مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۶، شماره ۱، فروردین ۱۳۹۸
http://rjms.iums.ac.ir
مقاله پژوهشی

بررسی مولکولی جهش‌های اگزون ۶ ژن فنیل آلانین هیدروکسیلاز در بیماران فنیل کتونوری از استان گیلان

نسترن مددی: دانشجوی کارشناسی ارشد علوم سلولی و مولکولی، گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، واحد تنکابن، دانشگاه آزاد اسلامی، تنکابن، ایران
زینب خزائی کوهپر: استادیار، گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، واحد تنکابن، دانشگاه آزاد اسلامی، تنکابن، ایران (*نویسنده مسئول)
khazaei@toniau.ac.ir
نجمه رنجی: استادیار، گروه زیست‌شناسی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

چکیده

زمینه و هدف: فنیل کتونوری (PKU)، یک اختلال متابولیک است که به‌وسیله جهش‌هایی در ژن فنیل آلانین هیدروکسیلاز (*PAH*) ایجاد می‌شود. پس از تالاسمی، PKU به عنوان شایع‌ترین بیماری اتوزومال مغلوب در جمعیت ایرانی محسوب می‌شود؛ بنابراین شناسایی موتاسیون‌های عامل بیماری در این جمعیت حائز اهمیت است. مطابق پایگاه داده PAH یکی از اگزون‌هایی که دارای بیشترین تعداد آلل‌های موتانت می‌باشد اگزون ۶ و اینترون‌های اطراف است. بر این اساس، این مطالعه برای شناسایی جهش‌های اگزون ۶ ژن *PAH* در بیماران PKU استان گیلان و مقایسه آن با مطالعات انجام شده در سایر بخش‌های ایران طراحی شد.

روش کار: در این مطالعه توصیفی-مقطعی، طی یک دوره یک ساله، تعداد ۲۵ بیمار PKU و غیر خویشاوند (۱ تا ۲۱ سال) از نواحی مختلف استان گیلان شناسایی شد. پس از استخراج DNA ژنومی، شناسایی موتاسیون‌ها با استفاده از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز-تعیین توالی صورت گرفت.

یافته‌ها: جهش‌ها و پلی‌مورفیسم‌های شناسایی شده در این مطالعه به ترتیب شامل R176X (۴٪) و Q232Q(۴۶٪) می‌باشد. جهش R176X در ۱ بیمار به‌صورت هموزیگوت مشاهده شد. این بیمار فنوتیپ cPKU داشته و والدین بیمار خویشاوند درجه سوم بودند.

نتیجه‌گیری: با توجه به اینکه در این مطالعه جهش R176X تنها در ۴ درصد کروموزوم‌ها یافت شده است، بدست آوردن طیف کامل موتاسیون‌های ژن *PAH* در بیماران PKU استان گیلان نیازمند بررسی ۱۲ اگزون دیگر می‌باشد. به‌علاوه با در نظر گرفتن تفاوت طیف جهش‌های ژن *PAH* در بخش‌های مختلف ایران، می‌توان با انجام مطالعات جامع در مناطق مختلف ایران، جهش‌های خاص هر منطقه را شناسایی کرد و به‌منظور پیشبرد اهداف پیشگیرانه و درمانی آینده از آن‌ها بهره برد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.
منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

کلیدواژه‌ها
فنیل آلانین هیدروکسیلاز،
فنیل کتونوری،
جهش،
اگزون ۶

تاریخ دریافت: ۹۷/۹/۱۳
تاریخ پذیرش: ۹۷/۱۱/۲۶

شیوه استناد به این مقاله:
Madadi N, Khazaei Koohpar Z, Ranji N. Molecular analysis of exon 6 mutations of phenylalanine hydroxylase gene in phenylketonuria patients from Guilan province. Razi J Med Sci. 2019;26(1):32-39.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 1.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-20]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.1.5.5]

Razi Journal of Medical Sciences.2019;26(1):32-39. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

Molecular analysis of exon 6 mutations of phenylalanine hydroxylase gene in phenylketonuria patients from Guilan province

Nastaran Madadi, MSc Student in Cellular and Molecular Biology, Department of Cellular and Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, Tonekabon Branch, Islamic Azad University, Tonekabon, Iran
Zeinab Khazaei Koohpar, Asistant Professor, Department of Cellular and Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, Tonekabon Branch, Islamic Azad University, Tonekabon, Iran (*Corresponding author) khazaei@toniau.ac.ir
Najmeh Ranji, Asistant Professor, Department of Biology, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran

Abstract

Background: Phenylketonuria (PKU) is a metabolic disorder caused by mutations in the phenylalanine hydroxylase (*PAH*) gene. After thalassemia, PKU is considered as the most common autosomal recessive disease in the Iranian population. Therefore, it is necessary to identify the disease-causing mutations in this population. According to the PAH database, one of the exons with the greatest number of mutant alleles is exon 6 and the surrounding introns. Accordingly, this study was designed to identify exon 6 mutations of *PAH* gene among PKU patients in Guilan province and compare them with studies conducted in other regions of Iran.
Methods: In this descriptive cross-sectional study, 25 PKU patients and non-relatives (1 to 21 years old) from different regions of Guilan province were identified during a one-year period. After genomic DNA extraction, mutation detection was performed by polymerase chain reaction-sequencing method.
Results: The mutations and polymorphisms identified in this study included R176X (4%) and Q232Q (46%), respectively. The patient had cPKU phenotype and her parents were 3th degree relatives.
Conclusion: Considering that the R176X mutation was only found in 4% of chromosomes in this study, achieving a complete spectrum of PAH gene mutations in PKU patients in Guilan province requires the analysis of 12 other exons. In addition, considering the difference of PAH mutation spectrum in different regions of Iran, comprehensive studies in different regions of Iran can identify specific mutations in each region and these studies can be used to advance the future preventive and therapeutic goals.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Keywords
Phenylalanine hydroxylase,
Phenylketonuria,
Mutation,
Exon 6

Received: 04/12/2018
Accepted: 15/02/2019

Cite this article as:
Madadi N, Khazaei Koohpar Z, Ranji N. Molecular analysis of exon 6 mutations of phenylalanine hydroxylase gene in phenylketonuria patients from Guilan province. Razi J Med Sci. 2019;26(1):32-39.

This work is published under CC BY-NC-SA 1.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-20]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.1.5.5]

مقدمه

فنیل کتونوری (PKU; OMIM 261600) یکی از رایج‌ترین اختلالات ژنتیکی متابولیسم اسیدآمینه می‌باشد که با نقص آنزیم کبدی فنیل آلانین هیدروکسیلاز (PAH; EC 1.14.16.1) و جهش در این ژن (*PAH*) مشخص می‌شود (۱ و۲). این بیماری در صورت عدم تشخیص و درمان زود هنگام، آسیب برگشت‌ناپذیر به مغز را در پی خواهد داشت که تظاهر بالینی آن عقب‌ماندگی شدید ذهنی می‌باشد. نقص این آنزیم (فنیل آلانین هیدروکسیلاز) یا کوفاکتور آن (تترا هیدروبیوپترین) موجب تجمع فنیل آلانین در مایعات بدن و آسیب به سیستم عصبی می‌شود که می‌تواند در ناتوانی رشد، میکروسفالی، کم‌هوشی و عدم رشد فکری تأثیرگذار باشد (۳).

شیوع PKU در کشورهای مختلف، متفاوت گزارش شده است. شیوع فنیل کتونوری در میان قفقازی‌ها (سفید پوستان) نزدیک ۱ در ۱۰۰۰۰ گزارش شده است (۴). همچنین شیوع آن در اروپا ۱:۱۰۰۰۰، در چین ۱:۱۱۰۰۰، در کره ۱:۴۱۰۰۰ و در ژاپن ۱:۱۲۰۰۰۰ گزارش شده است (۵). در طی چند سال اخیر چندین مطالعه روی خانواده‌های PKU در جمعیت ایران انجام شد و گزارش‌ها شیوع بالایی را نزدیک ۱: ۳۶۲۷ تولد نشان می‌دهد (۶).

شیوع بالای ازدواج‌های خویشاوندی با شیوع بیماری در میان ایرانیان در ارتباط می‌باشد (۷). بیماران PKU را بر اساس میزان فنیل آلانین خون در سه گروه طبقه‌بندی می‌کنند: فنیل کتونوری کلاسیک cPKU (Phe µmol/l >1200) فنیل کتونوری خفیف یا l mPKU (Phe>600µmol/l) و هایپر فنیل آلانینمی خفیف یا l mHPA (phe < 600 µmol/l) (۸ و ۹).

جهش در ژن کد کننده PAH علت عمده بیماری PKU می‌باشد. ژن *PAH* تقریباً ۹۰ کیلو باز طول دارد و بر روی کروموزوم ۱۲ در ناحیه باندی q22-q24.1 قرار گرفته است این ژن واجد ۱۳ اگزون و ۱۲ اینترون می‌باشد (۱۰). تاکنون در جمعیت‌های مختلف بیش از ۵۰۰ جهش متفاوت در ژن PAH شناسایی و در پایگاه اطلاعاتی PAHdb ثبت گردیده است (۱۱).

شناسایی جهش‌های شایع در یک جمعیت خاص می‌تواند به میزان زیادی به برنامه‌های تشخیص پیش از تولد در خانواده‌های در معرض خطر تولد فرزند مبتلا به PKU در آن جمعیت کمک‌کننده باشد. همچنین با شناسایی این جهش‌های شایع می‌توان تا حدودی به قرابت یا عدم قرابت پیشینه‌ای جمعیت‌های مختلف با یکدیگر پی برد (۷).

هدف از مطالعه حاضر، بررسی مولکولی جهش‌های اگزون ۶ ژن *PAH* در بیماران مبتلا به فنیل کتونوری از استان گیلان و مقایسه آن با مطالعات صورت گرفته در سایر بخش‌های ایران می‌باشد.

روش کار

بیماران: این مطالعه، یک مطالعه مقطعی-توصیفی می‌باشد. طی یک دوره یک ساله تعداد ۲۵ بیمار PKU و غیر خویشاوند از نواحی مختلف استان گیلان شناسایی شد. شناسایی این بیماران بر اساس پرونده‌های موجود در بیمارستان ۱۷ شهریور رشت صورت گرفت. سپس از بیماران و خانواده‌های آن‌ها جهت شرکت در این مطالعه دعوت به عمل آمد. پس از توجیه شرکت‌کنندگان، فرم‌های رضایت‌نامه و پرسشنامه از سوی بیماران و یا خانواده‌های آنان تکمیل گردید (در مواردی که بیمار کودک یا دچار عقب‌ماندگی ذهنی بود). نمونه‌گیری با مجوز کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت (REC.1397.138 IR.IAU.RASHT.) انجام شد. به‌منظور جمع‌آوری نمونه‌های خون از هر فرد بیمار به میزان ۵-۲ میلی‌لیتر خون‌گیری به عمل آمد و برای جلوگیری از انعقاد خون، از فالکون‌های ۱۵ میلی‌لیتری حاوی ۳۰۰ میکرولیتر EDTA ۰/۵ مولار به‌عنوان ماده ضد انعقاد استفاده شد.

استخراج **DNA**: جهت استخراج DNA از کیت Dynabio™ Blood/Tissue DNA Extraction Mini kit (Takapozist,Tehran,Iran) و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده استفاده شد. جهت بررسی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-20]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.1.5.5]

چگالی نوری (OD) نمونه‌های استخراج شده، از یک دستگاه نانودراپ nanodrop (ND)-1000 spectrophotometer استفاده گردید. این دستگاه نمونه را در طول‌موج‌های ۲۶۰ و ۲۸۰ λ قرائت نموده و مقدار نمونه را برحسب نانوگرم بر میکرولیتر محاسبه می‌کند. بر اساس پروتکل شرکت سازنده نسبت ۲۸۰ /۲۶۰ برای نمونه‌های دارای کیفیت مناسب DNA جهت استفاده در واکنش PCR بین ۲/۲ – ۱/۸ می‌باشد. برای نمونه‌های DNA مربوط به بیمارانی که خارج از این محدوده قرار داشتند استخراج مجدد انجام می‌گرفت و تا زمان حصول نمونه‌های با کیفیت بالا این عمل تکرار می‌شد.

واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (**PCR**): واکنش PCR در دستگاه ترموسایکلر (Analytik jena) ساخت کشور آلمان انجام گرفت. توالی پرایمرهای رفت و برگشت مورد استفاده در این واکنش به‌صورت زیر بود (۱۲).

پرایمر رفت:

5′GTGATGGCAGCTCACAGGTTCTGG- 3′

پرایمر برگشت:

5′-CAGGTACACGGCAAAATCCACAGC-3′

سنتز پرایمرها توسط شرکت Bioneer (کره جنوبی) صورت گرفت. طول محصول نهایی واکنش PCR، bp ۵۵۰ و حجم نهایی مخلوط واکنش PCR، ۲۵ میکرولیتر بود؛ که با استفاده از کیت AccuPower®PCRPreMix (شرکت BIONEER، کره جنوبی) و با افزودن DNA ژنومی، جفت پرایمر (۲۰ µM) و آب استریل به محلول PreMix تهیه شد. نتایج حاصل از تنظیم شرایط واکنش زنجیره‌ای پلیمراز جهت تکثیر اگزون ۶ و نواحی اینترونی اطراف آن به‌صورت زیر می‌باشد: دمای واسرشتگی اولیه ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، تعداد سیکل‌های واکنش، ۳۰ سیکل که هر سیکل شامل: دمای واسرشتگی ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، دمای چسبیدن پرایمرها ۶۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه و دمای طویل سازی ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و دمای طویل سازی نهایی ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه.

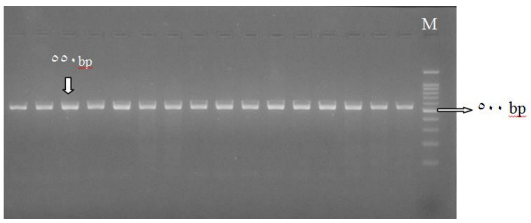
الکتروفورز محصولات **PCR**: برای اطمینان از تکثیر قطعه مورد نظر و کیفیت آن و عدم تکثیر محصولات غیراختصاصی،۳ میکرولیتر از محصولات واکنش (نمونه های بیماران) و مارکر bp ۱۰۰ بر روی ژل آگارز ۱٪ بارگذاری و الکتروفورز گردید (شکل ۱).

تعیین توالی: محصولات PCR به‌منظور شناسایی موتاسیون‌های موجود در قطعات تکثیر شده مورد تعیین توالی قرار گرفت. تعیین توالی توسط دستگاه سکوئنسر ABI3730 (شرکت ماکروژن کره جنوبی) و با استفاده از روش ختم زنجیره صورت گرفت. همچنین از نرم‌افزارهای CLC main work bench 5، chromas و Gene runner جهت خوانش توالی‌ها و مقایسه نتایج دستگاه سکوئنسر با پلات اصلی اگزون ۶ ژن *PAH* و نواحی اینترونی آن استفاده شد.

یافته‌ها

فنوتیپ بیماران: در این مطالعه ۲۵ بیمار HPA که به بیمارستان هفده شهریور رشت مراجعه نموده بودند توسط پزشک متخصص اطفال مورد بررسی قرار گرفت. بیماران بر اساس سطح Phe قبل از درمان، به ۳ گروه شامل PKU(c PKU) کلاسیک ۳۶٪، PKU(m PKU) خفیف ۳۲٪ و HPA(m HPA) خفیف ۳۲٪ تقسیم شدند. همچنین بیماران (۲۵ بیمار) در محدوده سنی ۱ تا ۲۱ سال قرار داشته و ترکیب قومیتی آن‌ها شامل گیلک (۷۶٪)، تالش (۱۲٪) و ترک (۱۲٪) بود.

نتایج تعیین توالی: بعد از الکتروفورز محصولات PCR و اطمینان از تشکیل باند اختصاصی با طول bp ۵۵۰ (شکل ۱)، محصولات تعیین توالی گردید. با بررسی توالی نوکلئوتیدی اگزون ۶ ژن *PAH* و نواحی اینترونی



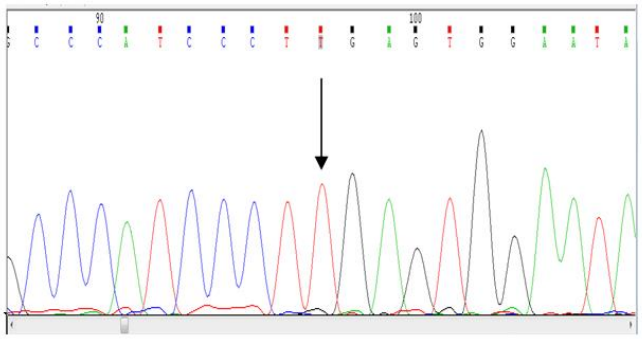
شکل ۱– الکتروفورز ژل آگارز۱/۵درصد،از ۱۶ نمونه بیمار، M سایز مارکر bp ۱۰۰، طول محصول PCR: bp ۵۵۰)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-20]

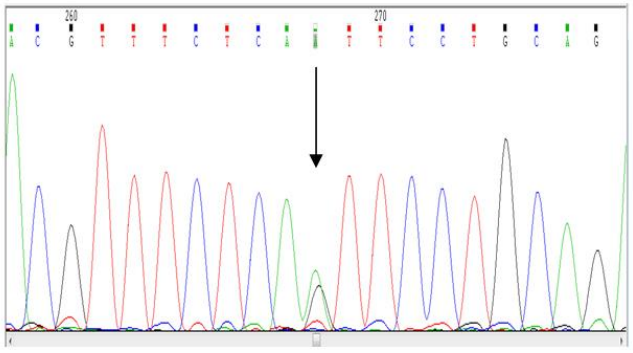
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.1.5.5]

جدول ۱- مشخصات بیمار واجد جهش R176X (c.526 C>T) در این مطالعه

جنس	محل تولد	خویشاوندی والدین	سن فعلی (سال)	سن شروع رژیم درمانی	میزان phe قبل از درمان (µm/L)	فنوتیپ	جهش شناسایی شده	
							آلل پدری	آلل مادری
مونث	رشت	درجه سوم	۸	۴ سالگی	۱۲۸۰	cPKU	R176X C>T	R176X C>T



شکل ۲- الکترو فروگرام جهش R176X (c.526C>T) توالی رفت



شکل ۳- الکترو فروگرام پلی مورفیسم Q232Q (c.696A>G)rs1126758 در حالت هتروزایگوت (توالی رفت)

اطراف آن در ۲۵ بیمار PKU، جهش R176X(c.526C>T) در ۲ آلل (۴٪) (در یک بیمار به‌صورت هموزیگوت) از ۵۰ آلل مورد بررسی شناسایی شد. مشخصات بیمار واجد این جهش و الکتروفروگرام جهش R176X، توالی رفت، به ترتیب در جدول ۱ و شکل ۲ نشان داده شده است. همچنین پلی‌مورفیسم Q232Q(c.696A>G) در ۲۳ آلل (در ۸ بیمار به‌صورت هموزایگوت و ۷ بیمار هتروزایگوت) از ۵۰ آلل مورد مطالعه (۴۶٪) شناسایی گردید. الکتروفروگرام توالی رفت این پلی‌مورفیسم در شکل ۳ نشان داده شده است.

بحث و نتیجه‌گیری

بدون شک بیماری‌های ژنتیکی در جوامع بشری هم از نظر عاطفی و هم از نظر مالی مسائل بزرگی را ایجاد می‌کنند (۱۳). یک بیماری ژنتیکی اتوزوم مغلوب، فنیل کتونوری (PKU) در نتیجه نقص فنیل آلانین هیدروکسیلاز (PAH)، آنزیمی که در کبد آمینواسید فنیل آلانین را به تیروزین تبدیل می‌کند، ایجاد شده و منجر به افزایش فنیل آلانین در خون می‌گردد. این تجمع فنیل آلانین برای بافت مغز سمی بوده و در صورت عدم درمان بچه‌های با PKU دچار عقب‌ماندگی ذهنی می‌شوند (۱۴). این بیماری با غربالگری نوزادی و یا تشخیص پیش از تولد قابل شناسایی بوده و در صورت تشخیص سریع‌تر بیماری، می‌توان مانع بروز علائم بیماری (۷) یا کاهش شدت آن در افراد مبتلا شد؛ بنابراین لازم است در هر منطقه جغرافیایی شیوع و طیف جهش‌های *PAH* عامل ایجاد این بیماری، در افراد مبتلا مورد بررسی قرار گرفته تا افراد در معرض خطر

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-20]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.1.5.5]

بیماری با غربالگری ژنتیکی شناسایی شده و مداخلات پزشکی به موقع اعمال گردد (۱۵). مطابق با پایگاه داده PAH اگزون‌های ۶ و ۷ و نواحی اطراف آن‌ها دارای بیشترین تعداد آلل‌های موتانت می‌باشند (۱۴). بر این اساس در مطالعه فعلی اگزون ۶ ژن *PAH* در ۲۵ فرد مبتلا به PKU از استان گیلان جهت شناسایی جهش‌ها مورد بررسی قرار گرفت. یکی از جهش‌هایی که در اگزون ۶ رخ می‌دهد، جهش R176X است. R176X (c.526C>T) یک جهش بی‌معنی است که در اگزون ۶ ژن *PAH* رخ می‌دهد و با ایجاد کدون توقف UGA باعث پایان زودرس ترجمه در رونوشت PAH می‌گردد. این جهش در دی نوکلئوتید CpG رخ می‌دهد. تغییر باز در کدون ۱۷۶ این ژن باعث تبدیل CGA>TGA و تغییر Arg به Term می‌شود (۱۴). ازآنجایی که PKU یک بیماری بسیار هتروژن بوده و در بسیاری از جمعیت‌های مطالعه شده در نقاط مختلف جهان، بیش از ۲۰ جهش مرتبط با این بیماری شناسایی شده که فراوانی و پراکنش این جهش‌ها در هر جمعیتی مشخص و متمایز از جمعیت دیگر می‌باشد. در جمعیت‌هایی که تاکنون مطالعه شده‌اند (در ایران و سایر نقاط جهان) تنها تعداد کمی از جهش‌ها بخش غالب جهش‌های عامل بیماری را در جمعیت به خود اختصاص داده‌اند و بقیه جهش‌ها، از فراوانی پایینی برخوردار بوده‌اند (۱۶). جهش R176X در این مطالعه با فراوانی ۴٪ مشاهده شد. درحالی‌که پیش‌تر به عنوان دومین موتاسیون مهم عامل PKU در جمعیت مراکش گزارش شده بود (۱۴). همچنین فراوانی جهش R176X در جمعیت‌های دیگر ازجمله کره ۱/۳٪(۱۷)، لیتوانی ۰/۵٪(۱۸)، ایتالیا ۰٪(۱۹)، پرتغال ۰٪ (۲۰)، مراکش ۸/۳٪(۲۱)، مصر ۷/۷٪ (۲۲)، برزیل ۱/۷٪ (۲۳) کوبا ۵/۳٪(۲۴) و شمال چین ۰/۳٪ (۲۵) گزارش شده است.

گزارش‌هایی که از جمعیت PKU در ایران از جهش R176X موجود است مربوط به مطالعاتی است که توسط پژوهشگران مختلف از سال ۲۰۱۱ تاکنون انجام شده است. ازجمله زارع کاریزی و همکاران در سال ۲۰۱۱، طیف موتاسیونی ژن *PAH* را در ۱۲۴ خانواده ایرانی غیر وابسته با PKU کلاسیک مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه جهش‌های مختلف ازجمله جهش R176X با فراوانی ۱/۶ درصد گزارش شد (۷). بعلاوه حمزه لویی و همکاران در سال ۲۰۱۲ با مطالعه ۳۱ فرد مبتلا به PKU از استان خراسان رضوی فرکانس این جهش را ۹/۷ درصد (۲۶) و مرادی و همکاران نیز فراوانی آن را در مبتلایان به PKU از استان کرمانشاه ۴ درصد گزارش نمودند (۱۴). شیوع این جهش در استان خوزستان حدود ۲/۵ درصد تعیین شد (۱۲). از سوی دیگر در سال ۲۰۱۴ علی بخشی و همکاران فراوانی جهش R176X را در استان کرمانشاه ۳/۷ درصد (۲۷) و بیگلری و همکاران در سال ۲۰۱۵، در دو استان قزوین و زنجان، فرکانس این جهش را ۱۰/۲۵ در صد گزارش نمودند (۳). در سال ۲۰۱۷ مطالعه رضی پور و همکاران در ۸۱ خانواده ایرانی با نقص PAH منجر به شناسایی ۳۳ جهش مختلف ازجمله جهش R176X در اگزون ۶ ژن *PAH* با فراوانی ۱/۸۵٪ شد (۲۸). همچنین در سال ۲۰۱۸ شیخ السلام اصفهانی و ولیان با مطالعه طیف موتاسیونی *PAH* در بیماران PKU ایران، ۳۴ موتاسیون مختلف را شناسایی کردند. در این مطالعه جهش R176X با فراوانی ۰/۳۶ درصد گزارش شد (۲۹). شیرزاد و همکاران نیز در ۲۰۱۸ با بررسی ۶۳۵ بیمار PKU از ایران این جهش را در ۲۱ مورد گزارش نمودند (۳۰). در سایر مطالعاتی که تاکنون در جمعیت‌های مختلف PKU در ارتباط با طیف موتاسیونی PAH در ایران صورت گرفته به جهش R176X اشاره نشده است. ازجمله می‌توان به مطالعه بنیادی و همکاران در ۲۰۱۰، در بیماران PKU با منشأ قومی ترکی آذری (۳۱) و مطالعه ولیان و همکاران در اصفهان (۳۲) اشاره نمود.

همچنین در مطالعه ما از استان گیلان در شمال ایران، پلی‌مورفیسم Q232Q فراوانی ۴۶ در صدرا نشان داده است؛ که اولین گزارش از این پلی‌مورفیسم در جمعیت PKU از استان گیلان می‌باشد. در سال ۲۰۱۱ زارع کاریزی و همکاران پلی‌مورفیسم Q232Q را در جمعیت PKU ایران گزارش کردند (۷). این پلی‌مورفیسم همچنین توسط علی بخشی و همکاران در بیماران PKU در غرب ایران (۲۷) و مرادی و همکاران در بیماران PKU از کرمانشاه (۸٪) شناسایی گردید (۱۴). فراوانی پلی‌مورفیسم Q232Q، در سال ۲۰۱۳ توسط عجمی و همکاران ۲۵/ ۳۶ درصد (۱۲) و بیگلری و همکاران ۵۱/۲۸ درصد (۳) گزارش شد و سرانجام در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-20]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.1.5.5]

سال ۲۰۱۸ این پلی‌مورفیسم در دو مطالعه مجزا توسط شیرزاد و همکاران (۳۰) و نیز شیخ السلام اصفهانی و ولیان (۲/۸۶٪) شناسایی گردید (۲۹). ازآنجایی‌که یکی از کاربردهای شناسایی جهش‌های عامل PKU، شناسایی ناقلین و استفاده از آن به عنوان مارکر در مطالعات ژنتیک جمعیت ازلحاظ خویشاوندی جمعیت‌ها، پراکندگی و مهاجرت‌هایی که در طول تاریخ در بین جمعیت‌ها اتفاق افتاده، می‌باشد (۳۳) و با توجه به اینکه در مطالعه حاضر جهش R176X تنها در ۴ درصد کروموزوم‌ها یافت شده است، به نظر می‌رسد شناسایی جهش‌ها در سایر اگزون‌های ژن PAH در جمعیت مورد مطالعه در دستیابی به اهداف فوق کمک شایانی نماید.

محدودیت تحقیق شامل طول زیاد ژن *PAH* و عدم وجود بودجه کافی جهت بررسی موتاسیونی کل طول ژن بود. لذا در این تحقیق تنها اگزون ۶ و نواحی اینترونی اطراف آن جهت شناسایی جهش‌ها مورد مطالعه قرار گرفت.

با توجه به اینکه طیف جهش‌های ژن *PAH* در بخش‌های مختلف ایران دارای تفاوت‌های قابل‌توجهی می‌باشد. بر همین اساس، با انجام مطالعات جامع در مناطق مختلف ایران، می‌توان جهش‌های خاص هر منطقه را شناسایی کرد و به‌منظور پیشبرد اهداف پیشگیرانه و درمانی آینده از آن‌ها بهره برد. همچنین با در نظر گرفتن اینکه تنها یک اگزون ژن PAH در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است برای بدست آوردن طیف کامل موتاسیون‌های این ژن در بیماران PKU استان گیلان بررسی ۱۲ اگزون دیگر مورد نیاز می‌باشد.

تقدیر و تشکر

این مقاله تحقیقاتی حاصل پایان‌نامه دانشجوی کارشناسی ارشد علوم سلولی و مولکولی با کد ۱۵۹۳۰۵۵۴۹۴۲۰۰۲ از دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن می‌باشد. نویسندگان مقاله از آقای دکتر افشین صفائی و پرسنل محترم بیمارستان ۱۷ شهریور رشت که دست‌اندرکاران این پژوهش را یاری نموده‌اند کمال تشکر و قدردانی را دارند.

References

1. Fazeli Z, Vallian S. Phenylketonuria from genetics to clinics: An Iranian prospect. Iran J Biotech; 2011. 9(3): 163-172 .
2. Bik-Multanowski M, Kaluzny L, Mozrzymas R, Oltarzews M, Starostecka E, Lange A, et al. Molecular genetics of PKU in Poland and potential impact of mutations on BH4 responsiveness. Acta Biochim Pol; 2013. 60(4): 613-6.
3. Biglari A, Saffari F , Rashvand Z, Alizadeh S, Najafipour R, Sahmani M, et al. Mutations of the phenylalanine hydroxylase gene in Iranian patients with phenylketonuria. Springer Plus; 2015. 4(1): 542.
4. Zhou Y, Ma YX, Zhang QB, Gao WH, Liu JP,Yang JP, et al . Mutations of the phenylalanine hydroxylase gene in patients with phenylketonuria in Shanxi, China. Genet Mol Biol; 2012. 35(4): 709-713
5. Silao CLT, Canson DM, Hernandez KN, Chiong MAD, Estrada SC, Padilla CD. Mutations of the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene in Filipino patients with phenylketonuria. Acta Meda Philip; 2009. 43(2): 36-39
6. Bagheri M, Abdi Rad I, Hosseini-jazani N, Zarrin R, Ghazavi A. Association between PAH mutations and VNTR alleles in the West Azerbaijani PKU patients. J Clin Med; 2014. 9(3): 242-247
7. Zare-Karizi S, Hossini –Mazinani SM, Khazaei-koohpar Z, Seifati SM, Shahsavan-behboodi B, Akbari MT, et al. Mutation spectrum of phenylketonuria in Iranian population. Mol Genet Metab; 2011. 102(1): 29-32.
8. Hanely W.Non- pku mild hyperphenylalaninemia (MHP) – the dilemma .Molecular Genetics and Metabolism; 2011.104:23-26.
9. Khemir S, Asmi ME, Sanhaji H, Feki M, Jemaa R, Tebib N, et al. Phenylketonuria is still a major cause of mental retardation in tunisia despite the possibility of treatment. Clin Neurol Neurosurg; 2011. 113:727-730
10. DiLella AG, Kwok SC, ledley FD, Marvit J, Woo SL. Molecular structure and polymorphic map of the human phenylalanine hydroxylase gene. Biochemistry; 1986. 25(4): 743-749.
11. Scriver CR, Waters P J, Sarkissian C, Ryan S, Prevost L, Côté D, et al. PAHdb: a locus-specific knowledgebase. Hum Mutat; 2000. 15,99-104
12. Ajami N, Kazeminezhad SR, Foroughmand AM, Hasanpour M, Aminzadeh MA. A preliminary mutation analysis of phenylketonuria in southwest Iran. Genet Mol Res; 2013. 12(4) 4958-66.
13. Haerian Ardakani H, Khazaei Koohpar Z, Mohammadian S. Mutations Analysis of exon 10 - 11 of phenylalanine Hydroxylase gene in phenylketonuria patients from Golestan province.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-20]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.1.5.5]

Razi J Med Sci; 2018. 25(172):39-46.

14. Moradi K, Alibakhshi R, Ghadiri K, Khatami SR, Galehdari H. Molecular analysis of exons 6 and 7 of phenylalanine hydroxylase gene mutations in Phenylketonuria patients in Western Iran. Ind j Hum Genet; 2012. 18(3): 290

15. Pourvatan N, Khazaei –Koohpar Z. Investigation of Exon 4 mutations in Phenylalanine Hydroxylase gene in Phenylketonuria patients from Guilan province using PCR-Sequencing. Feyz J Kashan Uni Med Sci; 2019. 22(6):595-601.

16. Moradi K, Alibakhshi R, Alimadadi K. The frequency of the most common Mediterranean mutation in phenylketonuria patients in Kermanshah Province. Sci J Kurdistan Uni Med Sci; 2014. 19 (1):58-66

17. Lee DH, Koo SK, Lee SK, Yeon YJ, Oh HJ, Kim SW, et al. The molecular basis of phenylketonuria in Korean. J Hum Genet; 2004. 49: 617-21.

18. Kasnauskiene J, Giannattasio S, Lattanzio P, Cimbalistiene L, Kucinskas V. The molecular basis of phenylketonuria in Lithuania. Hum Mutant; 2003. 21:398-402.

19. Guzzetta V, Bonapace G, Dianzani I, Parenti G, Lecora M, Giannattasio S, et al. phenylketonuria in Italy: Distinct distribution pattern of three mutations of the phenylalanine hydroxylase gene. J Inherit Metab Dis; 1997. 20:619-24.

20. Rivera I, Leandro P, Lichter-Konecki U, Tavares de Almeida I, Lechner MC. Population genetics of hyperphenylalaninemia resulting from phenylalanine hydroxylase deficiency in Portugal. J Med Genet; 1998. 35:301-4.

21. Dahri S, Desviat LR, Perez B, Leal F, Ugarte M, Chabraoui L. Mutation analysis of phenylketonuria patients from Morocco: High prevalence of mutation G352fsdelG and detection of a novel mutation p.K85X. Clin Biochem; 2010. 43:76-81.

22. Effat L, Kuzmin A, Kasem N, Meguid NA, Kotb S, Eisensmith RC, et al. Haplotypes and mutations of the PAH locus in Egyption families with PKU. Eur J Hum Genet; 1999. 7:259-62.

23. Acosta A, Silva W Jr, Carvallo T, Gomes M, Zago M. Mutations of the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene in Brazilian patients with phenylketonuria. Hum Mutant; 2001. 17:122-30.

24. Desviat LR, Perez B, Gutierrez E, Sanchez A, Barrios B, Ugarte M. Molecular basis of phenylketonuria in Cuba. Hum Mutat; 2001. 18(3): 252-252.

25. Song F, Qu YJ, Zhang T, Jin YW, Wang H, Zheng XY. Phenylketonuria mutations in northern China. Mol Genet Metab; 2005. 86: 107-118.

26. Hamzehloei T, Hosseini SA, Vakili R, Mojarad M. Mutation spectrum of the PAH gene in the PKU patients from Khorasan Razavi province of Iran. Gene; 2012. 506(1): 230-232.

27. Alibakhshi R, Moradi K, Mohebbi Z. Mutation analysis of PAH gene in patients with PKU in western Iran and its association with polymorphisms: identification of four novel mutations. Metab Brain Dis; 2014. 29(1): 131-138.

28. Razipour M, Alavinejad E, Sajedi S Z, Talebi S, Entezam M, Mohajer N, et al. Genetic study of the PAH locus in the Iranian population: familial gene mutations and minihaplotypes. Metab Brain Dis; 2017. 32(5): 1685–1691.

29. Shaykholeslam Esfahani M, Vallian S. A comprehensive study of phenylalanine hydroxylase gene mutations in the Iranian phenylketonuria patients. Eur J MedGenet**;** https://doi.org/10.1016/ j.ejmg.2018.10.011

30. Shirzad T, Saeidian A H, Bagherian H, Salehpour S, Setoodeh A, Alaei M, et al. Molecular genetics of a cohort of 635 cases of phenylketonuria in a consanguineous population. J Inherit Metab Dis; 2018 – Springer**,** https://doi.org/10.1007/s10545-018-0228-6**.**

31. Bonyadi M, Omrani O, Moghanjoghi SM, Shiva S. Mutations of the phenylalanine hydroxylase gene in Iranian Azeri Turkish patients with phenylketonuria. Genet Test Mol Bioma; 2010. 14(2): 233-235.

32. Vallian S, Barahimi E, Moeini H. Phenylketonuria in Iranian population: a study in institutions for mentally retarded in Isfahan. Mutat Res/Fund Mol Mech Mut; 2003. 526(1): 45-52.

33. Effat LK, Essawi ML, Abd El Hamid MS, Hawari N, Gad YZ. Screening for six Mediterranean mutations in 90 Egyptian patients with phenylketonuria. Bratisl Lek Listy; 2008. 109(1):17-9.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-20]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.1.5.5]