

DOI: <https://doi.org/10.34921/amj.2025.1.027>**İNSANIN AGT VƏ AGTR1 GENLƏRİNİN PROMOTOR NAHİYƏLƏRİNDƏ
TƏK NUKLEOTİD POLİMORFİZMİNİN TƏDQIQI****Z.Ə.Abaszadə¹, K.Q.Qasimov⁴, A.H.Ənsərova², A.A.Bəydəmirova³,
X.C.Yusifova², İ.Ə.Şahmuradov^{4,5}***Azərbaycan Tibb Universitetinin ¹Normal fiziologiya,**²Tibbi biologiya və genetika və**³Ailə təbabəti kafedraları;**Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi nəzdində ⁴Biofizika İnstitutu və**⁵Genetik Ehtiyatlar İnstitutu, Bakı, Azərbaycan*

Məqalədə arterial təzyiqin tənzimlənməsində mühüm rolunu oynayan AGT və AGTR1 genlərinin [-1000; +100] (burada +1 genlərin qeyd edilmiş başlanğıcına uyğundur) promotor nahiyyələrində tək nukleotid polimorfizmlərinin (TNP) araşdırılmasına həsr edilmiş tədqiqatın nəticələri təqdim edilmişdir. Hər iki gendə potensial transkripsiyanın başlanğıc zonaları araşdırılmış və müxtəlif məlum transkripsiya faktorlarının birləşmə sahələrinə (TFBS) uyğun olan 32 sahə – potensial TFBS-lər müəyyən edilmişdir. dbSNP (Database of Single Nucleotide Polymorphisms) verilənlər bazasına əsasən, bu TFBS-lərin hər birində bir TNP olduğu müəyyən edilmişdir. Məlum olmuşdur ki, aşkar edilmiş 32 potensial TFBS-dən 31-nin mümkün klinik rolunu müəyyən edilməyib.

Açar sözlər: polimorfizm, insan AGT geni, insan AGTR1 geni

Ключевые слова: полиморфизм, ген AGT человека, ген AGTR1 человека

Key words: polymorphism, human AGT gene, human AGTR1 gene

Yüksək arterial təzyiq (140/90 mm c.st. və daha yüksək) (hipertenziya) ürək-damar xəstəliklərinin əsas risk faktorlarından biri hesab edilir və dünya əhalisinin 20-30%-də təsadüf edilir. Arterial hipertenziya (AH) həm genetik, həm də genetik olmayan səbəblərlə əlaqədardır [1]. İnsan genomunda bu günə qədər AH ilə əlaqəli olduğu güman edilən 40-dan çox gen müəyyən edilmişdir [2,3]. Angiotenzinogen/angiotenzin proteini reseptorunun sintezini kodlaşdıran AGT [4] və AGTR1 [5] genləri AH ilə əlaqəli olduğu üçün tədqiqatçılar tərəfindən ən çox tədqiq edilmiş genlər sırasındadır.

Əksər məlum genetik xəstəliklər müəyyən genlərin kodlaşdırıcı və kodlaşdırıcı olmayan sahələrindəki mutasiyalar, eləcə də, müəyyən genlərin promotorları ilə əlaqələndirilir [6]. Məlum tək nukleotid polimorfizmlərinin (TNP) əhəmiyyətli bir hissəsi protein genlərinin ekspressiyasının (mRNT-nin transkripsiyası, işlənməsi və translyasiyası) tənzimlənməsinə təsir göstərir [7]. Promotordakı mutasiyalar transkripsiya anomaliyalarına və ilkin mRNT-nin emalında (splaysinq, poliadenilləşmə) və

translyasiyada pozulmalara səbəb ola bilər [8].

Genlərin ekspressiyasının ilk və ən vacib mərhələsi transkripsiyadır. Transkripsiyaya kritik nəzarəti (1) promotorların, (2) transkripsiya faktorlarının (TF) DNT-ni birləşdirən sahələri (TFBS) həyata keçirir (şəkil 1). 5-15 nukleotid cütündən (nc) ibarət olan mutasiyalar gen ekspressiyasına təsir edə bilər [8]. Övvəllər promotorların biristiqamətli olduğu, yəni transkripsiyaya yalnız bir istiqamətdə başlamağa imkan verildiyi güman edilirdi. Lakin son onillikdə insan genomu da daxil olmaqla, eukariotlarda çoxsaylı ikiistiqamətli promotorların olduğu aşkar edilmişdir [9]. İnsan AGT geninin promotorunda bəzi TNP-lərlə (G-217A; A-20C; G-6A; G-61A) in vitro təcrübələri toxumalarda spesifik gen transkripsiyası ilə arterial hipertenziya arasında əlaqə müəyyən edilmişdir [10]. Digər tərəfdən, insan AGTR1 gen promotorunda tədqiq edilən bəzi TNP-lər və hipertenziya arasında heç bir əlaqə aşkar edilməmişdir. Bununla belə, bu tədqiqatlar nəticəsində hipertenziya ilə gen promotorunda digər məlum TNP-lər arasında əlaqə olması

ehtimalı istisna edilmir [11].

dbSNP verilənlər bazası indiyə qədər AGT genlərinin modifikasiyalı növlərinin cəmini 4129 TNP (3862 əvəzətmə və 267 daxilətmə) ehtiva edir; AGTR1 geni üçün 9215 əvəzətmə və 880 indel şərh edilmişdir. Bu tədqiqat işində potensial TFBS-lərdə AGT və AGTR1 genlərinin promotor ardıcılığında məlum TNP-lərin paylanma spektri və mümkün funksional nəticələri araşdırılmışdır.

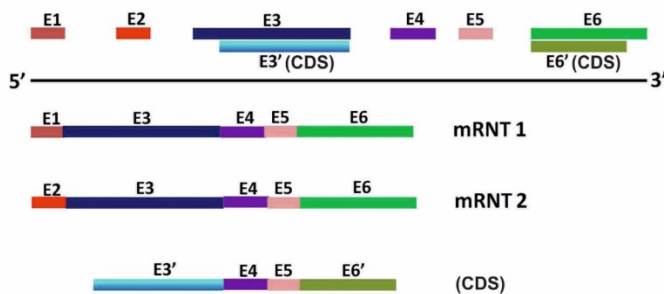
Tədqiqatın material və metodları. AGT və AGTR1 genlərinin sahələrinin nukleotid ardıcılığı [-1000+100] müvafiq olaraq I və III xromosomlara dair məlumatlardan (NC_000001.11 və NC_000003.12) götürülmüşdür; burada +1 pozisiyası bu genlərin şərh edilmiş başlanğıcına (birinci ekzonun ilk nukleotidi) uyğun gəlir. 2 fərqli başlanğıc nöqtəsi ilə şərh edilmiş AGT geninin promotor analizi üçün həmin başlanğıc nöqtələrinə uyğun olaraq 2 fərqli bölgə [-1000+100] götürülüb: [v1] tamamlayıcı (230744515..230745614) və [v2] tamamlayıcı (230713086..1851). AGTR1 geni üçün yalnız bir başlanğıc nöqtəsi qeyd edildi və müvafiq olaraq promotor analizi üçün bir [-1000+100] sahə götürüldü: 148696903..148698002 (Şəkil 1 və 2).

AGT və AGTR1 genlərinin 5'-promotor bölgələrində məlum TNP-lərin lokalizasiyası və funk-

sional rolu haqqında məlumat dbSNP resurslarından götürülüb [12, 13].

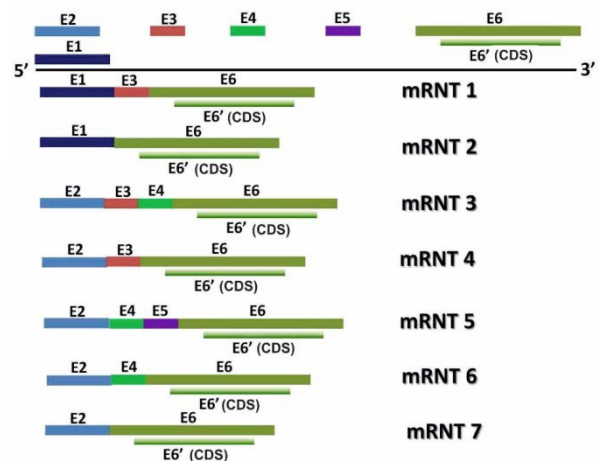
Potensial biristiqamətli promotorlar (1DP) və onların müvafiq TSS-ləri TSShm, mümkün ikiistiqamətli promotorlar (2DP) və onlara uyğun TSS-ləri BDPGfinder, statistik olaraq təsadüfi olmayan 652 məlum insan transkripsiya faktoru birləşmə saytının (TFBS) oxşar motivlərini (bundan sonra "potensial TFBS"lər) Nsite [14], 5'-promoter sahələrdə say və funksional əhəmiyyət baxımından məlum TNP-lərin paylanma spektrini, getsnp2, məlum TNP-lərin axtarışı TFBS comp_TFBS_SNP kompüter proqramları vasitəsilə aparılmışdır.

652 məlum insan TFBS-i və onların konsensus variantları potensial TFBS-nin axtarışında istifadə edilmişdir. Promotor və TFBS-lər AGT geninin 2 müxtəlif [-1000:+100] sahəsində (v1 və v2) və yalnız AGTR1 geninin bir sahəsində [-1000:+100] axtarılmışdır. Burada və bundan sonra 2DP, aralarındakı məsafə 300 bp-dən çox olmayan 2 əks-istiqamətli TSS-dən ibarət DNT nahiyyəsinə aiddir (şəkil 2).



Şəkil 1. AGT geninin ümumi quruluşu. Ekzonların yerləşməsi (E1-E6): E1 - c(230745515.. 230745583), E2 - c(230714086..230714122), E3 - c(230709995..230710853), E4 - c(230705933..230706200), E5 - c(230704193..230704337), E6 - c(230702523..230703329). KDA-ya daxil olan E3 və E6 ekzonlarının hissələri müvafiq olaraq "E3'" və "E6'" kimi qeyd olunur. E3' - c(230709995..230710823), E6' - (230703141..230703329).

Burada və 2-ci şəkildə: c – komplementar. E1 və E2 ekzonlarının başlanğıc nukleotidləri alternativ transkripsiya sahələridir (TS).CDS (coding DNA sequence) – KDA (kodlaşdırıcı DNT ardıcılığı) deməkdir.



Şəkil 2. AGTR1 geninin ümumi quruluşu. (E1-E6) ekzonların yerləşməsi: E1 - 148697903.. 148698149, E2 - 148697903..148698127, E3 - 148707944..148708027, E4 - 1487, 1473. E5 - 148739800..148739956, E6 - 148740989..148743003. KDA-ya daxil olan E6 ekson hissəsi "E6'" kimi qeyd olunur. E6' - 148741036..148742115. E2 ekzonu E1 ekzonunun bir hissəsidir və onların ümumi başlanğıc nukleotidi AGTR1 geninin yeganə məlum TS-dir.

Cədvəl 1. AGT və AGTR1 genlərinin mRNT və [-1000:+100] nahiyyələrində məlum TNP-lərin paylanması və funksional rolu

Gen/Sahə	TNP-lər				
	Patogen	Riskli	Zərərsiz	Naməlum	Cəmi
AGT, mRNT	5	1	29	4094	4129
AGT, [-1000:+100], v1	0	0	0	339	339
AGT, [-1000:+100], v2	0	1	0	240	241
AGTR1, mRNT	3	1	18	10073	10095
AGTR1, [-1000:+100]	0	0	0	264	264

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. AGT və AGTR1 genləri və bu genlərin [-1000:+100] sahələri üzrə dbSNP resurslarında toplanmış məlumatların ümumi statistik təhlili aparılmışdır (Cədvəl 1). AGT və AGTR1 genlərinin mRNT sahələrində müvafiq olaraq 4,129 və 10,095 TNP-ləri haqqında məlumat vardır. Həmin TNP-lərin əksəriyyətinin (müvafiq olaraq 4094 və 10073 TNP) hər hansı bir klinik rolu məlum deyildir. Beləliklə, AGT genində yalnız 5 patogen və 1 riskli TNP, AGTR1 genində isə yalnız 3 patogen və 1 riskli TNP məlumdur. Hər iki gendə (AGT geni 339 və 241, cəmi 580; AGTR1

geni 264) TNP-lərin [-1000:+100] hər hansı birinin klinik əhəmiyyəti haqqında məlumat yoxdur (cədvəl 1).

AGT geninin alternativ [v1] və [v2] [-1000:+100] promotor bölgələrində potensial 1DP və 2DP axtarışı TSShm və BDPGfinder kompüter proqramları vasitəsilə həyata keçirilib. [v1] bölgəsində bir potensial 2IP [TSS(+)] və statistik olaraq təsadüfi olmayan 16 müxtəlif məlum TFBS-nin oxşar motivi aşkar edilmişdir (Şəkil 3). Bu zaman TFBS və TNP-lərin yerləşməsi və bəzi xüsusiyyətləri aşağıdakı kimi olmuşdur:

- [1] 73..81 (-), ID: RSA00769 (SP1-like; TF SP1), TNP rs933245082, G>A,T (81-ci pozisiya);
- [2] 134..143 (-), ID: RSA00210 (MEF-2 BS; TF MEF2), TNP rs964482882, T>C (140);
- [3] 196..208 (-), ID: RSA01307 (C1-element; TF MafA), TNP rs1188813263, A>G (199);
- [4] 206..215 (-), ID: RSA00479 (NF-kappaB; TF NF-kappaB1/Rel-A), TNP rs111702068, G>A,C,T (213);
- [5] 219..240 (-), ID: RSA00719 (E1; TF SP1; SP3), TNP rs28359573, G>A,T (222);
- [6] 228..239 (-), ID: RSA00660 (N element; TF NTF), TNP rs1309876022, T>C (233);
- [7] 267..275 (-) RSA00436 (SREb; TF SREBP-1a), TNP rs1331669204, C>T (274);
- [8] 411..419 (+), ID: RSA00546 (SP1; TF SP1; SP3), TNP rs747509241, G>A (419);
- [9] 447..458 (+), ID:RSA00860 (Site 5; TF NF-Y), TNP rs28359571, T>C (454);
- [10] 639..652 (+), ID:RSA00575 (ATF BS; TF ATF), TNP rs964028542, G>T (639);
- [11] 788..796 (-), ID:RSA00784 (GFI1 BS; TF GFI1), TNP rs1359787751, A>G,T (792);
- [12] 804..816 (-), ID:RSA00382 (Sp1; TF Sp1), TNP rs28359567, G>A,T *811);
- [13] 814..822 (-), ID:RSA00227 (Sp1-3; TF Sp2; Sp3), TNP rs28359566, C>A,G,T (18);
- [14] 944..951 (+), ID:ooTFD S03413 (GATA-1; TF GATA-1), TNP rs991189374, A>C (949);
- [15] 965..973 (-), ID:RSA00039 (Sp1; TF Sp family), TNP rs1187079381, G>- (indel, 967);
- [16] 970..980 (-), ID:RSA01288 (Site III; TF MAZ/Sp1), TNP rs183082806, G>A (980).

```

1  AGAAATGATT ATACAGGCTG GGTGTGGTGG CTCACACCTG TAATCCCAGC
    [1]
51  ACTTTGGGAG GCCGAGGAGG GTTGATCACC CGAGGTCAGG AGATCAAGAC
    [2]
101  CAGTCTGGCC AACATCATGA AACCCCTGTCT CTACTAAAAAA TACAAAAAAT
151  TAGCCCGGTG TGGTGGCGGA TGCTTGTAAT CCCAGCTACT TGGGAGGGCTG
    [3] [4] [5] [6]
201  AGGCCaGgAGA AtCCCTTGAA CCTGGGAGGt GGAGGTTgCA GTGAACTGAG
    [7]
251  GTCGTGCCAC TGCCCTCTAG CCTGGGTGAC AGAGAGAGAC TCTGTCAAAA
301  AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAGAGAG AGAGAGAGAA AGAAAAGAGA
351  GAGAGAGAAG GAAAGAAGAA AAGAAATGAT AAATACTGGA GGGGATAGAT
    [8]
401  AGCCTAAATA CCCCAACTCG ATATCACACA TTCTGCACAT GTAACAAAAT
    [9]
451  AGCACATGTA CCCCATCAAT ACGTACAAAT ATTATGTATC AATAAAAATA
    TSS (-) ⇐
501  AGTCAATAAA AGTATTAGTC ACCACGTGAA AACTCTGATG TTCTAAGCAC
551  TTTATAATGA TTTCTGTGTG ATTCTCTAAC TAGTCAAAGT TGAGGTTTGG
    [10]
601  AGACAAGGGG TCTTGAGTTA ATGGGTACAG TTAAGAGGCC ATGATgTgAA
    ⇨TSS (+)
651  TTTTTATATA AGCTCACAGT TCCAGGAGT GTGCACTCAG TCTGACACAC
701  GTTCTGTCTA GTAGATCCTG CATATGGTTT TACAGGGGAG GTCTAGACAT
    [11]
751  TAGAGTTGGG GATATTTGGG TTTTACTCTG CTATGGCCTG ATTGCTtTGTA
    [12] [13]
801  TTCCgCACCA CCcCCCCGac CCCGCCAAAA TTTGTATGTT GAACCCATAC
851  CCTGCAAGGT AATGGTATTA GAAAGTGGGG CCTCTAAGGG GTGATTAGGT
    [14]
901  CAGAAGAGTG GAGCCCTCAT GAATGGGATT GGTGTCATTA TGAAAGATTA
    [15] [16]
951  GGTCACAGAG GGCCCCCTCC TCCCTTCCAC CATGTGAGGA CACAGGAACC
1001  AGAAAGTAGA CCCTCACCAG GCATGGAATC TGCCAGTGCC TTGATCTTGG
1051  ACTTCCAGCT TCCAGAACTG TGAGCAACAC ATTTCTGTG TTTATAAGCC

```

Şəkil 3. AGT geninin [-1000+100] (v1) nahiyyəsində aşkar edilmiş potensial TSS və TFBS-lər. TSS(+) və TSS(-) 2DP-yə (oxlarla işarələnmiş) uyğun gələn əks zəncirlərdəki TSS-lərdir.

Burada, eləcə də 4-cü və 5-ci şəkildə DNT-nin müsbət və mənfi zəncirləri müvafiq olaraq (+) və (-) kimi işarələnmişdir; TSS-lər daha böyük, kursiv və altı çizgili şriftlərlə, məlum və potensial TFBS-lər arasında müxtəlif nukleotidlər kiçik hərflərlə göstərilir; TFBS-lər qırmızı rənglə göstərilir və onlarda məlum TNP-lər daha böyük və altı çizgili şriftlə göstərilir.

Bu TFBS-lərin hər birinin bir məlum TNP-si mövcuddur. dbSNP verilənlər bazasına əsasən, bu TNP-lərin heç birinin mümkün klinik əhəmiyyəti yoxdur.

[v2] nahiyyəsində statistik olaraq təsadüfi olmayan bir potensial 2DP [TSS1(+)] və

TSS1(-)], bir potensial 1DP [TSS2(+)] və 8 fərqli məlum TFBS-nin oxşar motivi aşkar edilmişdir (Şəkil 4). Bu zaman TFBS və TNP-lərin yerləşməsi və bəzi xüsusiyyətləri aşağıdakı kimi olmuşdur:

- [1] 167..176 (-), ID:RSA00720 (p53RE-1; TF p53, SP1), TNP rs11568019, A>T (174);0
- [2] 256..265 (-), ID:RSA00260 (FH; TF Fox O1), TNP rs61757163, A>G (261);
- [3] 300..311 (-), ID:RSA00860 (Site 5; TF NF-Y), TNP rs185813069 T>C (308);
- [4] 380..391 (-), ID: RSA00770 (YY1; TF YY1), TNP rs182640078, T>C (382);
- [5] 592..599 (-), ID: RSA00306 (Sp1; TF SP1), TNP rs1303190988, G>A (592);
- [6] 655..666 (+), ID: RSA01193 (Sp1 I BS; TF Egr-1/Sp-1), TNP rs1003695263, G>A (657);
- [7] 739..747 (+), ID: RSA00546 (SP1; TF SP1, SP3), TNP rs5048, C>T (743);
- [8] 939..950 (+), ID: RSA00379 (Ets-1; TF Ets-1), TNP rs768442429,C>G (939);

					TSS1 (-) ⇐
1	AATGTTCCAT	TCCTGGGTAA	TTTCATGTCT	GCCATCGTGG	ATATGCCGTG
51	GCTCCTTGAA	CCTGCTTGTT	TTGAAGCAGG	ATCTTCCTTC	CTGTCCCTTC
101	AGTGCCCTAA	TACCATGTAT	TTAAGGCTGG	ACACATCACC	ACTCCAACCC
			[1]		
151	TGCCTCACCC	ACTGCGTCAC	TTGTgATCAC	TGGCTTCTGG	CGACTCTCAC
201	CAAGGTCTCT	GTTCATGCCCT	GTTATAATGA	CTACAAAAGC	AAGTCTTACC
		[2]			⇐ TSS1 (+)
251	TATAGGAAAA	tAAGAATTAT	AACCCTTTTA	CTGGTCATGT	GAAACTTACC
	[3]				
301	ATtTGCAATT	tGTACAGCAT	AAACACAGAA	CAGCACATCT	TTCAATGCCT
			[4]		
351	GCATCCTGAA	GGCATTTTGT	TTGTGTCTTT	CAttTGCGT	GTGCTATTGT
401	TGGTGTTTAA	CAGTCTCCCC	AGCTACACTG	GAAACTTCCA	GAAGGCACTT
451	TTCACCTGCT	TGTGTGTTTT	CCCCAGTGTC	TATTAGAGGC	CTTTCACACG
501	GGTAGGCTCT	TTGGAGCAGC	TGAAGGTCAC	ACATCCCATG	AGCGGGCAGC
			[5]		
551	AGGGTCAGAA	GTGGCCCCCG	TGTTGCCTAA	GCAAGACTCT	CcCGTGGCCT
601	CTGCCCTCTG	CACCTCCGGC	CTGCATGTCC	CTGTGGCCTC	TTGGGGGTAC
	[6]				
651	ATCTCCGGGG	GctGGGTCAG	AAGGCCTGGG	TGGTTGGCCT	CAGGCTGTCA
			[7]		
701	CACACCTAGG	GAGATGCTCC	CGTTTCTGGG	AACCTTGGCC	CCGACTCCTG
751	CAAACTTCGG	TAAATGTGTA	ACTCGACCCT	GCACCGGCTC	ACTCTGTTCa
801	GCAGTGAAAC	TCTGCATCGA	TCACTAAGAC	TTCTTGGAAG	AGGTTCCAGC
851	GTGAGTGTCT	CTTCTGGCAT	CTGTCTTCT	GGCCAGCCTG	TGGTCTGGCC
			[8]		
901	AAGTGATGTA	ACCCTCCTCT	CCAGCCTGTG	CACAGGCAgc	CTgGGAAcAG
951	CTCCATCCCC	ACCCCTCAGC	TATAAATAGG	GCATCGTGAC	CCGGCCGGGG
		⇐ TSS2 (+)			
1001	GAAGAAGCTG	CCGTTGTTCT	GGGTACTACA	GCAGAAGGTA	AGCCGGGGGG
1051	CCCCTCAGCT	CCTTCTCGGT	CTTGTCTCTC	TCAGATGTAA	CTGAGCTGTG

Şəkil 4. İnsan AGT geninin [-1000+100] (v2) nahiyyəsində aşkar edilmiş potensial TSS və TFBS-lər. TSS1(+) və TSS1(-) 2DP-yə (oxlarla işarələnmiş) uyğun gələn əks zəncirdəki TSS-lərdir. TSS2 müsbət zəncirdə bir istiqamətli promotora uyğun gələn TSS-dir.

dbSNP verilənlər bazasına əsasən, TFBS-lərdə [1]-[6] və [8] TNP-lərin mümkün klinik əhəmiyyəti məlum deyil, lakin TFBS-də [7] TNP-nin xüsusi rolu məlum olmayan klinik əhəmiyyəti vardır.

AGTR1 geninin promotor analizi. TSShm və BDPGfinder kompüter proqramları vasitəsilə AGTR1 geninin [-1000:+100] promotor bölgəsində potensial 1DP və 2DP-

lərin axtarışı və iki potensial 2DP aşkar edilmişdir: [TSS1(+) və TSS1(-)], [TSS2(+) və TSS2(-)].

Bundan əlavə, bu bölgədə statistik baxımdan təsadüfi sayılmayan 8 fərqli məlum TFBS-nin oxşar motivi aşkar edilmişdir (Şəkil 5). Bu zaman TFBS və TNP-lərin yerləşməsi və bəzi xüsusiyyətləri bu cür olmuşdur:

- [1] 123..138 (-), ID: RSA01046 (AT-rich element; TF MEF2), TNP rs1256870775, T>G (133);
- [2] 227..234 (-), ID:ooTFD[Ghosh] (GATA-1-beta-globin; TF GATA-1), TNP, rs1252793665, C>T (227);
- [3] 533..544 (-), ID:RSA00860 (Site 5; TF NF-Y), TNP RSA00860, T>C (542);
- [4] 607..618 (-), ID: RSA00456 (E-box; TF AREB-6), TNP rs1292683311, C>A (610);
- [5] 811..822 (-), ID: RSA01175 (alpha BE2; TF alpha BP2), TNP rs982033083, C>A (822);
- [6] 867..874 (-), ID: RSA00467 (R3; TF SP1), TNP rs373780922, A>G (870);
- [7] 909..917 (+), ID:RSA00039 (Sp1-like; TF Sp1), TNP rs1022602852, A>G (911);
- [8] 932..943 (-), ID:RSA01193 (EGR-1/Sp1 I BS; TF Egr-1/Sp-1), TNP rs563682638, C>A,G,T (935).

1 CAGCGAGTGA CAGGACTTTT TAGGTACATG CAATAATTTA ATGCATTTCAT
51 ATAAAGATCA AATCAGTGCA ATTGGCATAT CCATCACCTT AAATATTTGT
[1]
101 CTTTTCTTCA TGCTAGAAAC ATtCAAGTTA TTtTcTcCTA GCTACTCTGA
151 AATATACAAT AGATTACTGT AAACACAGT CACCCTACTC ACCTATCTAA
[2]
201 CATTAATTGA TTTTGGGTAA ACTAATCTAA TCTTGCTTTC TGGCATCAAC
251 CTCACCTGAC CATGGTGTAT AGTCCCTTTC ATATGTTATT GGATTCAATT
301 TGCCTACATT TTGTTGAGAA TTTTATCTA TACTCTTAAG AAATATTGAT
351 CTGTAGTCTC GTGATGTCTT TATCTGGTTT TGTATATCAGG GTGATACTGG
401 CCTCATAGCA TGAGTTGGGA GATCATCTT ACTCTTCTAT TTTTGGGAAG
TSS1 (-) ⇐
451 AGTTTGTGAA GAATTGATAT TA^{TTTCTTCT} TTAAATATTT ATTGGGTTTT
⇐ TSS1 (+) [3]
501 TAAAATACAT TTTTAAATG CAACTTGGGT AGCATGTcCA ATaGGAACAA
551 ATGAGTGTCC ACCCTTGAAT TTCATAACCC TGGAAATTAAT CCATGTAATC
[4]
601 TATGATCCAC AaCTGTaTTA CCAAAGTTCG AGTTACTCAT AGGAAAGAGA
651 AAGAAGTTCT CTAATTCGTC CTTAAAAGTT TTCCAAGTTC AGAAAAAAA
701 AATGTTGAAG AACACGAATC TCCGCAGGAA ATGATACTCC TGTACCCCCA
751 GCTCGCTCTC CCTCACGACC CCTCGCTAGG CGGGGTTTCGG GACCAGGTGA
[5]
801 ACGCTGATCT GatAGtTGAC AC^{GGGACGAC} TGTGGCATCA TCCTTGCTGC
[6] TSS2 (-) ⇐
851 CGTCAATATC CCGAGAGGGA GGAGGTTGGG CCGGGAGGGT CTCCCGGGG^C
[7] [8]
901 GGGGCGGAGG aGGAGGGAAT GCAAAACAGA GCCTCgtCCC CGGAACCCAA
951 GAAGCAGCAA CGCCCTCAC TATAAATTCG GAGCTGCCTC CTCGCCAATG
⇒ TSS2 (+)
1001 AT^{TCCAGCGC} CTGACAGCCA GGACCCAGG CAGCAGCGAG TGACAGGACG
1051 TCTGGACCGG CGCGCCGCTA GCAGCTCTGC CGGGCCGCGG CGGTGATCGA

Şəkil 5. İnsan AGTR1 geninin [-1000+100] nahiyyəsində aşkar edilmiş potensial TSS və TFBS-lər. TSS1(+) və TSS1(-), TSS2(+) və TSS2(-) 2DP-lərə (oxlarla işarələnmiş) uyğun gələn əks zəncirlərdəki TSS-lərdir.

Bu TFBS-lərin hər birinin bir məlum TNP-si vardır. dbSNP verilənlər bazasına əsasən, bu TNP-lərin heç birinin mümkün klinik əhəmiyyəti olmadığı məlumdur.

Beləliklə, AGT və AGTR1 genlərinin [-1000;+100] promotor sahələrində aşkar edilmiş

32 potensial TFBS-dən 31-də müəyyən edilmiş TNP-lərin mümkün klinik rolu məlum deyildir. Lakin onlardan birinin və ya bəzilərinin AGT geninin transkripsiyasına təsir göstərə biləcəyini istisna etmək olmaz.

ƏDƏBİYYAT

1. Jordan J., Kurschat C., Reuter H. Arterial Hypertension. Diagnosis and Treatment // Dtsch Arztebl Int. 2018; 115(33-34): 557–568.
2. Garcia-Rivas G., Jerjes-Sánchez C., Rodriguez D., Garcia-Pelaez J., Trevino V. A systematic review of genetic mutations in pulmonary arterial hypertension // BMC Medical Genetics, 2017; v.18, Article number: 82.
3. Morrell N.W., Aldred M.A., Chung W.K., Elliott C.G., Nichols W.C., Soubrier F., Trembath R.C., Loyd J.E. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J. 2019; 53(1):1801899
4. Caulfield M., Lavender P., Farrall M., Munroe P., Lawson M., Turner P., Clark A.J.L. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension // New Eng. J. Med., 1994; 330: 1629-1633.
5. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X., Fery I., Charru A., Clauser E., Tiret L., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension // Hypertension. 1994; 24: 63-69.
6. Chorley B.N., Wang X., Campbell M.R., Pittman G.S., Noureddine M.A., Bell D.A. Discovery and verification of functional single nucleotide polymorphisms in regulatory genomic regions: Current and developing technologies // Mutat Res., 2008; 659: 147-157.

7. Ceci A., Baiardi P., Catapano M., Felisi M., Cianciulli P., De Sanctis V., Del Vecchio G.C., Magnano C., Meo A., Maggio A. Risk factors for death in patients with beta-thalassemia major: results of a case-control study // *Haematologica*, 2006; 91:1420-1421.
8. Schier A.C., Taatjes D.J. Structure and mechanism of the RNA polymerase II transcription machinery // *Genes Dev*, 2020; 34:465-488.
9. Bagchi D.N., Iyer V.R. The determinants of directionality in transcriptional initiation // *Trends in Genet.*, 2016; 32: 322-333.
10. Padma G., Charita Bh., N., Swapna N., Mamata M., Padma T. Novel variants detected in AGT gene among patients with essential hypertension // *J. of the Renin-AngiotensinAldosterone System*, 2015; Vol. 16(3): 642-646.
11. Zhao L., Dewan A.T., Bracken M.B. Association of maternal AGTR1 polymorphisms and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis // *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 2012; 25: 2676-2680.
12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>
13. Shahmuradov I.A., Solovyev V.V., Nsite H. and NsiteM Computer tools for studying transcription regulatory elements // *Bioinformatics*, 2015; 31: 3544-3545.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ПРОМОТОРНЫХ РЕГИОНАХ ГЕНОВ ЧЕЛОВЕКА AGT И AGTR1

**З.А.Абасзаде¹, К.Г.Гасымов⁴, А.Г.Ансарова², А.А.Бегдемирова³,
Х.Дж.Юсуfoва², И.А.Шахмурaдов^{4,5}**

*Кафедры Нормальной физиологии¹, Медицинской биологии и генетики² и Семейной медицины³,
Азербайджанского Медицинского Университета, Баку, Азербайджан
Институт биофизики⁴ и Институт генетических ресурсов⁵ при Министерства науки и образования
Азербайджанской Республики, Баку, Азербайджан*

Резюме. В статье представлены результаты компьютерного анализа однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в промоторных областях генов AGT и AGTR1, которые играют важную роль в регуляции артериального давления у человека, в диапазоне [-1000:+100] (где +1 соответствует аннотированному началу генов). Были определены потенциальные сайты начала транскрипции для обоих генов, а также идентифицировано 32 аналогичных мотива (потенциальных сайтов связывания факторов транскрипции (TFBS) различных известных сайтов связывания факторов транскрипции (TFBS). На основе базы данных dbSNP было установлено наличие одного SNP в каждом из этих TFBS. Было обнаружено, что возможная клиническая роль известных SNP неизвестна в 31 из 32 выявленных потенциальных TFBS.

STUDY OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS IN THE PROMOTER REGIONS OF HUMAN AGT AND AGTR1 GENES

**Z.A.Abaszade¹, K.G.Gasimov⁴, A.H.Ansarova², A.A.Baydamirova³,
Kh.J.Yusufova², I.A.Shahmuradov^{4,5}**

*Departments of Azerbaijan Medical University: Normal Physiology¹,
Medical Biology and Genetics² and Family Medicine³
Ministry of Science and Education of the Republic of Azerbaijan,
Institute of Biophysics⁴ and Institute of Genetic Resources⁵*

Summary. The article presents the results of a study in which a computer analysis of single nucleotide polymorphisms (SNPs) was performed in the promoter regions of the AGT and AGTR1 genes [-1000:+100] (where +1 corresponds to the annotated start of the genes). Potential transcription start sites of both genes were identified, and 32 similar motifs (potential TFBSs) of various known transcription factor binding sites (TFBSs) were identified. Based on the dbSNP database, the presence of one SNP was determined in each of those TFBS. It was found that, the possible clinical role of the known SNPs is unknown in 31 of the 32 detected potential TFBS.

Müəlliflə əlaqə üçün:

İlham Şahmuradov, Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi nəzdində Biofizika və Genetik Ehtiyatlar İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

E-mail: ilhambaku@gmail.com