مقاله پژوهشی
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
جلد چهارم، شماره اول، زمستان ۱۳۸۳

فراوانی واریانت‌های M_1، M_2، M_3، S و Z آلفا-۱-آنتی‌تریپسین در جامعهٔ ایرانی

عباس صاحبقدم‌لطفی[1*]، محسن محمدیان‌یاجلو[2]، سیدعلیرضا مصباح‌نمین[3]، صادق حسن‌نیا[4]
مریم بیگلرزاده[5]، بهمن غلامحسین‌گودرزی[6]

دریافت: ۱۳۸۳/۶/۱ **بازنگری: ۱۳۸۳/۱۰/۱۴** **پذیرش: ۱۳۸۳/۱۱/۲۹**

خلاصه

سابقه و هدف: آلفا- ۱- آنتی‌تریپسین ده‌ها واریانت مختلف ژنتیکی دارد اما شایع‌ترین واریانت‌هایی که موجب کمبود و یا نقص این پروتئین می‌شوند، آلل‌های S و Z می‌باشند، فراوانی انواع آلل‌ها و هم‌چنین فنوتیپ‌های آلفا-۱-آنتی‌تریپسین در بسیاری از کشورها تعیین و مشخص شده است، اما در کشور ما اطلاعات آماری جمعیتی در این مورد در دسترس نبود. پژوهش حاضر به منظور گزارش فراوانی واریانت‌های M_1، M_2، M_3، S و Z در جامعهٔ ایران انجام گرفته است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۳۱۸ نمونه سرم طبیعی از دانشجویان داوطلب خوابگاه‌های دانشگاه‌های تهران به شیوه نمونه‌گیری طبقه‌ای با طبقات قومیتی جمع‌آوری شد. نمونه‌های سرمی با روش الکتروفورزی ایزوالکتریک فوکوسینگ (IEF) با به کاربردن فارمالیت pH=۴/۲-۴/۹ و با استفاده از استانداردهای با فنوتیپ مشخص، تعیین فنوتیپ شدند.

یافته‌ها: از کل ۳۱۸ نمونه مورد آزمایش، ۲۰۱ نمونه فنوتیپ M_1، ۵۵ نمونه فنوتیپ M_2، ۴۱ نمونه فنوتیپ M_3، ۸ نمونه فنوتیپ MS، ۶ نمونه فنوتیپ MZ و ۷ نمونه فنوتیپ غیر از فنوتیپ‌های مورد بررسی را دارا بودند.

نتیجه‌گیری: فراوانی آللی واریانت‌های مورد مطالعه در جامعه ایران بدین صورت محاسبه شد: M_1 (۰/۶۴۷۷)، M_2 (۰/۱۷۷۶)، M_3 (۰/۱۳۰۵)، S (۰/۰۱۲۶)، Z (۰/۰۰۹۴) و سایر آلل‌ها (۰/۰۲۲۰).

واژه‌های کلیدی: آلفا-۱- آنتی‌تریپسین، ایزوالکتریک فوکوسینگ، ایران، فنوتیپینگ

مقدمه

آلفا-۱- آنتی‌تریپسین (AAT) مهار کننده اصلی آنزیم‌های پروتئولیتیک اگزوژن و اندوژن است [۱۳]. با وجود این که این پروتئین بیش از یک‌صد واریانت ژنتیکی مختلف دارد [۱] اما مطالعات بر روی جمعیت‌های مختلف نشان داده است که حدود هشتاد درصد افراد انسانی هموزیگوت در آلل M بوده و اکثریت این واریانت‌ها فاقد اهمیت بالینی می‌باشند [۵،۷]. واریانت‌های M_1، M_2، M_3 شایع‌ترین واریانت‌های طبیعی AAT می‌باشند که روی هم حدود ۹۵ درصد واریانت‌های AAT را در جمعیت‌های انسانی تشکیل می‌دهند [۵]. با این وجود دو آلل S و Z که شایع‌ترین واریانت‌های معیوب هستند، با کمبود آلفا-۱-آنتی‌تریپسین و افزایش خطر بروز آمفیزم در

۱*- دانشیار گروه بیوشیمی بالینی دانشگاه تربیت مدرس، تهران (نویسندهٔ مسئول)
تلفن: ۸۰۱۱۰۰۱-۰۲۱، فاکس: ۸۰۱۳۰۳۰-۰۲۱، پست الکترونیکی: Lotfi_ab@modares.ac.ir
۲- دانشجوی دکتری گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران
۳- استادیار گروه بیوشیمی بالینی دانشگاه تربیت مدرس، تهران
۴- عضو هیأت علمی گروه زیست شناسی دانشگاه گیلان، رشت
۵- اینترن دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز
۶- عضو هیأت علمی بخش بیوشیمی، مؤسسه تحقیقات و تولید واکسن و سرم‌سازی رازی، تهران

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-14]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.1.5.3]

بالغین و بیماری کبدی در کودکان و بالغین همراهند [۶،۱۲]؛ هر چند کمبود AAT در گذشته به عنوان یک بیماری ژنتیکی مربوط به سفیدپوستان در نظر گرفته می‌شد، اما امروزه مشخص شده است که این بیماری یکی از شایع‌ترین و جدی‌ترین اختلالات وراثتی در دنیاست [۱۲،۱۵]. حدود ۹۵ درصد افراد واجد کمبود AAT فنوتیپ ZZ دارند در حالی که هتروزیگوت‌های MS و MZ خطر بروز چندان بالایی در این مورد ندارند [۲،۱۶].

از آنجایی که فراوانی فنوتیپی و آللی AAT با استفاده از روش الکتروفورزی ایزوالکتریک فوکوسینگ (pH:۴/۲-۴/۹) در جمعیت‌های مختلف برآورد شده و درصد آلل‌های پر خطر در این جمعیت‌ها مشخص شده است [۷،۸،۹،۱۱،۱۴] این در حالی است که هیچ‌گونه اطلاعات آماری جمعیتی در مورد فراوانی این آلل‌ها در جامعهٔ ایران موجود نمی‌باشد، بنابراین در این مطالعه فراوانی آلل‌های فوق در تعداد قابل قبولی از جمعیت ایران با روش ایزوالکتریک فوکوسینگ (IEF) تعیین گردید.

مواد و روش‌ها

الف- انتخاب جمعیت مورد مطالعه: نمونه‌گیری سرمی به شیوه طبقه‌ای انجام گرفت و طبقات آن شامل اقوام ایرانی بودند. در سطح معنی‌داری ۵ درصد با قبول خطای تقریبی ۳ درصد، تعداد ۳۱۸ نمونه در قالب طبقه‌های تعریف شده بر مبنای تعدادی که از هر طبقه باید استخراج شود، از دانشجویان خوابگاه‌های مختلف دانشگاه‌های تهران اخذ شد. حجم نمونه هر طبقه بر اساس نمونه‌گیری طبقه‌ای متناسب با حجم طبقات و از طریق فرمول $n_i = n\frac{N_i}{N}$ مورد محاسبه قرار گرفت. هم‌چنین اطلاعات مربوط به تعداد کل جمعیت ایران و درصد هر کدام از اقوام ایرانی از مرکز آمار ایران به دست آمد[۳] (جدول ۱).

جدول ۱: درصد اقوام ایرانی،حجم جمعیتی هر قومیت و حجم نمونه لازم از هر طبقه (قومیت)

اقوام ایرانی / شاخص‌ها	فارس	آذری	کرد	لر
درصد اقوام ایرانی	٪۶۱	٪۲۴	٪۷	٪۲
حجم جمعیتی اقوام ایرانی	۴۰۰۹۵۳۰۰	۱۵۷۷۵۲۰۰	۴۶۰۱۱۰۰	۱۳۱۴۶۰۰
حجم نمونه لازم از هر طبقه	۲۰۶	۸۱	۲۴	۷

اقوام فارس، آذری، کرد و لر ۹۴ درصد کل جمعیت ایران را تشکیل می‌دهند؛ بنابراین از کل جمعیت ایران، ۶ درصد آن که مربوط به قوم عرب (۳ درصد) و سایر اقوام (۳ درصد) می‌باشد [۳]، لحاظ نگردیده است. کل جمعیت ایران در سال ۲۰۰۰، ۶۵۷۳۰۰۰۰ نفر تعیین شده است که با کم کردن ۶ درصد لحاظ نشده، کل جمعیت ایران در این مطالعه ۶۱۸۰۰۰۰۰ نفر فرض شده است. هم‌چنین در فرمول $n_i = n\frac{N_i}{N}$ که برای محاسبه حجم نمونه هر طبقه استفاده شده است، داریم: N_1= حجم جمعیت هر یک از اقوام، N= حجم کل جمعیت ایران منهای ۶ درصد یاد شده، n= حجم کل نمونه با فرض قبول خطای تقریبی ۳ درصد و سطح اطمینان ۹۵ درصد (این مقدار برابر۳۱۸ می باشد) و n_i= حجم نمونه لازم از هر یک از طبقات. با توجه به اینکه افراد ساکن در خوابگاه‌ها در ارتباط با هر یک از اقوام و در نتیجه در مورد کل جامعه ایران، یک نماینده واقعی می‌باشند، بنابراین نمونه‌های اخذ شده از آن‌ها یک نمونه تصادفی از هر یک از طبقات و در نتیجه از کل جمعیت ایران می‌باشد [۳].

ب- فنوتایپینگ نمونه‌ها با روش ایزوالکتریک فوکوسینگ (IEF): نمونه‌های سرمی با تکنیک ایزوالکتریک فوکوسینگ (با به کارگیری فارمالیت (pH=۴/۲-۴/۹) بر روی ژل‌های نازک ۰/۲mm پلی‌اکریل‌آمید و با استفاده از استانداردهای با فنوتیپ مشخص تعیین فنوتیپ شدند [۴،۱۰]. نمونه‌های استاندارد از آزمایشگاه رفرانس AAT پروفسور Cox DW در کانادا دانشگاه آلبرتا تهیه شد. مراحلی که در انجام IEF مورد استفاده قرار گرفت در جدول ۲ آمده است.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-14]

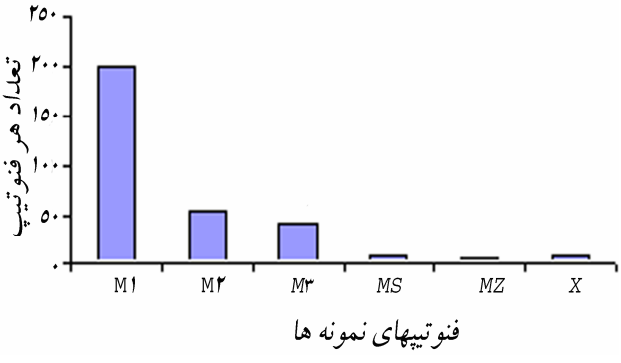
[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.1.5.3]

جدول ۲: مراحل انجام ایزوالکتریک فوکوسینگ (الکتروفورز کانونی)

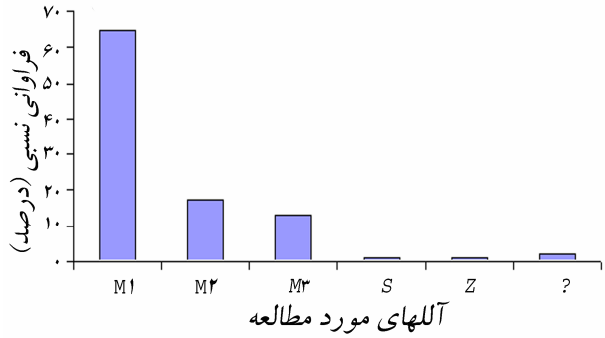
مرحله	ولت ساعت	توان (وات)	شدت جریان (mA)	ولتاژ (ولت)
پیش‌کانونی	۷۵۰	۵	۱۰	۲۰۰۰
نمونه‌گذاری	۳۰۰	۴	۶	۵۰۰
کانونی	۱۸۰۰	۵	۶	۲۰۰۰

نتایج

از کل ۳۱۸ نمونه ۲۰۱ نمونه فنوتیپ M_1، ۵۵ نمونه فنوتیپ M_2، ۴۱ نمونه فنوتیپ M_3، ۸ نمونه فنوتیپ MS، ۶ نمونه فنوتیپ MZ و ۷ نمونه فنوتیپ غیر از فنوتیپ‌های مورد بررسی را دارا بودند (نمودار ۱). هم‌چنین ۸ نمونه MS شامل ۵ نمونه M_1S، دو نمونه M_2S و یک نمونه M_3S و ۶ نمونه MZ شامل ۵ نمونه M_1Z و یک نمونه M_2Z بودند. بدین ترتیب با توجه به ۶۳۶ آلل مورد آزمایش فراوانی آللی ۵ واریانت فوق در جمعیت ایران به صورت زیر تعیین شد: M_1 (۰/۶۴۷۷)، M_2 (۰/۱۷۷۶)، M_3 (۰/۱۳۰۵)، S (۰/۰۱۲۶)، Z (۰/۰۰۹۴) و سایر آللها (۰/۰۲۲۰). این نتایج در نمودار ۲ نشان داده شده است. بنابراین واریانت‌های طبیعی M، ۹۵/۶ درصد کل واریانت‌های AAT در جمعیت ایران را شامل می‌شوند.



نمودار ۱: فنوتیپ‌های ۳۱۸ نمونه مورد آزمایش، X نمایانگر فنوتیپ‌های غیر از فنوتیپ‌های مورد مطالعه است.



نمودار ۲: فراوانی نسبی آلل‌های M_1، M_2، M_3، S و Z در جمعیت ایران، ؟ نمایانگر الل‌های غیر از الل‌های مورد بررسی است.

بحث

فراوانی آلل M در این مطالعه (۰/۹۵۶) مشابه فراوانی آن در نروژ (۰/۹۴۶) [۸]، فرانسه (۰/۹۴۶) [۷]، ایتالیا (۰/۹۵۲) [۷،۱۱]، یونان (۰/۹۶۰) [۹] و بیشتر از پرتغال (۰/۸۵۹) و اسپانیا (۰/۸۶۶) [۷] می‌باشد. فراوانی آلل S (۰/۰۱۲۶) مشابه فراوانی آن در نروژ [۸]، ایتالیا [۷،۱۱]، یونان [۹] و بیشتر از فرانسه ، اسپانیا و پرتغال [۷] و فراوانی الل Z (۰/۰۰۹۴) مشابه فراوانی آن در فرانسه [۷]، ایتالیا [۷،۱۱]، اسپانیا [۷] و بیشتر از نروژ [۸] و یونان [۹] است (جدول ۳). هم‌چنین فراوانی این واریانت‌ها در نمونه‌های جمعیتی بالکان به صورت زیر مشخص شده است [۱۴]: M_1 (۰/۷۳۶۱-۰/۶۶۶۷)، M_2(۰/۱۷۹۳-۰/۱۱۰۰)، M_3(۰/۱۷۰۰-۰/۰۹۹۲)، S(۰/۰۱۰۵-۰/۰)، Z (۰/۰۰۷۸-۰/۰) و بقیه آللها (۰/۰۱۷۲-۰/۰).

مقایسه فراوانی‌های آللی AAT در ایران با کشورها و مناطق دیگر دنیا شباهت‌هایی را نشان می‌دهد با این وجود در برخی موارد تفاوت‌هایی نیز دیده می‌شود. البته این شباهت‌ها و تفاوت‌ها در فراوانی‌های آللی دیگر کشورها نیز وجود دارد. با در نظر گرفتن تمامی این موارد، می‌توان از تمایل اندک و ملایمی به سمت افزایش فراوانی آلل‌های Z و S در ایران صحبت کرد، موردی که احتمالاً به دلیل قرار گرفتن مناطق نسبتاً وسیعی از شمال و شمال غرب ایران در منطقه پر خطر واریانت‌های Z و S (منطقه قفقازی‌ها [۱]) قابل توجیه می‌باشد.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-14]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.1.5.3]

جدول ۳: فراوانی نسبی آلل‌های M، S و Z در برخی از کشورها

کشور / آلل	ایران	نروژ	فرانسه	ایتالیا	یونان	پرتغال	اسپانیا
M	۰/۹۵۶	۰/۹۴۶	۰/۹۴۶	۰/۹۵۲	۰/۹۶۰	۰/۸۵۹	۰/۸۶۶
S	۰/۰۱۲۶	۰/۰۱۳۵	۰/۰۱۱۲	۰/۰۱۲۸	۰/۰۱۳۱	۰/۰۱۲۲	۰/۰۱۰۳
Z	۰/۰۰۹۴	۰/۰۰۵۶	۰/۰۰۹۶	۰/۰۰۹۹	۰/۰۰۲۴	–	۰/۰۱۰۲

منابع

[1] Alpha-1-antitrypsin deficiency; memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ. 1996; 75: 397-415.

[2] Blanco I, Fernandez E: Alpha-1-antitrypsin Pi phenotypes S and Z in Spain; an analysis of the published surveys. Respir Med., 2001; 95(2): 109-14.

[3] Calhon D: Britannica book of the year. 2002.

[4] Cox DW, Johnson A, Fagerhol MK: Report of nomenclature meeting for alpha-1-antitrypsin. *Hum Genet*., 1980; 53: 429-33.

[5] Crystal RG, Brantly ML, Hubbard RC, et al: The alpha1-antitrypsin gene and its mutations; Clinical consequences and strategies for therapy. *Chest*, 1989; 95(1): 196-208.

[6] Eriksson S: A 30- year perspective on alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest*, 1996; 110(6suppl): 237-42.

[7] Fagerhol MK, Tenfjord OW: Serum Pi types in some European, American, Asian and African populations. *Acta Pathol Microbiol Scand*., 1968; 72(4): 601-8.

[8] Fagerhol MK: Serum Pi types in Norwegians. *Acta Pathol Microbiol Scand.,* 1967; 70(3): 421-8.

[9] Fertakis A, Tsourapas A, Douratsos D, Angelopoulos B: Pi phenotypes in Greeks. *Hum Hered.,* 1974; 24(3): 313-6.

[10] Gorg A, Postel W, Westermeier R: Ultrathin-layer isoelectric focusing in polyacrylamide gels on cellophane. *Anal Biochem.,* 1978; 89(1): 60-70.

[11] Klasen EC, Andrea F, Bernini LF: Phenotype and gene distribution of alpha-1-antitrypsin in North Italian populaton. *Hum Hered.,* 1978; 28(6): 474-8.

[12] Luisetti M, Seersholm N: Alpha1-antitrypsin deficiency: epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax,* 2004; 59(2): 164-9.

[13] Pascali VL, De Mercurio D: Determination of Alpha-1-antitrypsin subtypes in the population of Rome: a study in ultrathin laiyer isoelectric focusing. *Hum Hered*., 1981; 31(5): 269-8.

[14] Scheil HG, Schuhen S, Huckenbeck W,Schmidt HD: Allele frequencies of alpha-1-antitrypsin (PI) in the Balkans. *Coll Antropol,* 2002; 26(2): 403-10.

[15] Serres DE: Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-antitrypsin deficiency: Summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest*, 2002; 122(5): 1818.

[16] Steiner SJ, Gupta SK, Croffie JM, Fitzgerald JF: Serum levels of alpha1-antitrypsin predict phenotypic expression of the alpha1-antitrypsin gene. *Dig Dis Sci*., 2003; 48(9): 1793-6.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-14]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.1.5.3]

The Frequency of the Alpha-1-antitrypsin M_1, M_2, M_3, S and Z Variants in Iranian Population

A.S. Lotfi PhD[1*], **M. Mohammadian Yajloo**[2], **S.A. Mesbah Namin** PhD[3], **S. Hasannia** MSc[4], **M. Beiglarzadeh**[5], **B. Gholamhosein Goodarzi** MSc[6]

1*-Associated Professor, Dept. of Clinical Biochemistry, Tarbiat Modarres University, Tehran, Iran.

2-Student PhD, Dept. of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3-Assistant Professor, Dept. of Clinical Biochemistry, Tarbiat Modarres University, Tehran, Iran.

4-Academic Member (Instructor), Dept. of Biology, Guilan University, Rasht, Iran.

5-Student of MD, Faculty of Medicine, Tabriz University of C, Tabriz, Iran.

6- Academic Member, Dept. of Biochemistry Razi, Research and vaccine Production center, Tehran, Iran.

Background: Alpha-1-antitrypsin (AAT) has many different genetic variants but the most prevalent alleles that cause AAT deficiency are S and Z variants. The allele frequencies of AAT variants, have been identified in many countries but there were not any statistical reports on Iranian population. Therefore, the aim of this study was to investigate the frequency of M_1, M_2, M_3, S and Z variants in Iran.

Materials and Methods: In this study 318 sera were obtained from healthy volunteer students of Tehran universities dormitories using ethnic stratified sampling. Then phenotyping was carried out by isoelectric focusing (IEF) with pharmalite pH= 4.2-4.9 in comparison with standard phenotypes.

Results: From 318 normal sera, 201 had M_1, 55M_2, 41M_3, 8MS, and 6 MZ phenotypes, 7 sera had other phenotypes.

Conclusion: Allele frequency of M_1, M_2, M_3, S, Z and other variants of AAT in the population of Iran were 0.6477, 0.1776, 0.1305, 0.0126, 0.0094 and 0.0220 respectively.

Key words: AAT, IEF, Iran, Phenotyping

Corresponding author Tel: (021)8011001,Fax: (021)8013030, E-mail: Lotfi_ab@modares.ac.ir

Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services, 2005, 4(1): 35-39

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-14]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.1.5.3]

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-14]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.1.5.3]