مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره دوازدهم، شمارهٔ ۱، فروردین – اردیبهشت ۱۳۸۹، صفحه ۳۵-۲۹

همراهی پلی مورفیسم 1131T>C آپولیپوپروتئین A5 با نمایه چربی ها در جمعیت بابل

شهلا شجاعی(MSc)[۱]، سهراب حلالخور(PhD)*[۲]، سیدفرزاد جلالی(MD)[۳]، کریم اله حاجیان(PhD)[۴]، راحله عطائی(MSc)[۱]،
حسین ندیمی(MD)[۵]، محمدرضا زاهدپاشا(BSc)[۵]

۱- دانشگاه علوم پزشکی بابل
۲- گروه بیوشیمی – بیوفیزیک دانشگاه علوم پزشکی بابل
۳- گروه قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی بابل
۴- گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی بابل
۵- آزمایشگاه پارس – بابل

دریافت: ۸۸/۳/۲۵ ، اصلاح: ۸۸/۷/۸، پذیرش: ۸۸/۹/۱۸

خلاصه

سابقه و هدف: ژن آپولیپوپروتئین A5 نقش مهمی در تنظیم چربی‌های پلاسما ایفا می‌کند و نقص پروتئین حاصل از آن باعث افزایش تری گلیسرید پلاسما می شود. این مطالعه به منظور بررسی اثر پلی‌مورفیسم شایع این ژن در جمعیت بابل، جهت تعیین همراهی آن با نمایه چربی‌های پلاسما انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه مورد – شاهدی بر روی ۱۹۹ نفر از جمعیت بابل جهت انجام آزمایشات روتین به آزمایشگاه پارس بابل مراجعه کردند، انجام شد. افراد به دو گروه تری‌گلیسرید پایین (۹۹ نفر با تری‌گلیسرید کمتر از ۱۰۳mg/dl) و تری‌گلیسرید بالا(۱۰۰ نفر با تری‌گلیسرید بیشتر از ۱۵۰mg/dl) زیر نظر پزشک متخصص و با توجه به سابقه و پرونده آنها، تقسیم شدند. میزان متغیرهای بیوشیمیایی و تن‌سنجی (BMI, W/H) آن‌ها اندازه‌گیری شد. قطعه ژن مورد نظر با روش PCR تکثیر و پلی‌مورفیسم با روش RFLP و با استفاده از آنزیم MseI تعیین و مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته ها: فراوانی الل C در جمعیت با تری‌گلیسرید بالا ۰/۲۱ و در جمعیت با تری‌گلیسرید پایین ۰/۱۱ بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود (p=۰/۰۲). همچنین همراهی معنی‌داری بین تری‌گلیسرید سرم (P=۰/۰۱۶) و حضور الل C در دو گروه تری‌گلیسرید بالا و تری‌گلیسرید پایین یافت شد. حمل الل C در مقابل ژنوتیپ TT شانس تری‌گلیسرید بالا را ۱/۹۷ برابر افزایش داد (فاصله اطمینان ۹۵٪=۱/۳۵-۳/۶۸).

نتیجه گیری: نتیجه این مطالعه نشان داد که بین پلی‌مورفیسم 1131T>C- آپولیپوپروتئین A5 با میزان تری‌گلیسرید در انسان ارتباط وجود دارد. بنابراین بررسی ژنتیکی افراد با تری گلیسرید بالا جهت بررسی وجود الل و شناسایی افراد در معرض خطر بیماریهای قلبی – عروقی پیشنهاد می گردد.

واژه های کلیدی: *آپولیپوپروتئین A5، پلی مورفیسم، تری گلیسرید.*

مقدمه

با وجود دستاوردهای عظیم بدست آمده هنوز بیماری‌های قلبی‌عروقی یکی از رایجترین بیماری‌های غیرواگیر در ایران و جهان است که هر ساله تلفات و هزینه‌های سنگینی را به جامعه تحمیل می‌کند (۱). بروز این بیماری‌ها بستگی به عوامل متعددی دارد و با هر دو عامل محیطی و ژنتیکی همراهی نشان داده‌اند. اعتقاد بر آن است که اختلال در متابولیسم چربی‌های پلاسما و لیپوپروتئین‌ها یک عامل خطرزا در بروز این بیماری‌هاست (۴-۲). با توجه با آن که مطالعات انجام شده تری‌گلیسرید بالا را به عنوان یک عامل خطرزای مستقل در بروز بیماری‌های قلبی‌عروقی معرفی کرده‌اند (۵)، بررسی پلی‌مورفیسم‌های ژن‌هایی که

هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۷۱۰۱۲۹۵ دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.
* مسئول مقاله:
آدرس: بابل، دانشگاه علوم پزشکی، گروه بیوشیمی – بیوفیزیک، تلفن: ۲۱۹۰۵۶۹-۰۱۱۱
e-mail: sohrabhalalkhor@yahoo.com

Archive of SID
www.SID.ir

در تنظیم میزان تری‌گلیسرید نقش دارند، در شناسایی افراد در معرض خطر بیماریهای قلبی – عروقی کمک کننده خواهد بود. آپولیپوپروتئین A5 که ژن آن اولین بار در سال ۲۰۰۱ معرفی شد، همبستگی زیادی با میزان تری‌گلیسرید پلاسما دارد (۷و۶). این ژن روی کروموزوم 11q23 و در ناحیه بالا دست مجموعه ژنی APOA1/APOC3/APOA4 که به عنوان یک مجموعه موثر در متابولیسم چربی‌ها شناخته شده، واقع است و دارای ۴ اگزون است که یک پروتئین۳۶۶ اسیدآمینه‌ای را کد می‌کند. آپولیپوپروتئین A5 در غلظتی به مراتب کمتر از سایر آپولیپوپروتئین‌ها به پلاسما ترشح می‌شود و در گردش خون همراه با VLDL, HDL و شیلومیکرون یافت شده‌است (۷). اگرچه نحوه دقیق عملکرد این آپولیپوپروتئین مشخص نیست اما تحقیقات صورت گرفته بر روی مدل‌های حیوانی تاثیر قوی آن بر میزان تری‌گلیسرید پلاسما را نشان داده‌اند. غلظت تری‌گلیسرید پلاسما در موش‌های ترانس‌ژنیک که بیان زیاده آپولیپوپروتئین A5 انسانی را داشتند ۱/۳ برابر موشهای کنترل بوده است، در حالی که موش‌هایی که ژن آپولیپوپروتئین A5 آنها حذف شده بود میزان تری-گلیسیرید آنها ۴ برابر میزان تری‌گلیسرید موش‌های کنترل بوده است (۶). همچنین موش‌هایی که بیان زیاده آپولیپوپروتئین A5 موشی بواسطه آدنوویروس را داشتند کاهش ۷۰–۶۰ درصد میزان تری‌گلیسرید سرم را نشان دادند که با کاهش محتوای تری‌گلیسرید VLDL همراه بوده‌است (۸). با در نظر گرفتن غلظت بسیار کم آن در پلاسما در مقایسه با سایر لیپوپروتئین‌ها این تاثیر قوی به نقش آن در ترشح VLDL نسبت داده شده‌است (۹). مطالعات بسیاری در جمعیت‌های مختلف بر روی پلی‌مورفیسم‌هایی از این ژن از جمله پلی‌مورفیسم c.56C>G, C.553G>T, -3A>G, 1259T>C و 1131T>C - انجام شد که از آن میان پلی‌مورفیسم 1131T>C – بیشترین همراهی را با میزان تری‌گلیسرید پلاسما داشته است (۱۷–۱۰). علاوه بر آن تحقیقات حاکی از همراهی این پلی‌مورفیسم با بیماری‌های قلبی‌عروقی موجود است (۲۰–۱۸). برای اولین بار در ایران، به منظور بررسی تاثیر ژنتیکی آپولیپوپروتئین A5 بر نمایه چربی‌ها ژنوتیپ پلی‌مورفیسم 1131T>C- در جمعیت بابل انتخاب شد تا ارتباط آن با سطح تری گلیسرید و HDL در مردم بابل مشخص گردد.

مواد و روشها

این مطالعه مورد – شاهدی بر روی ۱۹۹ نفر از افراد مراجعه کننده به آزمایشگاه پارس بابل جهت انجام آزمایشات روتین، انجام شد. افراد در دو گروه کنترل و بیمار زیر نظر پزشک متخصص و با توجه به سابقه و پرونده شان تقسیم شدند. افراد بین ۳۰ تا ۷۴ سال سن داشته و پس از امضا موافقت نامه، پرسش نامه‌ای را که حاوی اطلاعات راجع به محل تولد، سکونت، سن، جنس، مصرف سیگار و سابقه بیماری‌ها و مصرف داروی آن‌ها بود، پر کردند و مشخصات تن-سنجی شامل قد، وزن، دور کمر، دور باسن، نسبت دور کمر به دور باسن و نمایه توده بدنی در آن‌ها توسط یک فرد تعلیم دیده اندازه‌گیری شد. افرادی که سابقه بیماری دیابت و تیروئید داشتند و داروهایی در جهت درمان این بیماری‌ها مصرف می‌کردند و یا مقادیر قند و TSH آن‌ها غیر طبیعی بود از مطالعه کنار گذاشته شدند. هم چنین افرادی که داروهای موثر بر متابولیسم چربی‌ها مصرف می‌کردند و یا کلسترول آن‌ها بیش از ۳۰۰ میل گرم در دسی لیتر بود و سابقه مصرف الکل داشته و یا در دو هفته قبل از نمونه‌گیری کاهش وزن شدید داشتند، وارد مطالعه نشدند. ۱۹۹ نفر فرد انتخاب شده به دو گروه بیمار با تری‌گلیسرید بیش از ۱۵۰ میلی گرم در دسی لیتر و تری‌گلیسرید کمتر از ۱۰۳ میلی گرم در دسی لیتر تقسیم شدند.

آزمایشات بیوشیمیایی: از هر فرد پس از یک شب ناشتایی، ۱۰میلی‌لیتر خون گرفته شد که ۵ میلی‌لیتر آن به یک لوله لخته جهت انجام آزمایشات بیوشیمیایی و ۵ میلی‌لیتر دیگر به یک لوله حاوی ضد انعقاد EDTA جهت استخراج DNA منتقل شد و تا زمان استخراج DNA در فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سرم بلافاصله پس از لخته شدن خون جدا شد و مقادیر قند، تری‌گلیسرید، کلسترول، LDL وHDL-C آن‌ها توسط دستگاه MINDRAY BS-300 و با استفاده از کیت‌های پارس‌آزمون ایران(تحت لیسانس DIASIS آلمان) اندازه‌گیری شد. مقادیر TSH آن‌ها با استفاده از روش ELISA و با دستگاه AWARENESE مدل Stat Fax-2100 و با کیت DIAPLUS,INC (Q1)(آمریکا) اندازه گیری شد.

روش‌های ژنتیکی: DNA این افراد توسط روش Salting out استخراج و در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. قطعه ژنی مورد نظر با استفاده از روش PCR و مخلوط ۲۵ میکرولیتری از ۲ واحد آنزیم SmarTaq (شرکت سیناژن ایران)، بافر ۱× SmarTaq ، پرایمر AV6F ۵۰۰ نانومولار (GATTGATTCAAGATGCATTTAGGAC)، پرایمر AV6R ۵۰۰ نانومولار (CCCCAGGAACTGGAGCGAAATT)، ۵۰۰ میکرومولار مخلوط dNTP ، ۲/۵ میلی‌مولار $Mgcl_2$ ، یک میکرولیتر از DNA و آب دیونیزه تا حجم ۲۵ میکرولیتر در دستگاه ترموسیکلر PRIMUS(MWG-Biotech) تکثیر شد. PCR با برنامه $95^{\circ}C$ به مدت ۱۲ دقیقه و به دنبال آن ۳۰ سیکل با $94^{\circ}C$ به مدت ۱۵ ثانیه، $55^{\circ}C$ به مدت ۳۰ ثانیه و $72^{\circ}C$ به مدت ۳۰ ثانیه و در پایان دمای $72^{\circ}C$ به مدت ۳ دقیقه انجام شد. محصولات بوسیله آنزیم محدودکننده MseI یا Tru1I مورد هضم قرار گرفته و سپس روی ژل آگارز ۳٪ تفکیک شده و پس از رنگ‌آمیزی توسط اتیدیوم بروماید توسط دستگاه ترانس‌لومیناتور SYNGENE و سیستم ژل‌داکت INGENIUS(SYNGENE BIO IMAGING) عکس‌برداری شد. ژنوتیپ‌ها توسط دو فرد و بدون اطلاع از آن که در گروه مورد یا شاهد هستند، خوانده شدند که در صورت حضور الل شایع T دو قطعه ۱۶۷ و ۲۰ جفت بازی و در صورت حضور الل نادر C تنها یک قطعه هضم نشده ۱۸۷ جفت بازی قابل تفکیک بود.

روش‌های آماری: محاسبه فراوانی اللها در گروههای تری‌گلیسرید پایین و بالا با استفاده از آزمون X^2 و مقایسه میانگین متغیرهای بیوشیمیایی و تن‌سنجی بین حاملین الل C و افراد با ژنوتیپ TT با استفاده از آزمون independent T-test و برای تعیین نسبت شانس با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک تجزیه و تحلیل و $p<0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

سن افراد بین ۳۰ تا ۷۴ سال بود. دو گروه مورد ۵۰ نفر مرد و ۵۰ نفر زن در گروه کنترل ۵۰ زن و ۴۹ مرد بودند. این نتایج حاکی از آن است که توزیع اللها

Archive of SID
www.SID.ir

در دو گروه تری‌گلیسرید بالا و پایین با میزان تری‌گلیسرید همراهی دارد. فراوانی الل نادر C در گروه تری‌گلیسرید بالا ۰/۲۱ است در حالیکه در گروه تری‌گلیسرید پایین فراوانی آن ۰/۱۱ است. تعداد افراد هموزیگوت CC در گروه تری‌گلیسرید بالا ۵ نفر است، این در حالی است که هیچ فرد هموزیگوت CC در گروه تری-گلیسرید پایین شناسایی نشد. تعداد افراد هتروزیگوت TC در گروه تری‌گلیسرید بالا ۳۱ نفر است در حالیکه این تعداد در گروه تری‌گلیسرید پایین به ۲۲ نفر کاهش یافته است (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع فراوانی و درصد ژنوتیپ APOA5 -1131T >C بر حسب وضعیت تری‌گلیسرید

تری گلیسرید / تعداد ژنوتیپ	بالا[1]	پایین[2]
APOA5-1131T>C	۶۴(٪۶۴)	۷۷(٪۷۷/۸)
	۳۱(٪۳۱)	۲۲(٪۲۲/۲)
	۵(٪۵)	۰(٪۰)
جمع	۱۰۰	۹۹

۱: تری‌گلیسرید بالا ۱۵۰ mg/dl، ۲:تری‌گلیسرید پایین ۱۰۲ mg/dl

با قرار دادن حاملین الل C (CT,CC) در یک گروه و مقایسه میانگین متغیرهای بیوشیمیایی آن با گروه TT مشخص شد که میانگین تری‌گلیسرید در افراد با ژنوتیپ TT ۸۷/۸۰±۱۵۳/۴۶ است، در حالیکه در حاملین الل C به ۱۵۴/۳۶±۱۹۵/۶۹ که بطور معنی داری بالاتر است (p=۰/۰۱۶) (جدول ۲). با تفکیک حاملین الل C (CT,CC) و ژنوتیپ TT به دو گروه زن و مرد و مقایسه متغیرهای بیوشیمیایی و تن‌سنجی آن‌ها اختلاف تری‌گلیسرید بین حاملین الل C و ژنوتیپ TT در مردان همچنان معنی‌دار باقی (p=۰/۰۲۷) اما در زنان این اختلاف معنی‌دار نیست (جدول ۳)، این در حالی است که فراوانی الل C در دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی‌داری ندارد (p=۰/۸۹). بررسی نسبت شانس (OR) بروز تری‌گلیسرید بالا بین حاملین الل C در مقابل ژنوتیپ TT نشان داد که این نسبت در حاملین الل C ۱/۹۷ برابر افراد با ژنوتیپ TT است (CI=۱/۰۵–۳/۶۸) (p=۰/۰۳۴).

وقتی نسبت شانس با نمایه توده بدنی تطبیق داده شد. این نسبت همچنان دو برابر بود اما از نظر آماری معنی‌داری نبود. نسبت شانس بروز تری-گلیسرید بالا به ازای هر واحد افزایش نمایه توده بدنی نیز نشان داد که به ازای افزایش هر واحد نمایه توده بدنی شانس بروز تری‌گلیسرید بالا ۱/۱۶ برابر افزایش می‌یابد (جدول ۴).

جدول ۲. میانگین ± انحراف معیار متغیرهای بیوشیمیایی و تن‌سنجی بر حسب وضعیت ژنوتیپ

مقادیر	CTوCC mean±SD	TT mean±SD	P مقدار
تری‌گلیسرید(mg/dl)	۱۵۴/۳۶±۱۹۵/۶۹	۸۷/۸۰±۱۵۳/۴۶	۰/۰۱۶
کلسترول(mg/dl)	۴۱/۶۷±۲۰۰/۱۲	۳۹/۹۸±۱۹۶/۵	۰/۵۶۵
LDL(mg/dl)	۲۸/۳±۱۱۶/۴۸	۳۱/۷۳±۱۱۹/۴۶	۰/۵۳۷
HDL(mg/dl)	۱۴/۲±۴۴/۷۴	۱۳/۱۹±۴۷/۱۹	۰/۲۴۷
قند(mg/dl)	۸/۷۷±۹۵/۹۸	۹/۷۸±۹۵/۹۸	۰/۶۸۶
نمایه توده بدنی (Kg/m2)	۶/۱۶±۲۹/۴	۴/۶۸±۲۸/۵	۰/۲۶۰
دور کمر به دور باسن	۰/۰۶۸±۰/۸۹	۰/۰۸۳±۰/۹	۰/۲۲۹

جدول ۳. میانگین ± انحراف معیار متغیرهای بیوشیمیایی و تن‌سنجی بر حسب وضعیت ژنوتیپ و مقدار P آزمون به تفکیک دو گروه زن و مرد

مقادیر	CC وTC mean±SD		TT mean±SD		P مقدار	
	زن	مرد	زن	مرد	زن	مرد
تری‌گلیسرید(mg/dl)	۹۰/۹±۱۷۸	۱۹۶/۴±۲۱۲	۹۵/۰۹±۱۵۶	۸۰/۳±۱۵۰	۰/۳۱۰	۰/۰۲۷
کلسترول(mg/dl)	۳۵/۴۳±۱۹۳	۴۶/۴۸±۲۰۶	۳۹/۸۶±۱۸۹	۳۹/۰۴±۲۰۳	۰/۶۳۳	۰/۷۷۴
HDL(mg/dl)	۱۳/۶±۴۱/۸	۱۴/۴±۴۷/۵	۱۱/۵±۴۳/۲	۱۳/۶±۵۱/۲	۰/۶۱۶	۰/۲۲۳
قند(mg/dl)	۸/۷±۹۶/۷	۸/۹±۹۵/۳	۹/۳±۹۷/۶	۱۰/۱±۹۵/۵	۰/۶۶۴	۰/۹۱۰
نمایه توده بدنی(Kg/m2)	۳/۶۸±۲۷/۵	۷/۴۰±۳۱/۲	۴/۳۹±۲۷/۶	۴/۸۲±۲۹/۴	۰/۸۴۵	۰/۱۳۷
دور کمر به دور باسن	۶/۱۴±۰/۹۳	۵/۶۵±۰/۸۵	۷/۲۵±۰/۹۲	۸/۸۴±۰/۸۹	۰/۸۶۹	۰/۰۹۲

جدول ۴. نسبت شانس تطبیق شده ژنوتیپ حامل C در مقابل TT در بروز تری گلیسرید بالا

متغیر	نسبت شانس	فاصله اطمینان(٪۹۵)	pvalue
حامل C در مقابل TT	۲/۰۳	۰/۸۹–۴/۶۰	۰/۰۹۰
نمایه توده بدنی(BMI)	۱/۱۶	۱/۰۷–۱/۲۶	۰/۰۰۰

Archive of SID
www.SID.ir

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه فراوانی الل C این پلی‌مورفیسم در جمعیت با تری‌گلیسرید بالا ۰/۲۱ و در جمعیت با تری‌گلیسرید پایین ۰/۱۱ و در کل جمعیت مورد مطالعه ۰/۱۶ بود که با فراوانی گزارش شده در جمعیت سفیدپوستان اسپانیولی(۰/۱۳–۰/۱۶) و ترک‌ها (۰/۱۳) شباهت دارد، اما از فراوانی گزارش شده در آسیای شرقی (۰/۲۷–۰/۳۷) کمتر است (۱۷) که این تفاوت با توجه به اختلاف نژادی با آنان طبیعی به نظر می‌رسد.

مطالعات دیگر نیز همراهی الل C پلی‌مورفیسم آپولیپوپروتئین A5 را با میزان تری‌گلیسرید پلاسما گزارش کرده‌اند (۲۱–۱۹ و ۱۷و ۱۳و۱۲و۴). مطابق این بررسی احتمال بروز تری‌گلیسرید بالا (بالای ۱۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر) در حاملین الل C تقریبا دو برابر افراد با ژنوتیپ TT است. علاوه بر آن در این مطالعه همراهی ژنوتیپ 1131T>C- با گروه‌های تری‌گلیسرید بالا و پایین با نتایج حاصل از پژوهش انجام شده در جمعیت چینی مشابهت دارد (۲۱). همراهی معنی‌دار بین حاملین الل C با میزان تری‌گلیسرید سرم در مردان، تایید کننده مطالعه انجام شده در جمعیت چینی است (۲۱). شاید این عدم همراهی نیاز به تعداد نمونه بیشتر برای بررسی در این جنس باشد چرا که در سایر مطالعات با تعداد نمونه بالا همراهی در هر دو جنس گزارش شده است (۱۳و۱۲و۴). مقادیر تری‌گلیسرید و HDL-C سرم اغلب با هم نسبت عکس دارند، این همراهی در برخی مطالعات گزارش شده است و در آن‌ها افزایش تری‌گلیسرید با کاهش HDL-C سرم همراه بوده‌است (۱۲و۱۱) اما در این مطالعه این ارتباط یافت نشد.

در این تحقیق بستگی معنی‌داری بین میزان کلسترول و LDL سرم با ژنوتیپ 1131T>C- پیدا نشد و این یافته منافاتی با یافته‌های سایر پژوهش‌ها که حتی با تعداد بسیار بیشتر نمونه نیز انجام شد، ندارد (۲۱و۱۹و۱۶و۱۳و۱۲). در عین حال این مشاهدات نشان دهنده آن است که میانگین کلسترول در افراد با ژنوتیپ TT، ۱۹۶/۵ با حداقل ۹۰ است در حالیکه این میانگین در افراد با ژنوتیپ CC به ۲۲۹ با حداقل ۱۸۵ افزایش یافته است. هم چنین میانگین LDL در افراد با ژنوتیپ TT، ۱۱۹ با حداقل ۴۰ است در حالیکه این میانگین در افراد با ژنوتیپ CC به ۱۳۷ با حداقل ۱۰۲ افزایش یافته است، اگرچه این اختلافات از نظر آماری معنی‌دار نیست اما با در نظر گرفتن نقشی که میزان کلسترول و LDL سرم در بروز بیماری‌های قلبی‌عروقی بازی می‌کنند، قابل تامل است.

مکانیسم مولکولی اثر آپولیپوپروتئین A5 روی متابولیسم تری‌گلیسرید کاملا واضح نیست. مشخص شده است که آپولیپوپروتئین A5 تمایل بالا و قابلیت ارتجاع کم و کینتیک اتصالی آهسته‌ای را در بین سطوح آب‌گریز نشان می‌دهد (۲۲). خصوصیاتی که ممکن است تجمع ذرات غنی از تری‌گلیسرید را کاهش دهد. بعلاوه مشاهده کاهش میزان تری‌گلیسرید در جزء VLDL در موش‌های ترانس ژنیک در مطالعات در محیط آزمایشگاه نشان داده است که آپولیپوپروتئین A5 نوترکیب روی فعالیت لیپوپروتئین‌لیپاز اثر دارد و سبب افزایش فعالیت آن می‌شود (۶).

همچنین این مطالعات نشان داده‌اند که آپولیپوپروتئینA5 نوترکیب با لیپوپروتئین‌لیپاز تعامل داشته و سبب افزایش فعالیت آن می‌شود (۸). بنابراین آپولیپوپروتئین A5 ممکن است تری‌گلیسرید پلاسما را بواسطه هیدرولیز داخل عروقی تری‌گلیسرید با فعال کردن لیپوپروتئین لیپاز کاهش دهد و یا با مهار تولید VLDL کبدی این کار را انجام دهد.

پلی مورفیسم 1131T>C- درناحیه پروموتور ژن آپولیپوپروتئین A5 قرار دارد و با در نظر گرفتن جایگاهش انتظار می‌رود روی تنظیم نسخه برداری ژن و بواسطه آن روی میزان آپولیپوپروتئین A5 سرم تاثیر بگذارد. عنصرپاسخ دهنده تکثیرکننده پرواکسیزمی (PPRE) در این ناحیه از پروموتور آپولیپوپروتئین A5 شناسایی شده و مشخص شده است که بیان آپولیپوپروتئین A5 بوسیله فیبراتهای عمل کننده از طریق PPRE و PPARα افزایش یافته است (۲۳). همراهی میزان آپولیپوپروتئین A5 با تری‌گلیسرید سرم در برخی مطالعات گزارش شده است (۱۲و۷)، به نظر می‌رسد که حضور الل C با کاهش میزان آپولیپوپروتئین A5 سرم سبب افزایش میزان تری‌گلیسرید سرم گردد (۱۹و۱۲) اما با توجه به آن که در مطالعاتی این همراهی مستقل از میزان آپولیپوپروتئین A5 بوده‌است، گروهی از پژوهشگران علت این تاثیرات را همراهی قوی این پلی مورفیسم با عدم تعادل در پلی مرفیسم های c-482T یا T-455C از آپولیپوپروتئین C3 می دانند که نزدیک ژن آپولیپوپروتئین A5 قرار دارند (۱۲). مطالعات مختلف همراهی این پلی مورفیسم با عدم تعادل در پلی مورفیسم482C>T– را گزارش کرده، درحالی که مطالعات دیگر این ارتباط را نفی کرده اند (۲۷–۲۴). پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی رابطه عدم تعادل پلی-مورفیسم 482C>T- از ژن آپولیپوپروتئین C3 با پلی‌مورفیسم 1131T>C- ژن آپولیپوپروتئین A5 بررسی شود.

بروز بیماری‌های قلبی‌عروقی به عوامل زیادی از جمله عوامل محیطی و روش زندگی بستگی دارد. عوامل ژنتیکی یکی از عوامل موثر در بروز این نوع بیماری‌ها و مستعد کننده شرایط برای بروز آن‌هاست. با در نظر گرفتن شیوع ۰/۲۱ الل C پلی‌مورفیسم 1131T>C- در جمعیت با تری‌گلیسرید بالا در این مطالعه در مقایسه با شیوع ۰/۱۱ در جمعیت با تری‌گلیسرید پایین و در نظر گرفتن این حقیقت که تری‌گلیسرید یک عامل خطرزای مستقل برای این نوع بیماریهاست، پرداختن به بررسی ژنتیکی افراد اهمیت بیشتری پیدا می‌کند. مطالعات انجام شده بر روی جمعیت‌های چینی، کره‌ای و سفیدپوستان حاکی از همراهی الل C این پلی‌مورفیسم با احتمال بروز بیماری‌های قلبی‌عروقی است (۲۵و۲۰و۱۹) و می‌توان انتظار داشت که این همراهی در جمعیت ما نیز معنی‌دار باشد. برای آزمون این نظریه نیاز به مطالعات بیشتر بر روی جمعیتی از بیماران قلبی‌عروقی و بررسی همراهی این بیماری با پلی‌مورفیسم 1131T>C- ژن آپولیپوپروتئین A5 است.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی بابل جهت حمایت مالی از تحقیق، مرکز تحقیقات سلولی‌مولکولی دانشگاه علوم پزشکی بابل، به ویژه خانم دکتر هاله اخوان نیاکی، همچنین از پرسنل آزمایشگاه پارس به خاطر همکاری در تهیه نمونه‌ها و انجام برخی آزمایشات و از گروه بیوشیمی و بیوفیزیک دانشگاه علوم پزشکی بابل، به خصوص کارشناسان شاغل در گروه قدردانی می گردد.

Archive of SID
www.SID.ir

Apolipoprotein A5-1131T>C Polymorphism Associated with Lipid Profile in Babol Population

Sh. Shojaee (MSc) [1], S. Halalkhor (PhD) [2*], S.F. Jalali (MD)[3], K. Hajian (PhD)[4], R. Ataie (MSc)[1], H. Nadimi (MD) [5], M.R. Zahedpasha (BSc) [5]

1. Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
2. Department of Biochemistry & Biophysics, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
3. Cardiology Department, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
4. Department of Social Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran,
5. Pars Laboratory, Babol, Iran

Received: June 15th 2009, Revised: Sep 30th 2009, Accepted: Dec 9th 2009.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Apolipoprotein A5 gene plays an important role in plasma lipid regulation. Protein deficiency of apolipoprotein A5 gene causes an increase in plasma triglyceride. The aim of this study was to assay the effect of apolipoprotein A5-1131T>C polymorphism associated with lipid profile in Babol population.

METHODS: This case-control study was performed on 199 people in Babol. They were divided into two groups under supervision of the specialist and with regard to their medical history and files: low triglyceride group (99 persons with triglyceride< 103 mg/dl) and high triglyceride group (100 persons with triglyceride> 150 mg/dl) and their biochemistry and anthropometric parameter were measured. The apolipoprotein A5 gene was amplified by PCR method and polymorphism was revealed by the use of MseI enzyme with RFLP method and then compared.

FINDINDS: Allele C frequency in people with high triglyceride was 0.21 and in people with low triglyceride was 0.11 that these differences were statistically significant (p=0.02). Also, significant association was found between serum triglyceride (p=0.016) and C allele in low and high triglyceride groups. Being carrier allele C versus TT genotype increased the chance of high triglyceride OR=1.97 times (95% CI=1.35-3.68).

CONCLUSION: Our study confirms the association of the APOA5 -1131T>C polymorphism with triglyceride levels in humans. Therefore, genetically evaluation of subjects with high triglyceride recommends to determine allele and diagnosis of cardiovascular patient.

KEY WORDS: *Apolipoprotein A5, Polymorphism, Triglyceride.*

[*] **Corresponding Author;**
Address: Department of Biochemistry & Biophysics, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
Tel: +98 111 2190569
E-mail: sohrabhalalkhor@yahoo.com

Archive of SID
www.SID.ir

References

1. Hatmi ZN, Tahvildari S, Gafarzadeh Motlag A, Sabouri Kashani A. Prevalence of coronary artery disease risk factors in Iran: a population based survey. BMC Cardiovas Disord 2007;7:32.
2. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA 1988;260(13):1917-21.
3. Lamarche B, St-Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, Dagenais GR, Despres JP. A prospective, population-based study of low density lipoprotein particle size as a risk factor for ischemic heart disease in men. Can J Cardiol 2001;17(8):859-65.
4. Ruiz-Narvaez EA, Yang Y, Nakanishi Y, Kirchdorfer J, Campos H. APOC3/A5 haplotypes, lipid levels, and risk of myocardial infarction in the Central Valley of Costa Rica. J Lipid Res 2005;46(12):2605-13.
5. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk 1996 ;3(2):213-9.
6. Pennacchio LA Oliver M, Hubacek JA, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. Science 2001;294(5540):169-73.
7. O'Brien PJ, Alborn WE, Sloan JH, et al. The novel apolipoprotein A5 is present in human serum, is associated with VLDL, HDL, and chylomicrons, and circulates at very low concentrations compared with other apolipoproteins. Clin Chem 2005;51(2):351-9.
8. Fruchart-Najib J, Baugé E, Niculescu L-S, et al. Mechanism of triglyceride lowering in mice expressing human apolipoprotein A5. Biochem Biophys Res Commun 2004;319(2):397-404.
9. Olofsson SO. The regulation of a regulator of plasma triglycerides. Arteriscler Thromb Vasc Boil 2005;25(6):1097-9.
10. Tang Y, Sun P, Guo D, et al. A genetic variant c.553G > T in the apolipoprotein A5 gene is associated with an increased risk of coronary artery disease and altered triglyceride levels in a Chinese population. Atherosclerosis 2006;185(2):433-7.
11. Lee KW, Ayyobi AF, Frohlich JJ, Hill JS. APOA5 gene polymorphism modulates levels of triglyceride, HDL cholesterol and FERHDL but is not a risk factor for coronary artery disease. Atherosclerosis 2004;176(1):165-72.
12. Vaessen SF, Schaap FG, Kuivenhoven JA, et al. Apolipoprotein A-V, triglycerides and risk of coronary artery disease: the prospective Epic-Norfolk Population Study. J Lipid Res 2006;47(9):2064-70.
13. Martinelli N, Trabetti E, Bassi A, et al. The 1131 T>C and S19W APOA5 gene polymorphisms are associated with high levels of triglycerides and apolipoprotein C-III, but not with coronary artery disease: an angiographic study. Atherosclerosis 2007;191(2):409-17.
14. Matsunaga A, Arishima H, Niimura H, et al. Strong linkage disequilibrium and association of -1131T>C and c.553G>T polymorphisms of the apolipoprotein A5 gene with hypertriglyceridemia in a Japanese population. Circ J 2007;71(5):746-52.
15. Jang Y, Kim JY, Kim OY, et al. The -1131T-->C polymorphism in the apolipoprotein A5 gene is associated with postprandial hypertriacylglycerolemia; elevated small, dense LDL concentrations; and oxidative stress in nonobese Korean men. Am J Clin Nutr 2004;80(4):832-40.
16. Huang MC, Wang TN, Wang HS, et al. The -1131T>C polymorphism in the apolipoprotein A5 gene is related to hypertriglyceridemia in Taiwanese aborigines. Kaohsiung J Med Sci 2008;24(4):171-9.
17. Hodoglugil U, Tanyolac S, Williamson DW, Huang Y, Mahley RW. Apolipoprotein A-V: a potential modulator of plasma triglyceride levels in Turks. J Lipid Res 2006;47(1):144-53.
18. Hsu LA, Ko YL, Chang CJ, et al. Genetic variations of apolipoprotein A5 gene is associated with the risk of coronary artery disease among Chinese in Taiwan. Atherosclerosis 2006;185(1):143-9.

Archive of SID

www.SID.ir

19. Jang Y, Paik JK, Hyun YJ, et al. The apolipoprotein A5 -1131TNC promoter polymorphism in Koreans: Association with plasma APOA5 and serum triglyceride concentrations, LDL particle size and coronary artery disease. Clin Chim Acta 2009;402(1-2):83-7.
20. Bi N, Yan SK, Li GP, Yin ZN, Chen BS. A single nucleotide polymorphism -1131T>C in the apolipoprotein A5 gene is associated with an increased risk of coronary artery disease and alters triglyceride metabolism in Chinese. Mol Genet Metab 2004;83(3):280-6.
21. Baum L, Tomlinson B, Thomas GN. APOA5-1131T>C polymorphism is associated with triglyceride levels in Chinese men. Clin Genet 2003;63(5):377-9.
22. Weinberg RB, Cook VR, Beckstead JA, et al. Structure and interfacial properties of human apolipoprotein A–V. J Biol Chem 2003;278(36):34438-44.
23. Yamada Y, Kato K, Hibino T, et al. Prediction of genetic risk for metabolic syndrome. Atherosclerosis 2007;191(2):298-304.
24. Ahituv N, Akiyama J, Chapman-Helleboid A, Fruchart J, Pennacchio LA. In vivo characterization of human APOA5 haplotypes. Genomics 2007;90(6):674-9.
25. Szalai C, Keszei M, Duba J, et al. Polymorphism in the promoter region of the apolipoprotein A5 gene is associated with an increased susceptibility for coronary artery disease. Atherosclerosis 2004;173(1):109-14.
26. Yamada Y, Matsuo H, Warita S, et al. Prediction of genetic risk for dyslipidemia. Genomics 2007;90(5):551-8.
27. Olivier M, Wang X, Cole R, et al. Haplotype analysis of the apolipoprotein gene cluster on human chromosome. Genomics 2004;83(5):912-23.

Archive of SID

www.SID.ir