تعیین انواع هاپتوگلوبین در استان ساحلی (بندرعباس)

دکتر داریوش فرهود *
دکتر پریوش امیرشاهی *
دکتر شعاع‌الدین هدایت *

خلاصه:

گسترش انواع هاپتوگلوبین در بین ایرانیهای مقیم بندرعباس (۱۲۴۶ نمونه) گزارش شده است. فراوانی ژن HP^1 از گزارشهائی که در مورد جمعیت‌های مختلف ایران تابحال ارائه شده جمع آوری گردیده است. مقایسهٔ گسترش HP^1 این گزارش نشان میدهدکه فراوانی ژن HP^1 در این بررسی معادل ۰/۲۶۶ میباشد که مشابه دیگر جمعیت‌های ایران است.

مقدمه:

جمعیت‌های مختلف انسانی فراوانیهای متفاوتی را برای اکثر گروههای خونی، پروتئینهای سرم، آنزیمهای گلبول قرمز و همچنین دیگر شاخص‌های ژنتیکی سرولژیک و مرفولژیک نشان میدهند.

ازطریق الکتروفورز سرم انسانی نشان داده شد که هاپتوگلوبین در انسان دارای سه نقش مختلف می‌باشد (۱) (شکل شماره ۱).

مطالعات انجام شده بر روی خانواده‌ها نشان داد که انواع هاپتوگلوبین در بین گروههای مختلف انسانی بوسیله دوآلل HP^1, HP^2 بطور اتوزومال کودومینانت کنترل میشوند (۲).

تا بحال اطلاعات وسیعی در بارهٔ توزیع جغرافیائی فنوتایپ‌های هاپتوگلوبین در جمعیت‌های مختلف دنیا، مجموعاً بالغ بر چند صد نمونه برداری جمع آوری گردیده‌که

* ــ دانشگاه تهران، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، گروه اکولژی انسانی.

این بررسیها تفاوتهائی را از نظر فراوانی ژن HP^1 در نزد سفید پوستان، سیاه پوستان و زردپوستان نشان داده است.

اطلاعات موجود در مورد توزیع سیستم‌های پلی‌مرفیک شاخص‌های ژنتیکی در مورد جمعیت‌های ساکن ایران تقریباً محدود میباشد.

بررسی حاضر برای توسعه بخشیدن به آگاهی در مورد توزیع انواع هاپتوگلوبین‌در ایران و کمک به ارائه تصویر روشن‌تر و بهتر پلی‌مرفیسم ژنتیکی در ایران انجام گردیده است.

ساختمان‌ملکولی هاپتوگلوبین: هاپتوگلوبین یک α^2 گلیکوپروتئین می‌باشد، تجزیه شیمیائی آن، درحدود ۲۰ درصد کربوهیدرات و ۸۰ درصد پپتیدنشان میدهد (۳) هاپتوگلوبین‌دارای دو نوع‌ملکولی ۱ و ۲ است. این هتروژنی وقتی مورد تأیید قرارگرفت که سه نوع فنوتایپ هاپتوگلوبین که بوسیلهٔ الکتروفورز در محیط استارچ ژل تعیین شده بودند، تعریف‌شد (۱). بعداً نشان داده شد که توارث انواع هاپتوگلوبین‌بوسیلهٔ دوآلل HP^1, HP^2 کنترل‌میشود (۲) وفنوتایپ‌های‌حاصله HP_{2-1} , HP_{1-1} , HP_{2-2} نامیده شدند. هاپتوگلوبین‌ازدونوع‌زنجیرپلی‌پپتیدبنامهای α, β تشکیل‌شده وتغییرات‌در زنجیرهٔ α باعث بوجود آمدن سه نوع مختلف الکتروفورتیک آن شده است.

بنابراین HP_{2-2} شامل زنجیره‌های $hp\alpha^2$, HP_{1-1} شامل زنجیره‌های $hp\alpha^1$, HP_{2-1} شامل هردونوع زنجیرهٔ $hp\alpha^1$, $hp\alpha^2$ میباشد ولی در عین حال بنظر میرسد که هرسه نوع هاپتوگلوبین شامل زنجیره‌های hp^β باشند.

در گلیکوپپتیدهای زنجیره‌های α, β ترکیب کربوهیدراتها خیلی شبیه یکدیگر می‌باشند. (۴و۵).

دونوع‌مختلف زنجیرهٔ $hp\alpha^1$ وجود دارد: یکی $hp\alpha^1$ که دارای حرکت الکترفورتیک سریعتری می‌باشد و بنام $hp\alpha^{1F}$ و دیگری که آهسته‌تر حرکت می‌کند و $hp\alpha^{1S}$ نامیده میشود. این مسئله باعث تقسیم مجدد HP_{2-1} به دو نوع فرعی (Subtype) HP_{2-1F}, HP_{2-1S} وهمینطورتقسیم HP_{1-1} به سه‌نوع‌فرعی HP_{1S-1S}, $HP_{1F.1S}$ HP_{1F-1F} میگردد (۶ و ۷).

$hp\alpha^{1S}$, $hp\alpha^{1F}$ بصورت‌زنجیری‌شامل ۸۳ آمینواسید می‌باشند وفرق‌این‌دوپلی‌پپتید فقط در جایگزینی یک‌آمینواسید می‌باشد بدین معنی‌که لیزین (Lysin) در $hp\alpha^{1F}$ بجای اسید گلوتامیک (glutamic acid) در $hp\alpha^{1S}$ درموضعیت ۵۴ قرارگرفته‌است (۸).

زنجیرهٔ α^2 شامل ۱۴۲ آمینواسید میباشد. (۹)

زنجیرهٔ β در هاپتوگلوبین مورد تجزیهٔ ساختمانی کامل قرار نگرفته است. اگرچه شکل‌های پپتیدوتمام محتوای اسید آمینهٔ زنجیرهٔ β در سه نوع هاپتوگلوبین باهم مشابه می‌باشد ولی باوجود این کاملا یکسان نیستند (۱۰).

عمل بیولژیکی :

هاپتوگلوبین با هموگلوبین پیوند میشود وبصورت یک سیستم ترانسپورت برای هموگلوبین عمل میکند. همچنین بصورت یک سیستم دفاعی در برابر از دست دادن آهن پس از همولیز عمل می‌نماید (۱۱و۱۲و۱۳و۱۴و۱۵).

هاپتوگلوبین با هموگلوبین ایجاد یک کمپلکس HP-Hb می‌نماید که باعث حفظ فعالیت پراکسید از هموگلوبین میشود. طول عمر متوسط یک گلبول قرمز در حدود ۱۰۰ روز است و بعبارت دیگر روزانه یک درصد مجموع گلبولهای قرمز خون انسان از بین میروند.

از سوی دیگر بدن محتاج به نگهداری آهن هموگلوبین می‌باشد. همچنین در ساختمان بسیاری از آنزیمها آهن وجود دارد. کمپلکس $Hp-H_b$ از جریان خون به طرف مغز استخوان که مرکز تولید گلبولهای قرمز می‌باشد حرکت می‌کند و پس از اینکه هموگلوبین بوسیله هاپتوگلوبین به مغز استخوان انتقال یافت، هاپتوگلوبین از بین میرود.

اگر بدلیلی غیرطبیعی تخریب گلبولهای قرمز افزایش یابد یعنی همولیز ایجاد شود امکان دارد که مقدار هاپتوگلوبین برای پیوند با کلیهٔ هموگلوبین آزاد شده در جریان خون کافی نباشد و در نتیجه قسمتی از هموگلوبین از طریق کلیه همراه با ادرار دفع شود و ایجاد هماتوری نماید.

از آنجائیکه هاپتوگلوبین پس از حمل هموگلوبین به مغز استخوان از بین میرود، مقادیر پائین هاپتوگلوبین میتوانند نشانه‌ای از کاتابولیسم (فرسایش) زیاد گلبولهای قرمز باشند، به همین دلیل در بیماریهای همولی تیک مقدار هاپتوگلوبین موجود درسرم بسیار کم و حتی اغلب برابر با صفر میگردد، بررسی وسیعی در مورد بیماران مبتلا به فاویسم (در مرحله هماتوری) درایران این مطلب را کاملا تأیید نموده‌است (۱۶).

واریانت‌ها :

انواع کمیاب ونادر هاپتوگلوبین رامیتوان به‌دو دسته واریانت‌های کمّی و واریانت‌های کیفی تقسیم نمود :

الف ــ واریانت‌های کمّی ــ اگر انواع هاپتوگلوبین تفاوتی نسبت به مقدار انواع HP_{2-1}, HP_{2-2} نشان دهند آنها را واریانت‌های کمّی می‌نامند.

این واریانت‌ها تا حدود زیادی به تغییراتی در فنوتایپ HP_{2-1} بستگی دارند HP_{2-1} (mod) یا HP_2-1M ازجملهٔ این واریانت‌هاست که در اینجا تغییرات به‌یک

آلل HP^{2M} مربوط میشود. (۱۷و۱۸).

مطالعات نشان داده است که HP^{2M} شامل چند آلل مختلف است که فقط از لحاظ مقدار پپتیدها با یکدیگر متفاوت‌هستند و باین جهت HP_{2-1M} را به چهار گروه تقسیم کرده‌اند که عبارتند از : d.c.b و e و این تقسیم بندی براساس میزان تراکم نسبی باندهای سریعتر در حرکت الکتروفورزی است.

دیگر از واریانت‌های کمّی HP_{2-1} هاپتوگلوبین Calberg یا HPCa می‌باشد که شبیه مخلوطی از HP_{2-2} و HP_{2-1} است (۱۹). دو واریانت کمّی دیگر Hp_{2-1} Trans و (Haw) HP_{2-1} میباشندکه‌نوع‌اول بصورت مخلوطی از HP_{2-1} و HP_{2-1M} و نوع دوم‌شبیه مخلوطی از HP_{2-1} و HP_{1-1} بنظر میرسد (۲۰).

ب ــ واریانت‌های‌کیفی : درصورتیکه تغییر واقعی در حرکت الکتروفورزی که مربوط به تغییراتی در ساختمان و وزن ملکولی آن میشود وجود داشته باشد و اریانت‌های کیفی ایجاد میگردند.

۱ ــ واریانت‌های زنجیرهٔ α : این واریانت‌ها شامل ترکیبات بسیار کمیابی هستند که‌درفنوتایپ‌های‌معمولی دیده‌نمی‌شوند. مشهورترین‌آنهاهاپتوگلوبین جانسون HP_{1-J} است. (۹ و ۲۱).

انواع هاپتوگلوبین Ba مانند HP_{1-B} و HP_{2-B} از ترکیب آلل HP^{B} به‌ترتیب باژنهای HP^{1} , HP^{2} حاصل میگردند (۲۲).

در HP2-1D حرکت‌الکتروفورزی‌نواریاخط یا باندیکاز HP^{1F} سریعترمیباشد (۲۳).

۲ ــ واریانت‌های زنجیرهٔ β : دوفنوتایپ HP1-1Mb , HP2-1Mb Marburg در نتیجه یک موتاسیون در زنجیرهٔ β ایجاد شده‌اند (۲۴و۲۵) (شکل شماره۲).

فنوتایپ دیگر HP2-1 Bellevue می‌باشد که آنهم در اثر تغییر ساختمانی زنجیرهٔ β حاصل شده است.

چند فنوتایپ نادر دیگر زنجیره β عبارتند از HP2-p, HP1-p, Hp2-L HP2-H . دو فنوتایپ اول شبیه به HP1-1 و HP2-1 ولی دارای حرکت الکتروفورزی سریعتر میباشند.

دو نوع بعدی خیلی شبیه HP2-1 , HP2-2 هستند ولی در هر تایپ یک نوار اختصاصی اضافی وجود دارد.

HP2-L ظاهرا با HP2-2 مشابه است ولی باندهای آن پهن‌تر و حرکت الکتروفورزی آن سریعتر است (۲۷و۲۸).

«نمونه برداری و روش کار »:

جمعاً تعداد ۱۲۴۶ نمونه خون تهیه‌شده از اهالی مقیم بندرعباس جمع آوری گردیده و بلافاصله سرم خون از گلبولها جدا شد و تا هنگام استفاده برای انجام الکتروفورز در سرمای ۲۰ ــ درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری گردید.

افراد مورد نمونه‌برداری ایرانی، مسلمان، سالم و غیرخویشاوند بوده‌اند، الکتروفورز درمحیط استارچ ژل با بکار بردن سیستم با فرپولیک (۲۹) در PH=۸/۶ انجام گردید. فنوتایپ‌های مختلف هاپتوگلوبین با رنگ آمیزی بنزیدین تعیین شده (شکل شمارهٔ ۳). مواردبانتیجهٔ مشکوک، تا اخذ نتیجه قطعی و واضح بدفعات مورد آزمایش قرار گرفتند.

نتایج:

توزیع انواع HP و فراوانی ژنهای مربوط به آن در افراد مورد نمونه بـرداری در تابلوی شماره ۱ نشان داده شده است.

فراوانیهای ژن ازطریق روش شمارش ژن محاسبه‌گردید. بین ارزش‌های بدست آمده و ارزش‌های منتظره موازنه Hardy-Weinberg برقرار نمیباشد.

از قرار معلوم ایزولاسیون و یا محدودیت موجود در جمعیت جنوب ایران، چـــه بعلت جغرافیائی ویااجتماعی ــ اقتصادی وچه‌بجهت فرهنگی سنّتی، باعث ازدواجهای خانوادگی و فراوانی نسبی هموسیگوتی و بهمان نسبت کاهش هتروسیگوتی (جدول‌شماره ۱) در این جمعیت شده است. در هر حال کاسته شدن درجه پان‌میکسی Panmixie در این جمعیت، هیچگونه تأثیری در فراوانی ژنها ندارد.

هیچکدام از واریانت‌های نادر هاپتوگلوبین دراین بررسی مشاهده نگردید.

درکل تعداد مورد آزمایش، جمعاً ۲۲ نمونه (۱/۷۶%) باوجود تکرار و تجدید آزمایش، بدون‌جواب و غیرقابل تشخیص یعنی HP^{o} بوده است که قبل از محاسبهٔ درصدوفراوانی ژن HP^{1} از کل تعداد نمونه‌برداری کسر گردیده است.

بحث:

نمونه‌برداریها و بررسیهائی‌که تاکنون بر روی جمعیت‌های گوناگون ساکن ایران‌اعم از گروههای نژادی و یا اقلیت‌های مذهبی و یا بخش‌ها و نقاط مختلف جغرافیائی ایران انجام و گرد آوری شده (۳۰) هنوز تصویر قابل تفسیری از گسترش جغرافیائی و همچنین روند تغییرات فراوانی ژن HP^{1} را نشان نمی‌دهند.

یک مقایسه کلی چنین نشان میدهد که در بین اقلیت‌های مذهبی ایـران کمترین فراوانی ژن HP^{1} در بین زرتشتیان ایران برابر ۰/۱۹۰ و بیشترین آن در بین ارامنه‌برابر با ۰/۳۴۴ می‌باشد.

فراوانی ژن HP^1 در نزد یهودیان ایرانی در سه نمونه برداری ، بترتیب ارقام ۰/۲۹۰ ، ۰/۳۰۰ ، ۰/۳۲۰ را نشان میدهند که در مقایسه با دیگر یهودیان خاورمیانه که فراوانی ژن HP^1 در آنها بین ۰/۲۱۰ و ۰/۳۴۰ می‌باشد بیشتر درحدود حداکثر فراوانی را نشان میدهند .

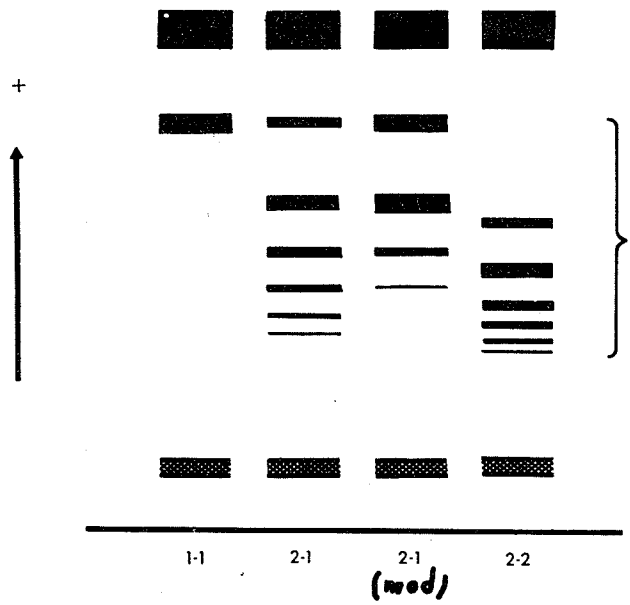
درمسلمانان ایرانی فراوانی ژن HP^1 بین ۰/۲۱۴ تا ۰/۳۵۴ می‌باشد و نمونه‌برداری موضوع این گزارش از بندرعباس با فراوانی HP^1 برابر با ۰/۲۶۶ در داخل محدوده ارقام ارائه شده قرار گرفته است .

بطورکلی همانطور که در ابتدا ذکر شد هنوز امکان ارائه یک تحلیل از علل ونحوهٔ پراکندگی ژن HP^1 در ایران میسر نیست ولی با نمونه برداریها و بررسیهائی که در واحد ژنتیک انسانی و انسان شناسی دانشکده بهداشت در حال انجام است امید بر این است که بتوان در آیندهٔ قابل پیش بینی پاسخی برای این سئوال ارائه نمود .

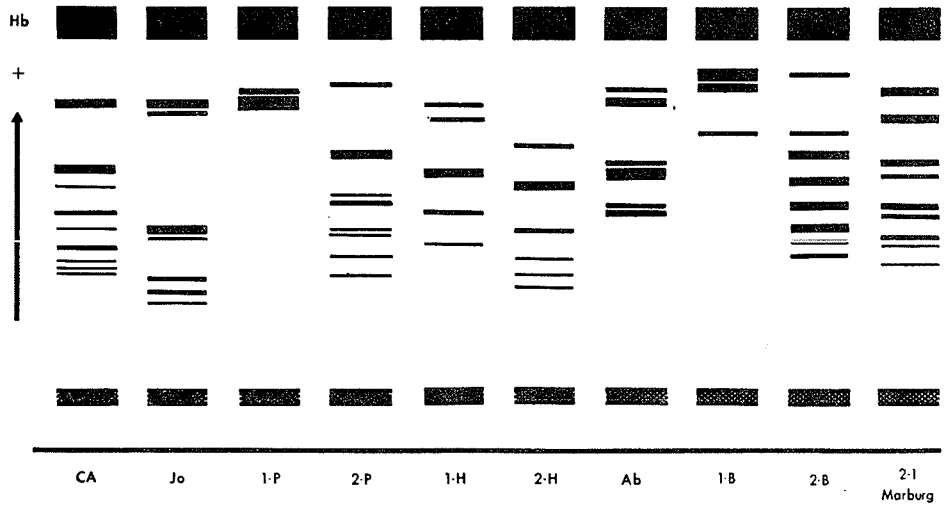
برابر با بررسی و جمع آوری انجام شده در مورد گسترش ژن HP^1 در خاورمیانه ، در مقایسه با شرق و غرب این منطقه ، چنین نتیجه‌گیری شده که فراوانی ژن HP^1 از اروپا به‌طرف هندوستان مرتباً کاهش می‌یابد وجمعیت‌های ساکن خاور میانه از جمله ایران درست حدفاصل بیشترین و کمترین مقدار از اروپا به هندوستان قرار گرفته است (۳۰) .

درمورد فراوانی گروههای فرعی هاپتوگلوبین یعنی $HP^{1S,F}$ در ایران جز یک بررسی با نتیجهٔ HP^{1F} = ۰/۱۱ ، نمونهٔ دیگری جهت مقایسه در دست نمی‌باشد (۳۱) . توضیح اینکه بیشترین فراوانی HP^{1F} در نمونه برداری از چکسلواکی برابر با ۰/۳۱ و کمترین آن در در نروژ برابر با ۰/۰۹ و همچنین کمترین فراوانی در گروههای مختلف نژاد سفید را هندوستان با ۰/۰۵ نشان میدهد .

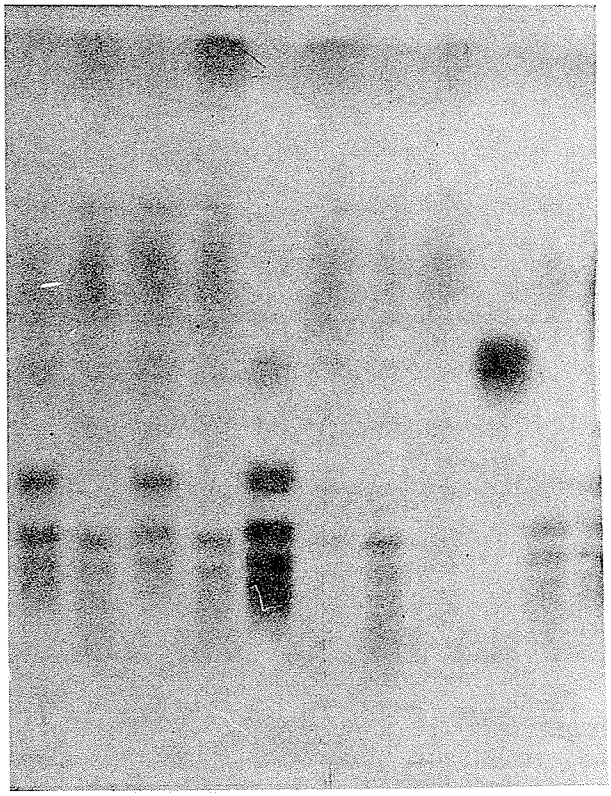
درگروههای مختلف نژاد زرد اعم از ساکنان آسیا و یا آمریکا (سرخ پوستان) فراوانی ژن HP^{1F} بسیار کم و حتی اکثراً برابر با صفر می‌باشد .



شکل شماره ۱ : فنوتایپ‌های‌شایع هاپتوگلوبین ،الکتروفورزکمپلکسHp-Hbبرروی‌استارچ در PH =۸/۶



شکل شماره ۲ : ۱۰ فنوتایپ‌نادرهاپتوگلوبین . الکتروفورزکمپلکسHp-Hbبرروی‌استارچ در PH =۸/۶



شکل شماره۳ : فنوتایپ‌های‌مختلف هاپتوگلوبین . بترتیب از راست به چپ فنوتایپ‌های ۲ــ۲ ، ۱ــ۱ ، ۲ــ۲ضعیف ، ۲ــ۲ ، ۲ــ۲ضعیف ، ۱ــ۲ ، ۲ــ۲ ، ۱ــ۲ ، ۲ــ۲ ، ۱ــ۲ دیده میشوند .
الکتروفورزکمپلکسHp-Hbبرروی‌استارچ ودر۸/۶= PHانجام وبابنزیدین رنگ آمیزی گردیده است .

جدول شماره۱ : فراوانی انواع هاپتوگلوبین دراستان ساحلی (بندرعباس)

فنوتایپ	تعداد مشاهده شده درصد مشاهده شده*	تعداد مورد انتظار	X^2
۱–۱	۱۰۵ (۸/۵۸)	۸۶/۶۱	۳/۹۰۴۷
۲–۱	۴۴۱ (۳۶/۰۳)	۸۶/۹۶	۲/۸۵۸۰
۲–۲	۶۷۸ (۵۵/۳۹)	۶۵۹/۴۴	۰/۵۲۲۳
جمع	۱۲۲۴	۱۲۲۴/۰۱	۷/۲۸۵۰
	فراوانی ژن* :	Hp^1 = ۰/۲۲۶ Hp^2 = ۰/۷۳۴	

* – در صد و فراوانی ژن، پس از کنار گذاشتن تعداد ۲۲ نمونه غیر قابل تعیین HP^0 انجام شده است.

$X^2 - 2d.f. = 7.285$

ارزش‌های منتظره و ارزش‌های بدست آمده دارای فرق معنی دار بوده و موازنه H.W برقرار نیست. (حداقل احتمال قابل قبول ۰/۰۵ محاسبه میشود.)

جدول شماره ۲ : گسترش فراوانی ژنHP در نمونه برداریهای مختلف از ایران گرد آوری از فرهود (۳۰)

نمونه برداری	تعداد نمونه	فراوانی‌ژن HP	نویسندگان
ایرانیان (همین‌بررسی)	۱۲۴۶	۰/۲۶۶	Present Study
ایرانیان	۶۲۷	۰/۲۸۱	Farhud (in Press)
ایرانیان	۳۶۰	۰/۲۷۰	Farhud & Walter 1972
ایرانیان	۳۴	۰/۲۵۰	Harris etal 1959
ایرانیان	۹۷	۰/۳۵۴	Walter & Djahanschahi 1963
ایرانیان	۱۰۱۶	۰/۲۸۰	Miyashita & Onkura 1972
ایرانیان	۴۴۸	۰/۲۱۴	Kirk et al 1972
ایرانیان	۱۵۶۶	۰/۲۸۸	Bajatzadeh and Walter 1969
ایرانیان	۱۰۲۰	۰/۳۰۵	" " 1968
ایرانیان	۲۷۵	۰/۲۹۶	Sawhney 1975
ایرانیان (مسلمان)	۴۲۹	۰/۲۸۰	Bowman 1964
ایرانیان (قشقائی)	۱۱۷	۰/۳۳۰	" 1964
ایرانیان (زرتشتی)	۱۴۵	۰/۱۹۰	" 1964
ایرانیان (یهودی)	۹۱	۰/۳۰۰	Ramot etal 1962
ایرانیان (یهودی)	۱۰۱	۰/۲۹۰	Fried et al 1963
ایرانیان (یهودی)	۴۵۹	۰/۳۲۰	Tabatabai 1976
ایرانیان (ارمنی)	۲۲۸	۰/۳۴۴	" 1976

REFERENCES

1- *Smities O. (1955) Zone electrophoresis in Starch gels: group variations in the Serum Proteins of normal human adults. Biochem. J. 61, 629.*

2- *Smithies O. & Walker N.F. (1959) Notation for Serum Protein groups and the genes Controlling their inheritance. Nature 178, 694.*

3- *Jayle M.F. & Moretti J. (1962) Haptoglobin: biochemical, genetic and Physiopathologic aspects, in Moore C.V. & Brown E.B. (eds) Progress in Hematology Vol. 3, p.342 Grune & Stratton, New York.*

4- *Smithies O., Connell G.E, & Dixon G.H. (1966). Gene action in the human haptoglobins. 1. Dissociation into constituent Polypeptide Chains, J. mol. Biol. 21,213.*

5- *Connell G,E,, Smithies O. & Dixon G,H. (1966). Gene action in the human haptoglobins. II. isolation and Physical characterization of alfha polypeptide chains. J. molec. Biol. 21, 225.*

6- *Smithies O., Connell G.E. & Dixon G.H. (1962a) Inheritance of haptaglobinsubtypes. Am. J. hum. Genet. 14, 14.*

7- *Goedde H.W., Ritter H. & Weyrauch. U. (1965) Zum polymorphismus der Haptoglobine. Methodik der untergruppen bestimmung (Subtyping) und formalgenetik. human genetik. 1, 414.*

8- *Black J.A, & Dixon G,H. (1968) Amino acid. Sequence of the alfha chains of human haptoglobins and their Possible relation to the immunoglobulin light Chains. Nature 218, 736.*

9- *Smithies O. (1964) Chromosomal rearrangements and Proteins Structure. Cold Spring Harbor Symposia on quantitative Biology 29, 309.*

10- *Clere H., Gordon S., Bowman B.H. & Bearn A.G. (1967) Comparison of the tryptic Peptides and amino acid composition of the - Polypeptide Chains of the three common haptoglobine phenotypes. Am. J. hum. Genet. 19,713.*

11- *Engler R., Bescol-Liversac J. & Moretti J (1966) Cata-*

bolisme du Complexe haptoglobin-hemoglobine dans le systeme reticuloendothelial. C.R. Acad. Sci. 263, 1936.
12- Engler R. Moretti J. & Jayle M.F. (1967) Catabolisme. du complexe haptoglobin-hemoglobine. Bull. SOC. Chim. Biol. 49,263.
13- Freeman T. (1964) Haptoglobine metabolism in relation to red cell destruction. Proc. XII. Collog. Prot. Biol. Fluids. Bruges, P. 344.
14- Allison A.C. & Aprees W. (1957). The Binding of hemoglobin by Plasma Proteins. Brit. med. j. 11,1137.
15- Noyes W.D. & Garby L. (1967). Rate of haptoglobin Synthesis in normal man. Scand. j. Clin. Lab. Inrest. 20.33.
16- Farhud, D.D., Hedayat, Sh; Amirshahi, P. and Sawhney, K.S. Ahaptoglobinemia in Favism patients (in Press).
17- Giblett E.R. & Steinberg A.G. (1960). The inheritance of Serum haptoglobin types in American Negroes: evidence for a third allele, HP^2M. Am.J. hum. Genet. 12, 160.
18- Sutton H.E. & Karp G.W. (1964) Variations in heterozygous expression at the haptoglobin locus. AM. J. hum. Genet. 16, 419.
19- Galatius-Jensen F. (1958b) Rare phenotypes in the HP System. Acta. genet. 8, 248.
20- Giblett E.R. (1964) Variant haptaglobin phenotypes. Cold Spring Harbor Symposia on quantitative biology 29, 321.
21- Ramot B., Kende G. & Arnon A. (1962). Johnson Type haptoglobin. Nature 196, 176.
22- Giblett E.R., Uchida I. & Brooks L.E. (1966b) Two rare haptoglobin phenotypes 1-B and 2-B, Containing a Previously undescribed Polypeptide chain. Am. J. hum. Genet. 18, 448.
23- Renwick J.H. & Marshall H. (1966) A new type of human haptoglobine, HP^2-1D. Ann. hum. Genet. 29, 389.
24- Clere H. & Deicher H. (1965) Haptoglobin "Marburg", untersuchungen Uber eine Seltene erbliche Haptoglobin - Variante mit zwei verschiedenen phanotypen innerhalb einer Familie. Humangenetik I, 537.
25- Weerts G., NiXW. & Deicher H. (1966) Isolierung und nahere charakterisierung eines neuen Haptoglobins: HP-Marburg. Blut 12, 65.
26- Javid J. (1967b) Haptoglobin 2-1 Bellevue, a haptoglobin Chain mutant. Proc. natn. acad Sci. 57, 920.
27- Robson E.B., Glen-Bott A.M., Cleghorn T.E. & Harris H. (1964) Some rare haptoglobin types . Ann. hum.

Genet. 28, 77.

28- *Shim B.S. & Lee T.H. (1966) Genetic Control mechanism of haptoglobin Synthesis: an operator gene mutation hypotesis for the explanation of Certain phenotypes. New Med. J. 9,77.*

29- *Poulik M.D. (1957) Starch gel electrophoresis in a discontinuous System of buffers. Nature 180,1477.*

30- *Farhud, D.D. (1978): Haptoglobin Polymorphism in the Middle East (in press).*

31- *Farhud, D.D. & Walter, H. (1972): Haptoglobin subtypes in Iran. Human Herdity 22:184.*

32- *Kirk, R.L. (1968): The Haptoglobin Groups in man S. Karger, Basel, New York.*