

SID



سرویس های ویژه



سرویس ترجمه تخصصی



کارگاه های آموزشی



بلاگ مرکز اطلاعات علمی



سامانه ویراستاری STES



فیلم های آموزشی

کارگاه های آموزشی مرکز اطلاعات علمی



مقاله نویسی علوم انسانی



اصول تنظیم قراردادها



آموزش مهارت های کاربردی در تدوین و چاپ مقاله

فراوانی جهش های K285N, Q188R در بیماران مبتلا به گالاکتوزمیای کلاسیک در جمعیت ایرانی

**F.Nabati^{1,2}, R.Mirfakhraie^{2,3}, N. Naghibzadeh Tabatabaei², S. Saki³, E. Talachian⁴, M. Raffiei⁵,
M.Houshmand², F.Mirzajani².

¹Khatam Institute of Higher Education, Tehran, Iran (Islamic Republic of) ,

²National Institute for Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran (Islamic Republic of),

³Islamic Azad University, Science & Research Campus, Tehran, Iran (Islamic Republic of),

⁴Iran Medical Science University, Tehran, Iran (Islamic Republic of) ,

⁵Tabriz Medical Science University, Tabriz, Iran (Islamic Republic of).

چکیده:

بیماری وراثتی گالاکتوزمی کلاسیک توسط کاهش آنزیم گالاکتوز -۱- فسفات یوریدیل ترانسفراز (GALT) ایجاد شده که این اختلال در اثر وقوع جهش هایی در ژن GALT بروز می کند. شایعترین این موتاسیونها، Q188R (در آگزون ۶) می باشد که فراوانی آن در جمعیت بیماران سفید پوست %۶۰ می باشد. علاوه موتاسیون K285N در آگزون ۹ نیز به عنوان دومین جهش شایع در جمعیت سفید پوستان ثبت شده است. گزارش ما در اینجا شامل آنالیزهای مولکولی بر روی ۱۵ فرد مبتلا به گالاکتوزمی کلاسیک که فاقد فعالیت آنزیم GALT بوده اند و همچنین تعیین فراوانی K285N, Q188R در این بیماران می باشد.

Frequency distribution of the Q188R, K285N mutations in the Iranian galactosemia patients

F.Nabati^{1,2}, R.Mirfakhraie^{2,3}, N. Naghibzadeh Tabatabaei², S. Saki³, E. Talachian⁴, M. Raffiei⁵,
M.Houshmand², F.Mirzajani².

¹Khatam Institute of Higher Education, Tehran, Iran (Islamic Republic of) ,

²National Institute for Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran (Islamic Republic of),

³Islamic Azad University, Science & Research Campus, Tehran, Iran (Islamic Republic of),

⁴Iran Medical Science University, Tehran, Iran (Islamic Republic of) ,

⁵Tabriz Medical Science University, Tabriz, Iran (Islamic Republic of).

Abstract:

Classical galactosemia is caused by a deficiency in activity of the galactose-1-phosphate uridyl transferase enzyme (GALT), which, in turn, is caused by mutations at the GALT gene.

The most common of these mutations is Q188R in exon6 and it accounts for about 60% of the galactosemia alleles in almost all Caucasian patients. In addition, the mutation K285N in exon 9 has been reported as a second frequent galactosemia allele in Caucasian.

We report here molecular analysis of 15 unrelated Iranian galactosemia index cases without GALT activity and establish the frequency of Q188R and K285N in these patients.

Keywords: Galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT) , galactosemia, Q188R, K285N.

مقدمه:

گالاکتوزمی یک بیماری ژنتیکی با الگوی وراثت اتوزمال مغلوب می باشد که به دلیل فقدان یا کمبود فعالیت آنزیم گالاکتوز -۱- فسفات یوریدیل ترانسفراز (GALT) ایجاد می شود.

GALT دومین آنزیم در مسیر متابولیسم قند گالاکتوز می باشد (Leloier phat way).

از علائم این بیماری که معمولاً پس از مصرف شیر در نوزاد بروز می کند، استفراغ مکرر، اسهال، بی حالی، زردی و بزرگی کبد را می توان ذکر نمود.

ژن آنزیم GALT دارای ۴/۳ Kb طول است. این ژن روی بازوی کوتاه کروموزوم ۹ قرار گرفته و دارای ۱۱ آگزون می باشد.

حدود ۱۵۰ جهش شناخته شده، منجر به نقص در این آنزیم می شوند. از شایع ترین این جهش ها Q188R ، K285N می باشند (L. Tyfield, 1999).

مواد و روشها

نمونه ها:

از مجموع ۱۲۵ فرد مشکوک به گالاکتوزمی که از طرف پزشکان و مراکز درمانی به پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک مراجعه کرده بودند و همچنین خانواده آنها پس از دریافت پرسشنامه و رضایت نامه حدود ۵ cc خون دریافت شد. برای تأیید گالاکتوزمی در این افراد، تست بیوشیمیایی کیفی، جهت تعیین فعالیت آنزیمی GALT صورت گرفت. که توسط این تست ۱۵ خانواده مبتلا به گالاکتوزمی مشخص شدند.

بررسی موتاسیون ها:

برای تعیین جهش های ژن GALT در این افراد، ابتدا DNA از نمونه خون ۱۵ بیمار و خانواده آنها، استخراج گردید. سپس توسط روش PCR-RFLP جهش های مورد نظر بررسی گردید. بطوریکه پس از انجام PCR برای موتاسیون های K285N, Q188R ، محصول PCR تحت اثر آنزیم های محدود کننده مناسب قرار گرفت (L. Kozak, 1999).

بحث و نتیجه گیری

از میان ۱۲۵ فرد مشکوک به گالاکتوزمی، ۱۵ نفر مبتلا تشخیص داده شدند، که از میان آنها ۸ نفر (۵۳٪) دارای جهش شایع Q188R بودند. این جهش در نتیجه تغییر A به G در ناحیه حفاظت شده از ژن GALT ایجاد می شود و بیشترین جهش ایجاد شده در ژن GALT می باشد که در جمعیت سفید پوستان اروپایی رخ می دهد. مطالعات در جمعیت های مختلف دنیا بیانگر تفاوت های قابل تاملی در فراوانی این جهش می باشد. بطوریکه با بررسی فراوانی آن در میان جمعیت ایرلندی در غرب اروپا که بیشترین فراوانی را در کل جهان دارا می باشد (۹۵/۵٪) و مقایسه آن با فراوانی جهش مذکور در آلمان ۶۲٪، اتریش، ۶۰٪، لهستان ۵۱٪ و ترکیه که در شرق اروپا واقع شده است (۵۷٪) می توان به این نتیجه رسید که فراوانی این جهش از غرب اروپا به طرف شرق و جنوب آن کاهش می یابد. به نظر می رسد همین نتیجه گیری در مورد کشورهای آسیایی نیز صادق باشد بطوریکه از ترکیه در غرب آسیا وقتی به سمت شرق آسیا حرکت می کنیم فراوانی این جهش کاهش می یابد، (ترکیه ۵۷٪ - ایران ۵۳٪). این موتاسیون در جمعیت هایی که اجداد غیر اروپایی دارند مثل ژاپن بسیار نادر است. (۰٪) این نتایج با بررسی های قبلی که در مقالات ذکر شده است مطابقت می نماید.

جهش شایع دیگری که در میان بیماران ایرانی مبتلا به گالاکتوزمی وجود داشت K285N بود. تنها يك فرد که برای این موتاسیون حالت هتروزیگوت داشت، شناسایی گردید. در جهش K285N، تبدیل $G \rightarrow T$ در بخشی از اگزون ۹، رخ می دهد که منجر به تغییر اسید آمینه اسپارژین به لیزین می شود. بنظر میرسد که منشأ این جهش در اروپای مرکزی/ شرقی باشد (۲۵ - ۴۰٪). بطوریکه در کشورهای لهستان ۳۴٪ در اتریش ۲۸٪ در اسلواکی ۲۵/۷٪ شیوع دارد.

(J. Ashino - 1995 - L. Tyfield, 1999 - L. Kozak, 1999 - V. Seyrantepe, 1999)

تصور می شود که فراوانی این جهش به طرف غرب و شرق اروپای مرکزی کاهش می یابد به طوریکه در آلمان ۹٪ در ترکیه ۶٪ فراوانی دارد. شیوع K285N در جمعیت مورد بررسی در ایران، ۳/۳۳٪ می باشد که از فراوانی آن در ترکیه کمتر می باشد.

لازم به ذکر است که مشاهده اختلافات بین نتایج بدست آمده در برخی جمعیت ها می تواند به علت تفاوت در تعداد نمونه ها باشد.

فراوانی ۲ جهش شایع در جمعیت مورد مطالعه

فراوانی	تعداد آنها	نوع جهش
۵۳٪	۱۶	Q188R
۳/۳۳٪	۱	K285N

Ref:

1. L. Tyfield, J.Reichardt,J. Fridovich-Keil, D.T.Croke, L J. Elsas II, W.Strobl, L.Kozak,T.Coskun, G. Novelli,Y.Okano, C.Zekanowski, Y.Shin and Ma D. Boleda.1999.Classical galactosemia and mutations at the galactose-1-phosphate uridytransferase (GALT) gene.Human Mutation 13:417-430.
2. L. Kozak,H.Francova, L.Fajkusova, A. Pijackova, J. Macku ,S.Stastna,K.Peskovova, O.Martincova,J.Krijt, and V. Bzduch.(1999).mutation Analysis of GALT Gene in Czech and Slovak Galactosemia Populations: Identification of six Novel Mutation, Including a stop codon. Mutation (X 380R). Human Mutation Mutation in Brief # 289(Online)
- 3.V.Seyrantepe, M. Ozguc, T. Coskun, I.Ozalp ,and J K V Reichardt.(1999).Identification of Mutation in the Galactose-1-Phosphate Uridyltransferase (GALT) Gene in 16 Turkish Patients With Galactosemia, Including a Novel Mutation of F294Y. Human Mutation Mutation in Brief # 235(Online).
- 4-J.Ashino, Y.Okano, T. Yamazaki, M.Yoshino, J. Furuyama , HC. Lin, JK.Reichardt,G.Isshiki.(1995).Molecular characterization of galactosemia (type 1) mutations in Japanese.Human Mutat .6(1):36-43.

SID



سرویس های ویژه



سرویس ترجمه تخصصی



کارگاه های آموزشی



بلاگ مرکز اطلاعات علمی



سامانه ویراستاری STES



فیلم های آموزشی

کارگاه های آموزشی مرکز اطلاعات علمی



مقاله نویسی علوم انسانی



اصول تنظیم قراردادها



آموزش مهارت های کاربردی در تدوین و چاپ مقاله