M. Risks for end-stage renal disease, cardiovascular events, and death in Hispanic versus non-Hispanic white adults with chronic kidney disease // *J Am Soc Nephrol.*, 2006, v. Oct, 17 (10). p. 2892-2899.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ В ЛОКУСА ГЕНА HLA КЛАССА I
СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА БАКУ**

П.Н.ПУР ДАВУД АСЛ, К.А АЛИЕВА

РЕЗЮМЕ

Нашей целью является определение и распространение гена HLA класса I среди населения. В результате наших исследований среди 141 здоровых людей населения Баку, выяснилось, что В локус гена HLA класса I в основном выявлен в формах В35, В51, В18 и В13.

Сравнивая полученные нами результаты с другими исследованиями, мы определили, что распространение гена в Азербайджанской Республике близко к результатам исследований, проведенных в Восточных республиках.

**THE B LOCUS OF HLA CLASS I GENES POLYMORPHISM
IN AZERI ETHNIC GROUP OF BAKU**

P.N. POUR DAVOUD ASL, K.A.ALIYEVA

SUMMARY

The aim of this study is to determine HLA-class I antigen and gene frequencies of Azeri ethnic group in Baku.

In addition, our result shows that in 141 normal and healthy Azeri ethnic group maximum gene frequencies for HLA class I locus were B35, B51, B18 and B13 locus.

In comparison with other studies, the results of our research shows that the gene frequencies in Azeri ethnic group is close to oriental population.