

ANNA KOWALSKA¹, BOŻENA PIŁACIK²

¹Zakład Genetyki Człowieka PAN,
Strzeszyńska 32, 60-479 Poznań

²Instytut Medycyny Pracy im. prof. dra med. Jerzego Nofera
Teresy 8, 90-950 Łódź

NIEDOBÓR ALFA-1-ANTYTRYPSYNY

ALFA-1-ANTYTRYPSYNA (ALFA-1 — INHIBITOR PROTEAZ
ALFA-1 — ANTYPROTEAZA)

Inhibitory proteaz stanowią po albuminach i immunoglobulinach najliczniejszą frakcję białek funkcjonalnych krwi. Termin SERPINS (ang. serine protease inhibitors) określa rodzinę inhibitorów proteaz serynowych (tj. proteaz zawierających w centrum aktywnym reszty serynowe), które kontrolują szereg bardzo istotnych procesów fizjologicznych w organizmie, związanych między innymi z fibrylizacją, krzepnięciem krwi, aktywacją komplementu, uwalnianiem kinin, procesami zapalnymi i innymi (PATTERSON 1991). Poznane glikoproteiny z rodziny SERPINS wykazują duży stopień podobieństwa, zarówno struktury molekularnej (stosunkowo nieduża masa cząsteczkowa od około 40 do 60 kDa, pojedynczy łańcuch peptydowy, podobna sekwencja aminokwasów tworzących centrum aktywne), jak i mechanizmu działania (tab. 1).

Tabela 1

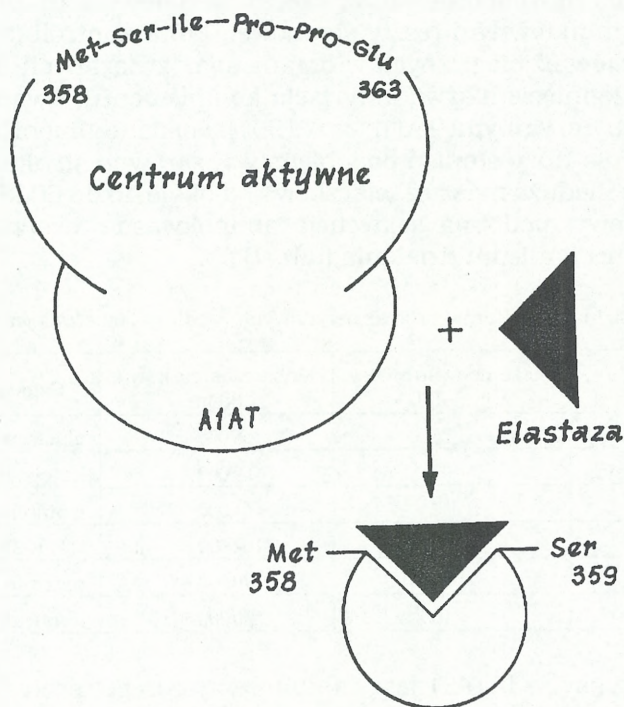
SERPINS — rodzina inhibitorów proteaz serynowych (według CARRELLA i współaut. 1989)

Inhibitor	Stężenie w surowicy ($\mu\text{mol/l}$)	Masa cząsteczkowa (kDa)	Cząsteczka docelowa
α_1 -Antytrypsyna	25	55 000	elastaza
α_1 -Antychymotrypsyna	7	69 000	katepsyna G
Antytrombina	2	61 000	trombina
C1-inhibitor	2	104 000	C1, kallikreina
Antyplazmina	1	70 000	plazmina
PA-inhibitor	10^{-4}	50 000	aktywator plazminogenu

Alfa-1-antytrypsyna (A1AT) jest inhibitorem szeregu proteaz serynowych: przede wszystkim elastazy neutrofilowej, a także trypsyny, chymotrypsyny, plazminy, plazminogenu, katepsyny G. Podstawową funkcją A1AT jest obrona organizmu przed zbyt silnym działaniem elastazy neutrofilowej wydzielanej przez leukocyty i makrofagi. Gen A1AT o długości 12 200 par zasad jest zlokalizowany

na chromosomie 14 w pozycji q31-32.3. (CRYSTAL 1989). Ekspresja genu ma charakter tkankowo-specyficzny. Synteza A1AT zachodzi głównie w wątrobie. Dodatkowym miejscem syntezy są fagocyty jednojądrzaste, monocyty krwi i makrofagi pęcherzyków płuc. Cykl biosyntezy A1AT jest typowy dla glikoprotein sekrecyjnych. W wyniku translacji powstaje prekursor białka o długości 418 aminokwasów, przechodzący dzięki obecności *N*-końcowego peptydu sygnałowego do cystern aparatu Golgiego. Po zakończeniu procesu glikozylacji, odcięciu peptydu sygnałowego i przyjęciu odpowiedniej konformacji, dojrzałe białko jest wydzielane do krwi.

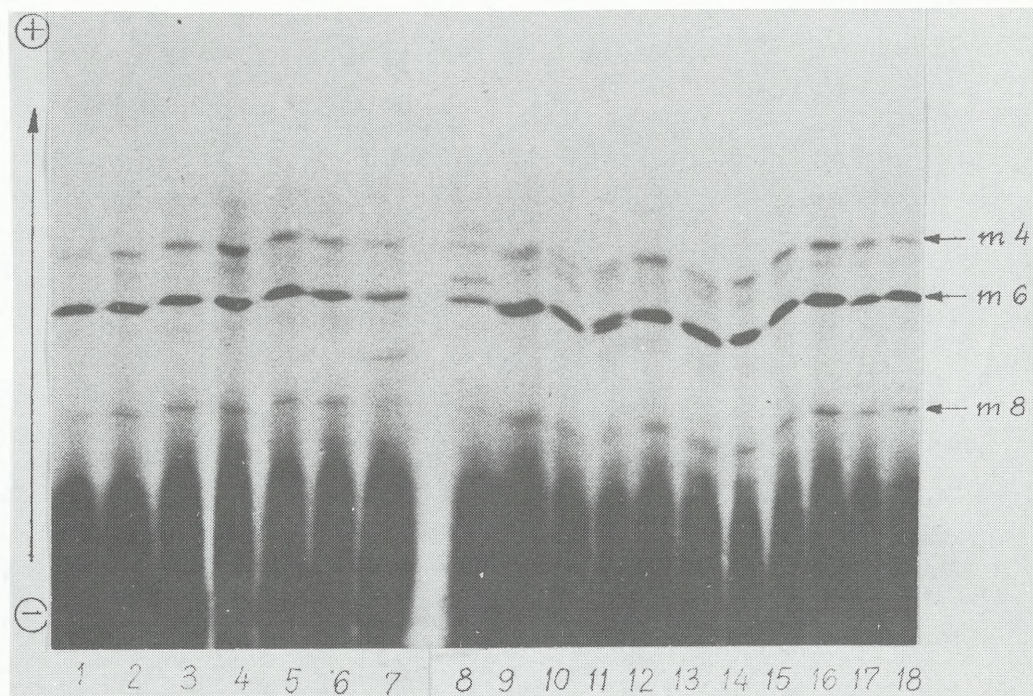
Cząteczka A1AT (55 kDa) składa się z pojedynczego łańcucha peptydowego zawierającego 394 reszty aminokwasowych oraz trzech łańcuchów cukrowcowych o różnym stopniu rozgałęzienia, zbudowanych z reszt *N*-acetyloglukozaminy, mannozy, galaktozy i kwasu sialowego. Badania krystalograficzne wykazały, iż A1AT jest białkiem globularnym o wysoce uporządkowanej strukturze trzeciorzędowej. Centrum aktywne tworzy sześć reszt aminokwasowych zajmujących pozycje od 358 do 363 w łańcuchu peptydowym. Zasadnicze znaczenie dla oddziaływania z elastazą ma metionina i seryna w pozycjach odpowiednio 358 i 359 (ryc. 1). Mechanizm hamowania proteaz polega na ich inaktywacji poprzez tworzenie trwałego, nieodwracalnego kompleksu inhibitor-proteaza, który następnie jest usuwany z krwiobiegu (CARRELL i współaut. 1982).



Ryc. 1. Schemat interakcji pomiędzy elastazą neutrofilową i alfa-1-antytrypsyną (według KALSHEKERA i współaut. 1990).

POLIMORFIZM LOCUS PI W POPULACJI

W populacji występuje wiele odmian fenotypowych A1AT, tak zwanych wariantów, uwarunkowanych allelami locus Pi (protease inhibitor) (KOWALSKA 1993). Dzięki użyciu technik elektroforetycznych, szczególnie izoelektroogniskowania w gradiencie pH od 4 do 6, wykryto dotychczas ponad 75 wariantów A1AT. W populacji dominują (95%) nosiciele prawidłowego wariantu M, który występuje w formie kilku subtypów: M1, M2, M3, zabezpieczających prawidłowy poziom A1AT (ryc. 2). Natomiast pozostałe 5% wariantów A1AT występujących w populacji jest często połączonych z zaniżonym poziomem inhibitora we krwi i, co za tym idzie, ze zwiększoną predyspozycją do rozwoju chorób (KOWALSKA i współaut. 1991, PIŁACIK 1988, TITENKO-HOLLAND i współaut. 1992).

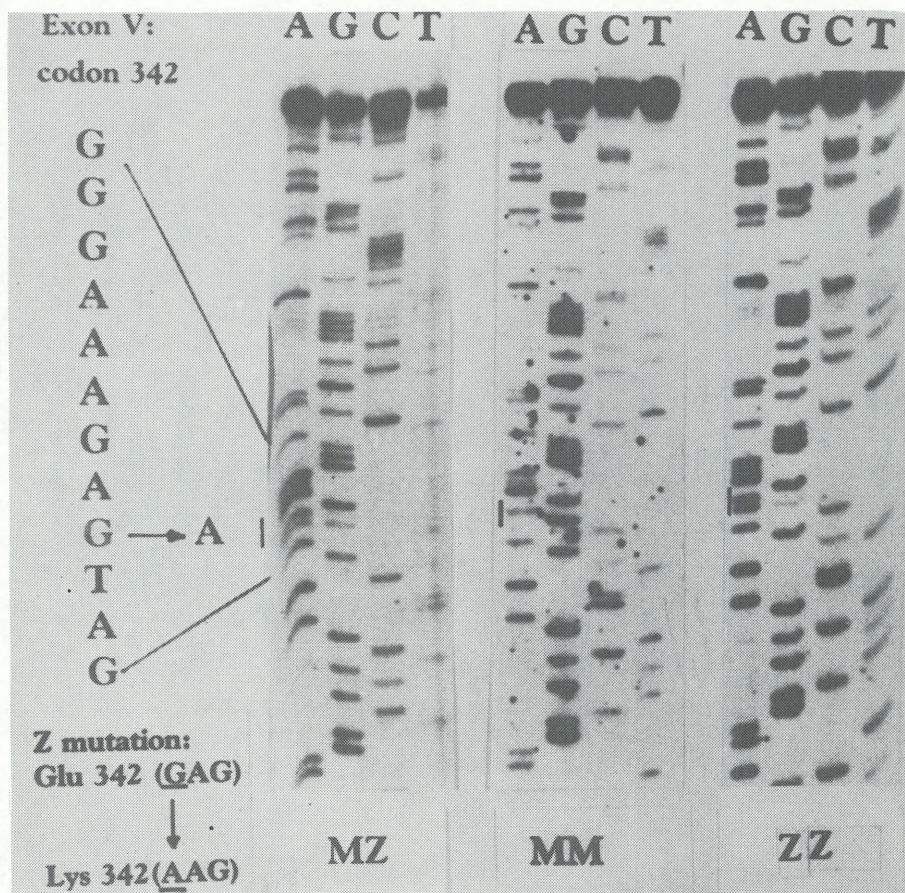


Ryc. 2. Izoelektroogniskowanie białek surowicy krwi w gradiencie pH 4-6. Identyfikacja fenotypów A1AT: 1-3 — M1M1, 4 — M1M3, 5-6 — M1M1, 7 — M1S, 8 — M1F, 9 — M1M3, 10 — M2M3, 11 — M1M2, 12-13 — M1M3, 14-18 — M1M1.

MOLEKULARNE PODŁOŻE NIEDOBORU ALFA-1-ANTYTRYPSYNY

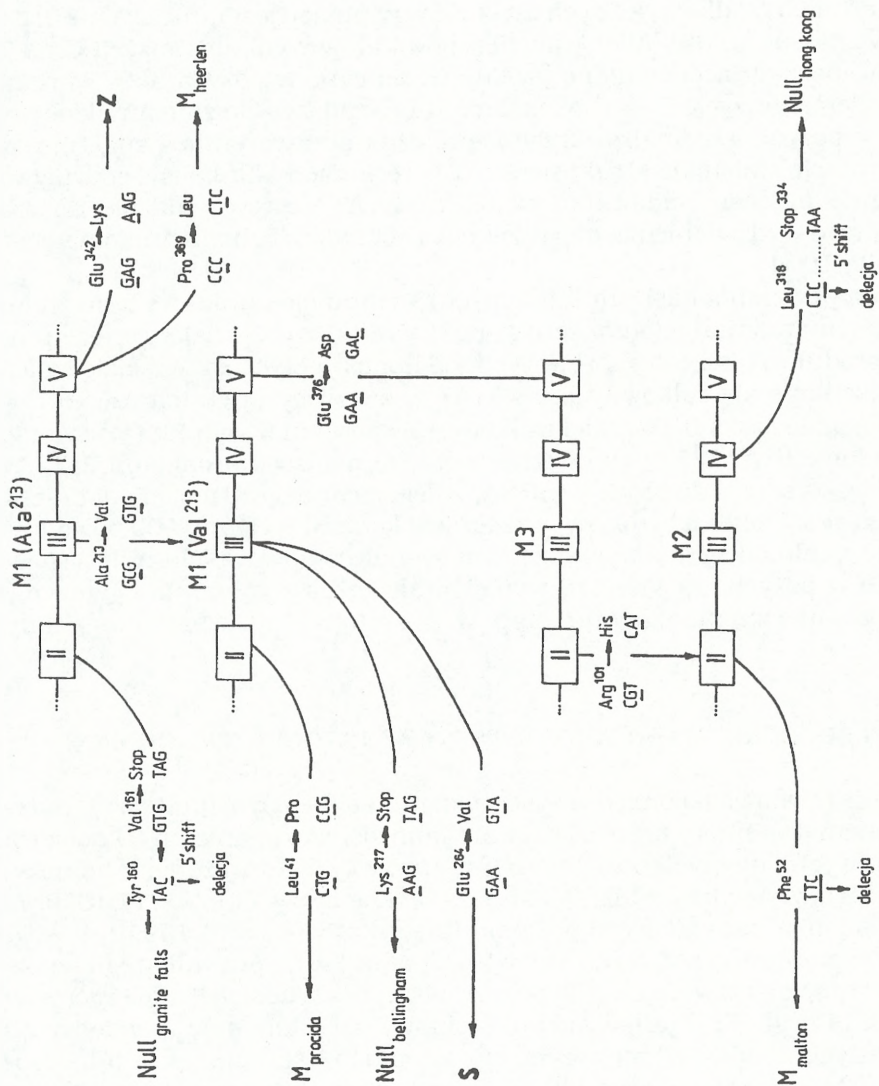
U podstaw niedoboru A1AT leżą allele deficytowe, które nie zapewniają prawidłowego stężenia A1AT oraz allele „null” (nieme) połączone z brakiem A1AT w surowicy.

Do najczęstszych alleli deficytowych należą allele Z i S występujące w populacjach rasy kaukaskiej z częstością od 1 % do 4%. Allel Z powstał w wyniku tranzykcji G → A w eksonie V, dającej w pozycji 342 łańcucha peptydowego lizynę zamiast glutaminy (ryc. 3). Zamiana w sekwencji aminokwasów narusza trzeciorzędową strukturę białka. Wprowadzenie aminokwasu z dodatkową grupą aminową, wskutek zmiany ładunku cząsteczki, powoduje zerwanie mostka elektrostatycznego pomiędzy glutaminą 342 a lizyną 290. W wyniku tych zmian zwolnieniu ulega tempo posttranslacyjnego procesu fałdowania białka, co sprzyja oddziaływaniom pomiędzy resztami hydrofobowymi przylegających do siebie cząsteczek A1AT i powoduje ich agregację w siateczce endoplazmatycznej hepatocytów. Jedynie około 10%–15% zmutowanej formy A1AT jest wydzielane do krwi, gdzie wariant ten wykazuje zmniejszoną aktywność antyproteolityczną. Wskutek zmian konformacyjnych kompleks A1AT-ela-staza jest strukturą niestabilną.



Ryc. 3. Mutacja Z Glu 342 (GAG) → Lys 342 (AAG) w eksonie V genu alfa-1-antytrypsyny.

W deficytowym allelu S transwersja A → T w eksonie III genu prowadzi do zamiany glutaminy na walinę w pozycji 262 (ryc. 4). W następstwie zerwania



Ryc. 4. Mutacje w sekwencjach kodujących warunkujące powstanie alleli deficytowych i niemych genu alfa-1-antytrypsyny (według BRANTLY'EGO i współprac., 1989).

mostka elektrostatycznego pomiędzy glutaminą a lizyną w pozycji 290 zmniejsza się stabilność białka, co powoduje jego rozpad w hepatocytach. Jedynie 40% wariantu S jest wydzielane do krwiobiegu. Mutacja ta nie zmniejsza działania inhibitora. Nie obserwuje się też agregacji cząsteczek w cytoplazmie hepatocytów.

Inne zidentyfikowane allele deficytowe tj: M_{heerlen}, M_{procida}, M_{duarte}, P, Z_{augsburg} należą do alleli rzadkich, których częstość w populacji jest mniejsza niż 0,1% (BRANTLY i współaut. 1988). Allel M_{heerlen} powstał w wyniku tranzykcji C na T w eksonie V, powodującej zamianę proliny na leucynę w pozycji 369. Wariant M_{procida} zawiera tranzycję T → C w eksonie II prowadzącą do zamiany leucyny na prolinę w pozycji 41. Analiza krystalograficzna obu wariantów sugeruje, iż powyższe mutacje zmieniają strukturę A1AT w regionach alfa-helisy, co wpływa na zaburzenie procesu fałdowania cząsteczek A1AT i przyczynia się do ich degradacji przed wydzieleniem z hepatocytów. Do krwi przechodzi znikoma ilość A1AT (poniżej 10%).

Przyczyną powstania alleli „null”(niemych) są mutacje punktowe typu zmiana fazy odczytu oraz mutacje nonsensowne, które uniemożliwiają syntezę prawidłowego produktu białkowego. U wszystkich homozygotycznych nosicieli alleli niemych obserwuje się całkowity brak A1AT w surowicy krwi. Ich częstość w populacji nie przekracza 0,1%. Allel null_{bellingham} powstał w wyniku transwersji A → T w kodonie lizyny 217, wprowadzającej w to miejsce sygnał stop TAG. W następstwie powstają skrócone mRNA, ulegające degradacji. Podobnie w allelu null_{granitefalls} delecja cytozyny w eksonie II kodonu tyrozyny 160 powoduje przesunięcie ramki odczytu z wytworzeniem sygnału stop. W allelu null_{hongkong} w eksonie IV w pozycji leucyny 318 wypadają dwie zasady: tymina i cytozyna, co powoduje utworzenie kodonu stop w pozycji 334 (CRYSTAL i współaut. 1989).

ROLA NIEDOBORU ALFA-1-ANTYTRYPSYNY W PATOGENEZIE CHOROÓB

Zakłócenie równowagi pomiędzy systemem proteolitycznym (proteazy) i antyproteolitycznym (inhibitory proteaz) narusza homeostazę organizmu. U nosicieli alleli deficytowych i niemych poziom A1AT w surowicy jest zaniżony, u homozygot PiZZ i PiSS odpowiednio do 10%–15% i 60%, u heterozygot PiMZ, PiMS, PiSZ do 60%, 80% i 40% prawidłowego poziomu (BRANTLY i współaut. 1991).

Obniżenie poziomu A1AT w surowicy krwi poniżej 40% prawidłowego poziomu predysponuje do rozwoju chorób płuc. U wszystkich nosicieli alleli niemych o fenotypach Pi null, Pi Z null występują objawy rozedmy płuc pomiędzy 30 a 40 rokiem życia. Podwyższone ryzyko chorób płuc występuje także u heterozygot PiMZ, PiMS oraz homozygot PiSS i znacznie wzrasta wraz z ekspozycją na działanie dymu papierosowego oraz szkodliwych czynników środowiska, inaktywujących działanie A1AT.

Zaburzenia glikozylacji A1AT połączone z akumulacją złogów A1AT w hepatocytach leżą u podstaw chorób wątroby, z powodu których umiera w pierwszych latach życia około 3% dzieci o fenotypie PiZZ (POVEY 1990).

NIEDOBÓR A1AT A CHOROBY PŁUC

Korelację pomiędzy obniżonym poziomem α 1-globulin, a rozedmą płuc po raz pierwszy zaobserwowali LAURELL i ERIKSSON w 1963 roku. Badania epidemiologiczne przeprowadzone w wielu krajach Europy i USA wykazały związek pomiędzy niedoborem A1AT a rozwojem przewlekłych obturacyjnych chorób płuc (KLASEN i współaut. 1986). Prowadzone od ponad 20 lat badania doświadczalne dostarczyły dowodów potwierdzających teorię proteazowo-antyproteazową w odniesieniu do patogenyzy rozedmy płuc. Zakłócenie równowagi pomiędzy A1AT a proteazami w obrębie dolnych dróg oddechowych powoduje niszczenie ścianek pęcherzyków płucnych. Wskutek nadmiernej aktywności elastazy uwalnianej z fagocytów i makrofagów pęcherzykowych następuje uszkodzanie włókien elastyny, co z czasem prowadzi do zmniejszenia sprężystości. Teorię proteazowo-antyproteazową potwierdzają:

- 1) dowiedziony związek pomiędzy niedoborowymi fenotypami A1AT a rozwojem rozedmy płuc;
- 2) możliwość wywołania eksperymentalnej rozedmy płuc u zwierząt poprzez podawanie preparatów elastazy i innych elastolitycznych proteaz;
- 3) zwiększenie stężenia fragmentów peptydowych, produktów pochodzących z rozpadłej elastazy, w moczu chorych na rozedmę płuc (JANOFF 1985).

NIEDOBÓR A1AT A CHOROBY WĄTROBY

Korelację pomiędzy niedoborem A1AT a marskością wątroby u dzieci zaobserwowali po raz pierwszy SHARP i współpracownicy w 1969, po czym wielu autorów potwierdziło to spostrzeżenie (PIŁACIK 1991). SVEGER (Szwecja, 1976) wśród 200 000 noworodków stwierdził 125 homozygot PiZZ, 13 z nich wykazywało objawy cholestazy.

W badaniach RUJNER i współpracowników (Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie, 1986) 22% dzieci z noworodkowym zapaleniem wątroby było nosicielami allelu PiZ, w postaci homo- (17,7%) lub heterozygotycznej (4,4%). W badaniach przeprowadzonych przez HODGES'A i współpracowników (1981) wśród dorosłych chorych z przewlekłym zapaleniem oraz marskością wątroby 2,5% było heterozygotami PiMZ. Niedobór A1AT zwiększa ryzyko pierwotnego raka wątroby. W badaniach ERIKSSONA i współpracowników (1986) 17% chorych z powodu wątrobiaka (hepatoma) było homozygotami allelu PiZ. Udział innych deficytowych fenotypów: PiSZ, Pi nullZ w rozwoju chorób wątroby jest znacznie mniejszy. Wśród rzadkich alleli deficytowych A1AT marskość wątroby obserwowano jedynie u nosicieli alleli połączonych z akumulacją zmutowanej A1AT w hepatocytach PiMmalton i PiMduarte.

Patogeneza chorób wątroby, uwarunkowanych niedoborem A1AT, pozostaje dotychczas nie wyjaśniona. Przede wszystkim nie są znane czynniki inicjujące proces chorobowy. Postulowanych jest szereg hipotez. Zgodnie z hipotezą „akumulacji” przyczyną rozwoju marskości wątroby u nosicieli allelu PiZ jest tworzenie się złogów zmutowanej A1AT w cytoplazmie hepatocytów. Tranzycja G $\rightarrow$ A w kodonie 342 powoduje zaburzenie fałdowania białka, co uniemożliwia prawidłowy proces jego glikozylacji i sekrecji. Częsteczki zmutowanej A1AT precypitują

w siateczce endoplazmatycznej komórek wątroby. Mechanizm niszczenia hepatocytów przez zakumulowaną A1AT nie jest znany. Carrell sugeruje możliwość „przełączania” metabolizmu hepatocytów na wewnątrzkomórkową proteolizę. Badania biopunktatów wątroby w mikroskopie elektronowym u chorych ze złogami A1AT wykazały znaczne zmiany w ultrastrukturze komórkowej (m.in.: wzrost liczby peroksysomów, rozciągnięcie reticulum endoplazmatycznego) oraz występowanie dużej liczby martwych komórek. Niezrozumiały pozostaje fakt występowania złogów A1AT tylko u 40% chorych homozygot PiZZ. Brak jest korelacji pomiędzy liczbą i rozmiarami złogów a intensywnością objawów choroby. Według hipotezy „zakłóconej równowagi proteazowej” niedobór w naczyniach krwionośnych otaczających bezpośrednio hepatocyty uniemożliwia ich ochronę przed atakiem proteolitycznym. Nadmierna aktywność proteaz uwalnianych z leukocytów i makrofagów podczas procesów zapalnych powoduje niszczenie matrix komórek wątroby. Obniżony poziom A1AT nie wydaje się być jednak czynnikiem decydującym w rozwoju choroby wątroby. U wszystkich dotąd opisanych w literaturze homozygot alleli niemych, z całkowitym brakiem A1AT występowała jedynie rozedma płuc.

Żadna z dwóch przedstawionych hipotez nie wyjaśnia wszystkich zagadnień związanych z patogenezą chorób wątroby uwarunkowanych niedoborem A1AT. Podwyższone ryzyko chorób wątroby w rodzinach nosicieli allelu PiZ (oszacowane przez różnych autorów od 21% do 78%) oraz duże podobieństwo w intensywności objawów choroby obserwowane u rodzeństwa zdają się wskazywać na występowanie drugorzędowych czynników genetycznych (SCHWARZENBERG i SHARP 1990).

NIEDOBÓR A1AT A CHOROBY SKÓRY

Niedobór A1AT jest jednym z istotnych czynników w patogenezie niektórych chorób skóry o nie wyjaśnionej jeszcze etiologii, na przykład w łuszczycy i zapaleniu tkanki podskórnej (*panniculitis*). *Panniculitis* u nosicieli allelu Z występuje stosunkowo rzadko (dotychczas opisano zaledwie kilkanaście przypadków). U wszystkich chorych rozpoznano wrzodziejącą postać zapalenia skóry, którego bezpośrednią przyczyną był uraz mechaniczny. Rola niedoboru A1AT w rozwoju *panniculitis* nie jest znana. Wydaje się, że głównym czynnikiem odpowiedzialnym za obserwowane zmiany wrzodziejące jest nadmierna aktywność proteaz uwalnianych przez obojętnochłonne granulocyty (BLEUMINK i KLARK-KE 1985).

Wśród chorych na łuszczycę Beckman i współpracownicy obserwowali znacznie wyższą częstość heterozygot MZ (12,5%) w porównaniu z grupą kontrolną (2,1%). Niedobory A1AT opisano także w innych chorobach skóry, takich jak: angioedema, pokrzywka, kontaktowe zapalenie skóry.

NIEDOBÓR A1AT A REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW

Wyniki prac wielu autorów wskazują również na istnienie zależności pomiędzy występowaniem fenotypów związanych z niedoborem inhibitora proteaz w surowicy a reumatoidalnym zapaleniem stawów. Według badań ARNAUDA i współpracowników (1979) około 9% chorych na reumatoidalne zapalenie stawów stanowią nosiciele fenotypu PiMZ.

UDZIAŁ NIEDOBORU A1AT W PATOGENEZIE INNYCH CHOROÓB

Niektóre rzadkie choroby oczu, na przykład siatkówkowe zapalenie naczyń (*retinal vasculitis*) i zapalenie jagodówki (*uveitis anterior*) wydają się występować w powiązaniu z niedoborem A1AT. Wskazują na to obserwacje Brewertona i współpracowników (PIŁACIK 1991), którzy w 80-osobowej grupie chorych z zapaleniem jagodówki stwierdzili wysoki, bo aż 28%, udział fenotypów MZ.

Większość osób z niedoborem A1AT zapada na przewlekłe zapalenia nerek. U niektórych chorych obserwuje się złogi A1AT w kłębkach nerkowych (PIŁACIK 1991).

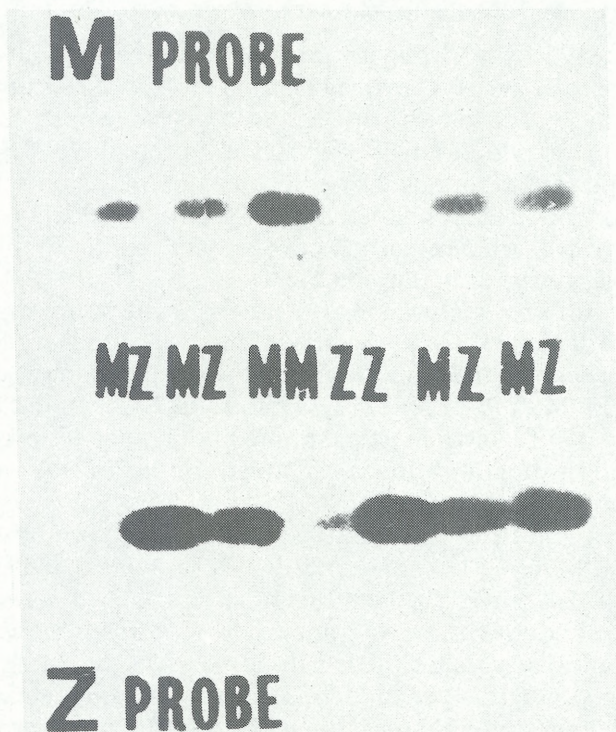
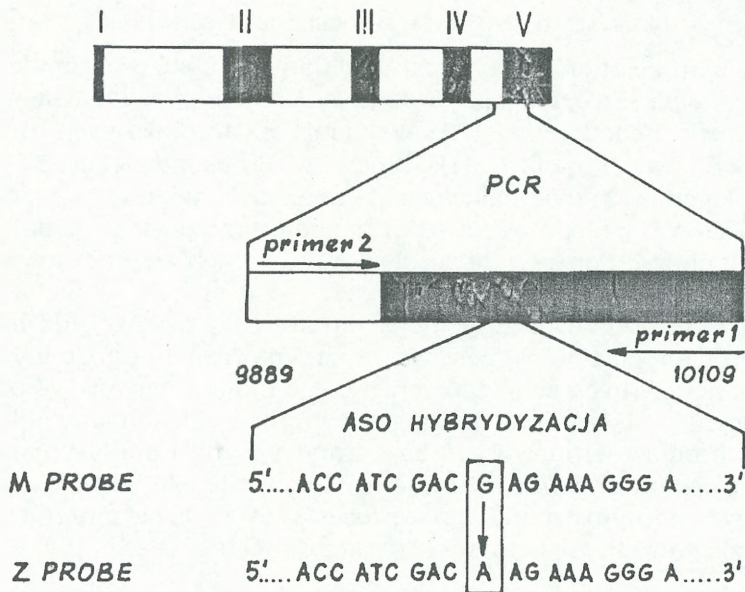
Ostatnio dzięki zastosowaniu metod immunochemicznych do badań skrawków mózgu chorych z otępieniem starczym typu Alzheimer'a, jednym z najczęstszych degeneracyjnych schorzeń centralnego układu nerwowego połączonych z postępującym zanikiem funkcji mózgu, wykryto w złogach amyloidu obecność inhibitorów proteaz serynowych: alfa-1-antytrypsyny i alfa-1-chymotrypsyny. Zakłócenie równowagi pomiędzy systemem proteolitycznym i antyproteolitycznym może być istotnym czynnikiem w procesie starzenia się mózgu i tym samym w patogenezie choroby Alzheimer'a (GOLLIN i współaut. 1992).

DIAGNOSTYKA NIEDOBORU ALFA-1-ANTYTRYPsyny, MOŻLIWOŚCI TERAPII

System diagnostyczny pozwalający na wykrywanie osób obarczonych niedoborem A1AT o podłożu genetycznym polega na trójstopniowym postępowaniu. Pierwszym etapem jest ilościowe oznaczenie A1AT w osoczu krwi metodami immunologicznymi lub pomiarem aktywności antyproteolitycznej surowicy krwi. Drugi etap postępowania diagnostycznego polega na określeniu fenotypu A1AT metodą izoelektroogniskowania białek surowicy krwi w żelach agarozowych lub poliakryloamidowych z gradientem pH od 4 do 6. Trzeci etap obejmuje analizę DNA genu alfa-1-antytrypsyny (PIŁACIK 1991).

W 1983 roku KIDD i współpracownicy przedstawili po raz pierwszy metodę detekcji mutacji Z w genie A1AT z wykorzystaniem 19-nukleotydowych sond do hybrydyzacji z genomowym DNA z limfocytów krwi obwodowej osób o różnych fenotypach A1AT: PiMM, PiMZ, PiZZ. W 1986 roku HEJTMANCIK i współpracownicy oraz Cox i współpracownicy przeprowadzili diagnostykę prenatalną niedoboru A1AT w oparciu o silną korelację pomiędzy allelem PiZ a polimorfizmem długości fragmentów restrykcyjnych (RFLP), występującym w wyniku trawienia DNA endonukleazą Ava II. W 1987 roku Cox i współpracownicy wykorzystali do diagnostyki prenatalnej RFLP sprzężony w około 77% z allelem PiZ, będący wynikiem mutacji Val²¹³ (GTG) Ala²¹³ (GCG) w eksonie III genu A1AT (rys. 4). Tranzycja T → C w kodonie 213 występuje z powodu utraty sekwencji rozpoznawanej przez endonukleazy: MaeIII i BstEII.

Istotny postęp w diagnostyce niedoboru A1AT nastąpił dzięki zastosowaniu reakcji enzymatycznej amplifikacji DNA *in vitro* (PCR: polymerase chain reaction). Metoda PCR opisana przez SAIK'EGO i współpracowników w 1985 roku pozwala uzyskiwać ponad dwieście tysięcy kopii wybranego fragmentu genomu z pominięciem żmudnej procedury tworzenia bibliotek genomowych i klonowania. Efektywność hybrydyzacji sond oligonukleotydowych z produktami PCR jest



Ryc. 5. A. Schemat PCR fragmentu V eksonu genu alfa-1-antytrypsyny zawierającego mutację Z. B. Hybrydyzacja produktów PCR osób o genotypach: PiMM, PiMZ, PiZZ z sondami oligonukleotydowymi komplementarnymi do fragmentu prawidłowego (M probe) i zmutowanego (Z probe) genu *A1AT*.

znacznie wyższa aniżeli z genomowym DNA (rys. 5). Ułatwiona jest analiza RFLP, którą można przeprowadzić metodą rozdziału elektroforetycznego produktów PCR trawionych określoną restryktazą w żelu agarozowym, bez procedury hybrydyzacji z sondami plazmidowymi, stosowanej w tradycyjnym badaniu RFLP według Southerna. Metoda enzymatycznej amplifikacji DNA umożliwia także bezpośrednie sekwencjonowanie DNA uzyskanych produktów PCR (KOWALSKA i współaut. 1991).

Spośród stanów patologicznych, wywołanych niedoborem A1AT, postępowaniem leczniczym mającym na celu przywrócenie prawidłowego poziomu A1AT objęto dotychczas rozedmę płuc (dożylnie podawanie preparatów A1AT uzyskanych z ludzkiego osocza) oraz choroby wątroby (transplantacja wątroby). W toku są poszukiwania nowych rozwiązań, zwłaszcza w zakresie terapii genowej z wykorzystaniem metod biologii molekularnej.

DEFICIENCY OF ALPHA-1-ANTITRYPsin

Summary

Alpha-1-antitrypsin (A1AT), a glycoprotein of relative molecular mass 55 kDa, is a member of the superfamily of serine proteinase inhibitors, the serpins. Its major physiological substrate is elastase, particularly in the lower respiratory tract. A1AT gene (Pi locus), located on chromosome 14 at 14q32.1, is tissue-specific, expressed in hepatocytes and macrophages. A1AT shows considerable genetic variability, having more than 75 variants, the majority of which correspond to, quantitatively and qualitatively, normal A1AT. PiZ allele is the most common deficiency variant. In PiZZ homozygotes A1AT concentration corresponds to only 10–15% of normal values. The deficiency of A1AT results in a protease/protease inhibitor imbalance predisposing to a development of many diseases: lung emphysema, liver cirrhosis, psoriasis, rheumatoid arthritis.

LITERATURA

- ARNAUD P., GALBRAITH R. M., FAULK W. P. i inni, 1979. *Alpha-1-antitrypsin in adult rheumatoid arthritis*. Lancet, 1, 1236–7.
- BECKMAN G., BECKMAN L., LIDEN S., 1980. *Association between psoriasis and the α_1 -antitrypsin deficiency gene* Z. Acta Derm. Venerol (Stockh), 60, 163–164.
- BLEUMINK E., KLOKKE A. H., 1985. *Relationship between Weber-Christian Panniculitis and the ZZ phenotype of alpha-1-antitrypsin*. Arch. Dermatol. Res., 277, 328–329.
- BRANTLY M., NUKIWA T., CRYSTAL R. G., 1988. *Molecular basis of alpha-1-antitrypsin deficiency*. Amer. J. Med., 84, supp. 6A, 13–31.
- BRANTLY M., WITTES J. T., VOGELMEIER C. F. i inni, 1991. *Use of a highly purified α_1 antitrypsin standard to establish ranges of the common normal and deficient α_1 -antitrypsin phenotypes*. Chest, 100, 703–708.
- CARRELL R. W., AULAK K. S., OWEN M. C., 1989. *The Molecular Pathology of the serpins*. Mol. Biol. Med., 6, 35–42.
- CARRELL R. W., JEPPESSON J. O., LAURELL C. B. i inni, 1982. *Structure and variation of human α_1 -antitrypsin*. Nature, 298, 329–334.
- COX D. W., BILLINGSLEY G. D., 1986. *Restriction enzyme Mae III for prenatal diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency*. Lancet ii, 741–742.
- COX D. W., MANSFIELD T., 1987. *Prenatal diagnosis of α_1 -antitrypsin deficiency and estimates of fetal risk for disease*. J. Med. Genet., 24, 52–59.
- CRYSTAL R. G., 1989. *The α_1 -antitrypsin gene and its deficiency states*. Trends in Genetics, 5, 411–417.
- CRYSTAL R. G., BRANTLY M. L., HUBBARD R. C. i inni, 1989. *The alpha-1-antitrypsin gene and its mutations. Clinical consequences and strategies for therapy*. Chest, 95, 196–208.

- ERIKSSON S., CARLSON J., VELEZ R. i inni, 1986. Risk of cirrhosis and primary liver cancer in α -1-antitrypsin deficiency. *New Eng. J. of Med.*, 314, 736-739.
- GOLLIN P. A., KALARIA R. N., EIKELENBOOM P. i inni, 1992. α -1-antitrypsin and α -1-antichymotrypsin are in the lesions of Alzheimer's disease. *NeuroReport*, 3, 201-203.
- HEJTMANCIK J. F., WARD P. A., MANSFIELD T. i inni, 1986. Prenatal diagnosis of α -1-antitrypsin deficiency by restriction fragment length polymorphism, and comparison with oligonucleotide probe analysis. *Lancet* ii, 767-770.
- HODGES J. R., MILLWARD-SADLER G. H., BARBATSIS C. i inni, 1981. Heterozygous MZ α -1-antitrypsin deficiency in adults with chronic active hepatitis and cryptogenic cirrhosis. *New Eng. J. of Med.*, 304, 557-560.
- JANOFF A., 1985. Elastases and emphysema. Current assessment of the protease-antiprotease hypothesis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 132, 417-433.
- KALSHEKER N., MORGAN K., 1990. The α -1-antitrypsin and chronic lung disease. *Thorax*, 45, 759-764.
- KIDD V. J., WALLANCE R. B., IKUTATA K., i inni, 1983. α -1-antitrypsin deficiency detection by direct analysis of the mutation in the gene. *Nature*, 304, 230-234.
- KLASEN E. C., BIEMOND I., LAROS C. D., 1986. α -1-antitrypsin deficiency and the flaccid lung syndrome. The heterozygote controversy. *Clin. Genet.*, 29, 211-215.
- KOWALSKA A., 1993. Polimorfizm genu α -1-antytrypsyny (locus *Pt-1* inhibitora proteaz). *Postępy Biochemii*, 39, 236-242.
- KOWALSKA A., TITENKO N. V., RUJNER J., 1991. Genetic polymorphism of α -1-antitrypsin (*Pt* locus) in Polish population determined by isoelectric focusing. *Bull. Pol. Acad. Sc., Biol. Sciences*, 39, 247-250.
- KOWALSKA A., SCHWARTZMAN A. L., RUJNER J. i inni, 1991. In vitro amplification of α -1-antitrypsin gene for detection of Z mutation. *Bull. Pol. Acad. Sc., Biol. Sciences*, 39, 251-256.
- LAURELL C. B., ERIKSSON S., 1963. The electrophoretic α -1-globulin pattern of serum in α -1 antitrypsin deficiency. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 15, 132-140.
- PATTERSON S. D., 1991. Mammalian α -1-antitrypsins: comparative biochemistry and genetics of the major plasma serpin. *Comp. Biochem. Physiol.*, 100B 439-454.
- PIŁACIK B., 1988. Rzadkie fenotypy α -1-antytrypsyny w populacji polskiej i problemy związane z ich wykrywaniem. *Pol. Tyg. Lek.*, XLIII, 814-817.
- PIŁACIK B., 1991. α -1-antytrypsyna i jej rola w patologii. Instytut Medycyny Pracy, Łódź.
- POVEY S., 1990. Genetics of α -1-antitrypsin deficiency in relation to neonatal liver disease. *Mol. Biol. Med.*, 7, 161-172.
- RUJNER J., ROSIKIEWICZ E., MIKULSKA B. i inni, 1986. α -1-antytrypsyna w surowicy u dzieci z przewlekłymi chorobami wątroby. *Ped. Pol.*, LXI, 698-701.
- RUJNER J., 1986. α -1-globulina jako próba przesiewowa do wrodzonego niedoboru α -1-antytrypsyny. *Pol. Tyg. Lek.*, XLIII, 811-813.
- SAIKI R. K., SCHARF S., FALOONA i inni, 1985. Enzymatic amplification of genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science*, 230, 1350-1354.
- SCHWARZENBERG S. J., SHARP H. L., 1990. Pathogenesis of α -1-antitrypsin deficiency-associated liver disease. *J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 10, 5-12.
- SHARP H. L., BRIDGES R. A., KRIVIT W. i inni, 1969. Cirrhosis associated with α -1-antitrypsin deficiency: A previously unrecognized inherited disorder. *J. Lab. Clin. Med.*, 73, 934-939.
- SVEGER T., 1976. Liver disease in α -1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200 000 infants. *New J. of Med.*, 294, 24, 1316-1321.
- TITENKO-HOLLAND N. V., KOWALSKA A., 1992. α -1-antitrypsin (*Pt*) subtypes in Russians and Poles. *Hum. Hered.*, 42, 384-386.