جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

مقدمه:

اولین گزارشات در ارتباط با ساختارهای درون سلولی شبه میتوکندری به ۱۵۰ سال پیش برمی‌گردد. واژه میتوکندری که از دو کلمه یونانی mitos بمعنی نخ یا رشته و chondros به معنی گرانول منشا گرفته است؛ برای اولین بار صد سال پیش مورد استفاده قرار گرفت. عملکرد اصلی این ارگانل کروی یا میله‌ای شکل که صدها عدد از آن در یک سلول وجود دارد، فسفریلاسیون اکسیداتیو است؛ بعبارت دیگر اکسیداسیون سوبستراها به Co_2 و آب و فراهم کردن ترکیب پرانرژی ATP برای سلولها؛ و به همین دلیل است که میتوکندری را نیروگاه یا موتورخانه سلول نیز می‌نامند. بیماریهای دژنراتیو بسیار زیادی تا به امروز با نارسایی‌ها و اختلالات میتوکندری مرتبط شده‌اند. این بیماریها می‌توانند در اثر موتاسیون در DNA میتوکندری و یا DNA هسته ایجاد شوند. اولین بیماریهای میتوکندریایی که در سطح ملکولی درک شدند؛ در یک بیمار CPEO (فلج مزمن پیشرونده عضلات چشمی خارجی) و KSS (سندرم kearns-sayre) گزارش شدند. در همان زمان wallace موتاسیونی نقطه‌ای را در ژن ND6 گزارش کرد که با LHON (نوروپاتی چشمی ارثی لبر) مرتبط است. در سال ۱۹۹۰، دوموتاسیون جدید، یکی در ژن لایزیل- tRNA در سندرم MERRF و دیگری در ژن لوسیل - tRNA در سندرم MELAS گزارش شدند. طیف فنوتیپی بیماریهای میتوکندریایی از میوپاتی‌های نادر تا بیماریهای متعدد را شامل می‌شود. برخی موتاسیونهای mtDNA، علائم و نشانه‌های منحصر و ویژه‌ای دارند؛ مثل جهش‌های اشتباهی که موجب نوروپاتی چشمی ارثی لبر می‌شوند در حالیکه بقیه تظاهرات مولتی

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

سیستم متنوعی را شامل می‌شوند مثل جهش‌های حذفی که موجب CPEO می‌شوند. بیماریهای میتوکندریایی بواسطه وراثت مادری، وراثت منرلی و نیز نوترکیبی‌های دوتایی نو، قادر به انتقال می‌باشند. این پیچیدگی ژنتیکی از این حقیقت ناشی می‌شود که میتوکندری از حدود ۱۰۰۰ ژن که در بین ژنوم میتوکندری و هسته پخش شده‌اند، تشکیل شده است. علاوه بر این بیماریهای میتوکندریایی غالباً شروع تاخیری و یک دوره پیش رونده دارند که احتمالاً از تجمع جهش‌های سوماتیک mtDNA در بافت‌های post-mitotic حاصل شده‌اند. این موتاسیونهای سوماتیک mtDNA همچنین در سرطان و پیری نیز نقش دارند. اگرچه بیماریهای میتوکندریایی هر ارگانی را ممکن است درگیر کنند اما این بیماریها غالباً CNS، عضلات اسکلتی، قلب، کلیه و سیستم‌های اندوکرین را تحت تاثیر قرار می‌دهند. علت این پیچیدگی‌های فنوتیپی، نقش مهم میتوکندری در انواع پروسه‌های سلولی شامل تولید انرژی سلولی بوسیله فسفریلاسیون اکیداتیو، تولید گونه‌های سمی فعال اکسیژن (ROS) بعنوان یک محصول جانبی در فسفریلاسیون اکسیداتیو و تنظیم شروع آپوپتوزاز طریق فعال شدن نفوذپذیری پورهای انتقالی میتوکندری (mtPTP) است. (۱۹، ۲۰ و ۲٤)

ساختار میتوکندری :

میتوکندری واجد یک غشای بیرونی و یک غشای داخلی است که دو فضای داخلی را ایجاد می‌کنند: ماتریکس داخلی و فضای بین دو غشا که بسیار باریک است. غشای داخلی چین‌خورده و تعداد زیادی کریستا ایجاد می‌کند که کل سطح آنرا بمقدار زیادی افزایش می‌دهد. سطح وسیع غشای داخلی، آنزیم‌های دستگاه مولد انرژی میتوکندریایی

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

(زنجیره تنفسی) را در خود جای داده است. ماتریکس میتوکندری واجد نسخه‌های یکسان متعددی از ژنوم میتوکندری، ریبوزوم‌های ویژه میتوکندری (میتوریبوزوم)، tRNAها و آنزیم‌های متنوعی است که برای بیان ژنهای میتوکندری مورد نیازند. (۲۰)

ژنوم میتوکندری انسان:

حضور DNA در میتوکندری در سال ۱۹۶۳ و با استفاده از میکروسکوپ الکترونی مشخص شده است. DNA میتوکندریایی انسان یک ملکول مدور بسته دو رشته‌ای با ۱۶۵۶۹ جفت نوکلئوتید است. دو رشته mtDNA که به رشته‌های H (سنگین) و L (سبک) معروفند، یک عدم تقارن غیر معمول در ترکیب بازهایشان دارند. زنجیره H غنی از پورین است در حالیکه زنجیره L غنی از پیریمیدین می‌باشد. سبک و سنگین به تحرک متفاوت رشته‌ها در گرادیانهای سزیم کلراید قلیایی اطلاق می‌شود. mtDNA انسان یکی از متراکم‌ترین و فشرده‌ترین بخش‌های اطلاعات ژنتیکی است. در mtDNA، اینترون وجود ندارد و حتی بعضی از ژنهای آن هم‌پوشانی دارند. DNA میتوکندریایی انسان واجد ژنهایی برای سیزده پروتئین (که همگی زیر واحدهای کمپلکس‌های آنزیمی زنجیره تنفسی هستند)، ۲۲ tRNA و دو rRNA است. پلی‌پپتیدهایی که توسط mtDNA کد می‌شوند عبارتند از: هفت زیر واحد از ۴۲ زیر واحد تشکیل‌دهنده کمپلکس I که عبارتند از: ND_1, ND_2, ND_3, ND_4, ND_5 و ND_6 یک زیرواحد از یازده زیر واحد تشکیل دهنده کمپلکس III که همان cyt b است؛ سه زیر واحد از ۱۳ زیر واحد کمپلکس IV که عبارتند از: COI (سیتوکروم c اکسیداز)، و COII ؛ دو زیر واحد از ۱۶ زیرواحد کمپلکس V که عبارتند از: ATPase6 و

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

ATPase8. سایر زیرواحدهای پروتئینی کمپلکس‌های زنجیره تنفسی و نیز دیگر پروتئین‌های میتوکندری، توسط ژنوم هسته کد شده و سپس به میتوکندری منتقل می‌شوند (حدود ۱۰۰۰ پلی‌پپتید). هر میتوکندری واجد ۱۰-۲ کپی از DNA میتوکندری است. میتوکندریها از این نظر که تحت کنترل دو سیستم ژنتیکی DNA هسته و DNA میتوکندری هستند، در بین ارگانل‌های سلولی منحصر بفردند. توالی نوکلئوتیدی mtDNA ، ٦ تا ١٧ برابر سریعتر از توالی‌های ژنی DNA هسته‌ای باز می‌شوند؛ دلایل متعددی در این مورد ارائه شده است: میتوکندریها فاقد سیستم‌های ترمیمی DNA موجود در هسته هستند که این امر موجب کارآیی کم میتوکندریها در ترمیم آسیب DNA می‌شود؛ هیستونها در میتوکندری وجود ندارند؛ میتوکندریها بیش از ۹۰٪ اکسیژنی را که به سلول وارد می‌شود، مصرف می‌کنند و بنابراین رادیکالهای آزاد اکسیژن ترجیحاً موجب آسیب DNA میتوکندری می‌شوند. میزان بالای جهش در mtDNA، موجب ایجاد RFLPهای متعدد، واریانت‌های نوکلئوتیدی ناحیه کد کننده و ناحیه کنترل کننده، واریانت‌های کنفورماسیونی و واریانت‌های طولی می‌شود. واریانت‌های پلی‌مورفیک با ریشه قومیتی و جغرافیایی نمونه‌ها مرتبطند. این مساله احتمالاً به این دلیل است که جهش‌های mtDNA در جریان پراکنده شدن اجداد مادری، هنگامی که زنان به بیرون از آفریقا و به اقلیم‌ها و قاره‌های مختلف مهاجرت کردند، انباشته شده‌اند. (١٦، ٢٠ و ٣٤)

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

میتوکندریها نیمه خودمختار هستند:

از آنجائیکه میتوکندریها قادر به همانندسازی ژنوم خود بوده و سیستم‌های همانندسازی، رونویسی و ترجمه مربوط به خود را دارا هستند؛ لذا آنها در داخل سیتوپلاسم سلول انسان مثل ارگانیسم‌های نیمه مستقل عمل می‌کنند. (۲۰ و ۳٤)

www.kandoocn.com
www.kandoocn.com
www.kandoocn.com

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

میتوکندریها وراثت مادری دارند:

وراثت mtDNA متفاوت از وراثت هندسی ژنهای هسته‌ای بوده و در انسان کاملاً مادری است. انتقال پدری mtDNA در مردان، حتی با استفاده از متود ICSI (تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم)، نیز نشان داده نشده است. این مساله تا حدود زیادی ناشی از این حقیقت است که تخم پستاندار واجد حدود یکصد هزار میتوکندری و mtDNA است، در حالیکه اسپرم واجد حدود یکصد mtDNA است. mtDNAهای اسپرم در هنگام باروری به زایگوت داده می‌شود؛ که در پیوندهای بین گونه‌ای خاص باقی می‌ماند. با این حال در پیوندهای درون گونه‌ای میتوکندریهای اسپرم بطور انتخابی حذف می‌شوند. این حذف با این کشف که میتوکندریهای اسپرم بایوبیکوئیتین نشاندار می‌شوند، مرتبط است. احتمالاً یوبیکوئیتین میتوکندریهای اسپرم را نشانه‌گذاری می‌کند تا هنگام ورود به اووسیت تجزیه شوند. (۱۷، ۲٤ و ۳٤)

هنزوپلاسمی و تفکیک رپلیکاتیو:

موقعی که یک جهش در mtDNA سلول رخ دهد، جمعیت مخلوطی از ملکولهای نرمال و موتانت در داخل سلول بوجود می‌آید که این پدیده را هتروپلاسمی می‌گویند. اینکه در موقع تقسیم سلول mtDNA موتانت به کدام سلول دختر منتقل شود، شانسی است. بنابراین درصد mtDNA جهش یافته در رده‌های سلولی مختلف می‌تواند به طرف موتانت خالص یا نرمال خالص (هموپلاسمی) پیش رود. این فرایند به تفکیک رپلیکاتیو معروف است. مادران با mtDNA هتروپلاسمیک نسبتهای متفاوتی از mtDNA نرمال و جهش یافته را به فرزندان منتقل می‌کنند. در اغلب اختلالات

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

میتوکندریایی ناشی از موتاسیونهای نقطه‌ای و حذفی، مخلوطی از mtDNA وحشی و موتانت یافت می‌شود.در هیبریدهای سلولی سوماتیک بین رده های سلولهای انسانی ترانس فورمه، جهت تفکیک ظاهراً تصادفی است. با این حال اگر هیبریداسیون بین سلولهای هلا و فیبروبلاست‌های دیپلوئید و یا بین سلولهای هلا و رده‌های سلولی لنفوبلاستی باشد، mtDNAهای هلا ترجیحاً از دست می‌روند که علت این تفکیک رپلیکاتیو جهت‌دار، مشخص نیست. ممکن است این مساله از نظر کلینیکی مهم باشد چرا که گزارش شده است که در سلولهای واجد موتاسیون tRNA بیماریزای MELAS 3243 G ، mtDNAهای وحشی بطور انتخابی از بین می‌روند و mtDNAهای جهش یافته ترجیحاً باقی می‌مانند. به هر حال قوانین تعیین کننده این تفکیک جهت‌دار mtDNA و فاکتورهای موثر در آن هنوز شناخته نشده‌اند. (۲۰، ۲٤، ۳٤ و ۵۰)

نوترکیبی mtDNA :

از سالها قبل شواهدی مبنی بر اینکه مخلوط شدن mtDNA در داخل سلولهای سوماتیک ممکن است نوترکیبی ایجاد کند، وجود داشته است. هر چند تعداد دفعات نوترکیبی در سلولهای کشت شده پستانداران کم است، اما نوترکیبی‌های درون ملکولی ممکن است مکرراً رخ دهند . اگر یک mtDNA واجد حذف به سلول زایای موش ماده وارد شود، منجر به ایجاد استرینی از موش می‌شود که در آن فرزندان واجد mtDNAهای نرمال و واجد حذف هستند. ملکولهای دوپلیکیت نیز افزایش می‌یابند که به نظر می‌رسد از ترکیب ملکولهای نرمال و واجد حذف بوجود آمده باشند. با این حال

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

هیچ مشاهده‌ای مبنی بر وجود نوترکیبی در بین رده‌های مختلف mtDNA انسانی وجود ندارد. بنابراین احتمالاً در بین رده‌های mtDNA انسانی، نوترکیبی رخ نمی‌دهد. شاید علت این مساله حذف میتوکندریها و mtDNAهای اسپرم توسط اووسیت از طریق تجزیه با واسطه یوبیکوئیتین باشد. در نتیجه رده‌های مختلف mtDNA انسانی، از نظر فیزیکی جدانگه داشته می‌شوند و هرگز از نظر فیزیکی آنقدر با هم تماس ندارند که منجر به نو ترکیبی شود. (۲۰-۲٤)

کامل شدن mtDNA (complementation) :

به نظر می‌رسد که میتوکندریها و mtDNAهای داخل یک سلول در هم ادغام می‌شوند و این ادغام موجب می‌شود تا ژنوم‌های mtDNA همدیگر را به صورت ترانس تکمیل کنند. این پدیده اولین بار با ادغام دو سلول انسانی با همدیگر و تشکیل هیبرید، نشان داده شده است. هر چند مشاهدات متعددی ادغام داخل سلولی میتوکندریها و تکمیل شدن mtDNA را تایید می‌کنند، اما تحقیقات بیشتری جهت توصیف این پدیده نیاز است.(۲۰)

میزان بالای موتاسیون در mtDNA :

میزان موتاسیون mtDNA بسیار بیشتر از ژنهای هسته‌ایست. مقایسه تنوع توالی ژنهای nDNA و mtDNA که در آنزیم‌های یکسانی عمل می‌کنند، نشان می‌دهد که ژنهای mtDNA حدود ۱۷-۱۰ برابر سریعتر از ژنهای nDNA متحول می‌شوند. این سرعت بالای تغییر توالی ناشی از تجمع طیف وسیعی از پلی‌مورفیسم‌های توالی mtDNA، در رده‌های مختلف افراد مونث در جمعیت انسانی است. هر چند پلی مورفیسم‌های

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

mtDNA شایعند، اما آنها بایستی خنثی و بی‌اثر باشند تا بوسیله تغییر تدریجی ژنتیکی در جمعیت ایجاد شوند. با این حال موتاسیونها تصادفی هستند و با در نظر گرفتن اینکه اغلب نوکلئوتیدها در mtDNA عملکرد کد کننده دارند، لذا درصد بالایی از موتاسیونهای mtDNA بایستی مضر باشند. این موتاسیونها ممکن است تعویض‌های بازی یا نوآرایی باشند که در رده زایای مونث یا در تکامل اولیه ناشی از توزیع سیستمیک یا بیماری اتفاق می‌افتد آنها ممکن است در طول زندگی در بافت‌های بدن ایجاد شده و بصورت گروهی از موتاسیونهای هتروژن در بافت‌های post-mitotic ، تجمع یابند. این موتاسیونها اساس ملکولی بالا بودن فراوانی بیماریهای mtDNA است که در کلینیک آنها را مشاهده می‌کنیم. (۲۰، ۲٤، ۳٤ و ۳۹)

تنوع پلی مورفیک mtDNA در جمعیت‌های انسانی:

از آنجاییکه mtDNA کاملاً به صورت مادری به ارث می‌رسد بنابراین توالی mtDNA تنها بوسیله تجمع تعویض‌های بازی در جریان پراکندگی رده‌های مادری دچار تغییر و تحول می‌شود. این بدان معناست که تغییرات mtDNA بایستی با مبدا جغرافیایی افراد، مطابقت داشته باشد. این مساله اثبات شده است چرا که آفریقایی‌ها، آسیایی‌ها و اروپایی‌ها هر کدام (HpaI mtDNA RSP_s) HpaI mtDNARestriction sitepolymor phisms پلی‌مورفیسم mtDNA ناشی از برش توسط HpaI) مجزای مخصوص قاره‌ای دارند. تحقیقات بیشتر بر روی RSPها، نشان داده‌اند که تمامی انواع mtDNA به یک درخت با تنوع بسیار زیاد mtDNA متعلقند، که ریشه این درخت در آفریقاست و شاخه‌های آن به قاره‌های مختلف پراکنده شده‌اند. تنوع توالی که در یک mtDNA خاص یافت

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

می‌شود، هاپلوتیپ mtDNA و یک گروه از هاپلوتیپ‌های مرتبط با هم، هاپلوگروپ نامیده می‌شوند. هاپلوگروپ‌ها بوسیله پلی مورفیسم‌های توالی قدیمی که ناشی از پراکندگی یک شاخه خاص از درخت mtDNA است تعریف می‌شوند. ساختار و پراکندگی درخت mtDNA در دو مطالعه توالی‌های کامل mtDNA که مبدا آفریقایی mtDNA و شاخه‌های قاره‌ای به ترتیب از آفریقا به آسیا و به اروپا را به وجود آورده و مشخص کرده است، ایجاد شده است. (شکل ۱)

مطالعات مخصوص قاره‌ای نشان داده‌اند که mtDNAهای آفریقا، پرتنوع‌ترین و بنابراین قدیمی‌ترین بوده‌اند. [150000 YBP(years before present)؛ حدود ۱۵۰ هزار سال قبل]. MtDNAهای آفریقا واجد یک جایگاه DdeI در موقعیت ۱۰۳۹٤ بوده و درسه‌هاپلو گروه اصلی طبقه‌بندی می‌شوند: L_1 (قدیمی‌ترین)، L_2 و L_3 (جوانترین). L_1 و L_2 حدود ۷٦٪ کل mtDNAهای آفریقایی را در بر می‌گیرند و با داشتن یک جایگاه برش HPAI در موقعیت ۳۵۹۲ تعریف می‌شوند. جنوب آفریقا و قسمت مرکزی غرب آفریقا در گروه L_1 متمرکز شده‌اند و نزدیکترین به ریشه درخت انسانی هستند. در حالیکه ماکروهاپلوگروه M آسیایی و ماکروهاپلو گروه N اوراسیایی از L_3 منشا گرفته و همه mtDNAهای اوراسیایی را به وجود آورده‌اند. MtDNAهای آسیایی، YBP ۷۰۰۰۰-۵۰۰۰۰، از mtDNAهای Lآفریقایی ایجاد شده‌اند و به دو ماکروها پلوگروپ اصلی N (که جایگاه DdeI در موقعیت ۱۰۳۹٤ را از دست داده) و M (که یک جایگاه AluI در موقعیت ۱۰۳۹۷ به دست آورده است)، تقسیم می‌شوند. بنابراین گروه N، ۱۰۳۹٤ منفی و ۱۰۳۹۷ منفی است (-/-) در حالیکه M، (+/+) است. از ماکروهاپلوگروه N، گروهی از هاپلوگروههای آسیایی شامل Y, F,B,A و از M،

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

هاپلوگروههای G,E,D,C و Z منشا می‌گیرند. mtDNAهای اروپایی از L_3 و N ایجاد شده‌اند. آنهایی که جایگاه برش DdeI در موقعیت ۱۰۳۹٤ دارند شامل هاپلوگروه‌های H (حدود ٤٥٪)، W,V,U,T و X (۲٪) هستند. آنهایی که فاقد جایگاه مذکور هستند، عبارتند از: هاپلوگروههای J,I (۹٪) و K. mtDNA های اروپایی حدود YBP ۵۰۰۰۰-٤۰۰۰۰ از آفریقاییها مشتق شده‌اند (شکل ۱) هنگامی که آسیاییها به شمال (سیبری) مهاجرت کردند، میزان تنوع mtDNA، بعلت تغییر تدریجی ژنتیکی کاهش پیدا کرد. در نهایت mtDNAهای سیبری به هاپلوگروههای Y,G,D,C,A و Z تقلیل یافت. گروههای C,A و D حدود YBP ۳۰۰۰۰-۲۰۰۰۰ از سیبری به پل برینگ لند مهاجرت کرده و باعث بوجود آمدن هنری‌های پالئو شدند. مهاجرت بعدی هاپلوگروه B را که با حذف ۹ جفت باز در موقعیت ۸۲۸۱-۸۲۷۱ مشخص می‌شود، به آمریکا آورد که در آنجا این گروه با گروه‌های D,A و C مخلوط شد. مهاجرت‌های بعدی از Chukotka با حمل یک گروه A تغییر یافته، جمعیت‌های Na-Dene را حدود yBP ۹۵۰۰-۷۰۰۰، بوجود آورد. مهاجرت‌های بعدی از Chukotka، هاپلوتیپ‌های A و D تغییر یافته را آورد که موجب بوجود آمدن اسکیموها و Aleutها شدند. بایستی عنوان کنیم که آنالیز تغییرات کروموزوم Y در سیبریایی‌ها و اهالی بومی آمریکا، الگوهای مهاجرت مشابهی را نشان داده است. علاوه بر هاپلوگروههای C,B,A و D آسیایی، ۲۵٪ mtDNAهای Great lakes Ojibwa، متعلق به هاپلوگروه X اروپایی است. با این حال mtDNAهای هاپلوگروه X اهالی بومی آمریکا، حدود YBP ۱۵۰۰۰ از مشابه‌های اروپایی ایجاد شده است. بنابراین آنها همچنین ممکن است، نشاندهنده یک مهاجرت اروپایی قدیمی به دنیای جدید باشند. (۱٦، ۱۷، ۲۰، ۳۹ و ٤۹)

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

ژنتیک میتوکندریایی:

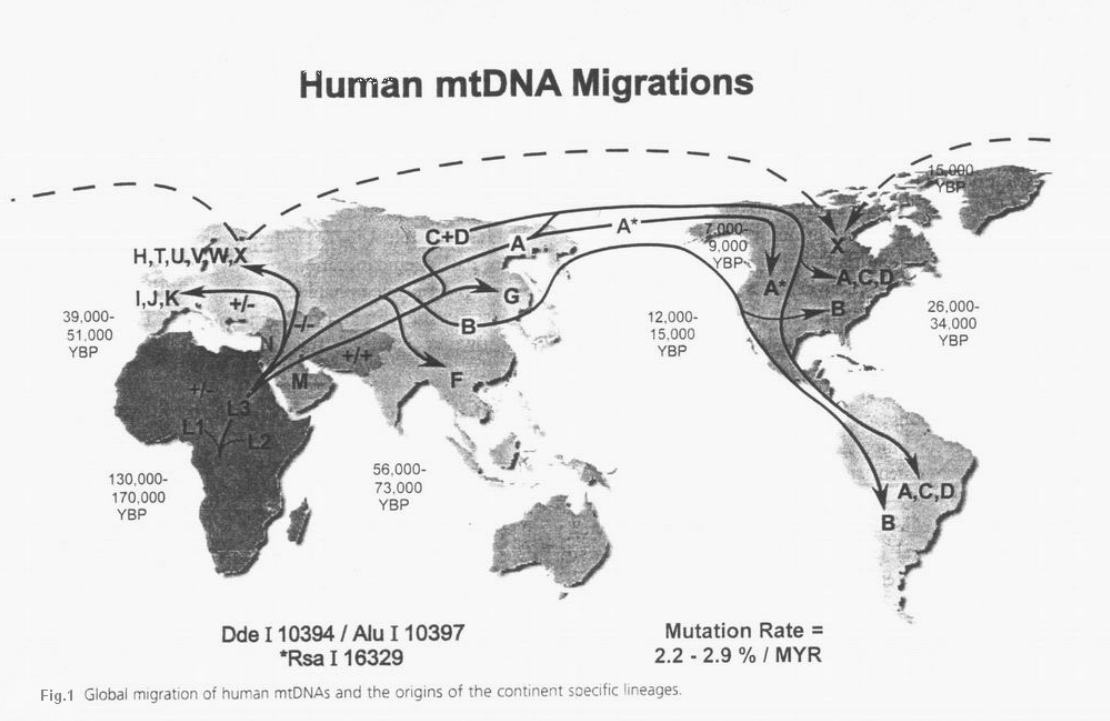
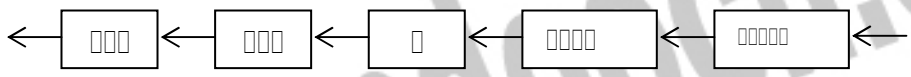


Fig.1 Global migration of human mtDNAs and the origins of the continent specific lineages.

شکل ۱

همانند سازی mtDNA:

mtDNA انسان یک ناحیه آغاز همانندسازی دارد که از نظر فیزیکی به دو قسمت که هر کدام سنتز یکی از رشته‌های DNA دختر را کنترل می‌کند، تقسیم شده است. ناحیه آغاز همانند سازی زنجیره H(Heavy) یا O_H در بالای دایره و در موقعیت ۲۰۰ در داخل ۱۱۲۳ جفت باز ناحیه کنترل در بین دو ژن P یا پرولین tRNA (در موقعیت ۱۶۰۲۳) و F یا فنیل آلانین tRNA (در موقعیت ۵۷۷) قرار گرفته است. (شکل ۲)



ناحیه شروع همانند سازی زنجیره سبک (O_L)، در طرف دیگر رنوم در درون یک دسته حاوی پنج ژن tRNA (WANCY) و در موقعیت ۵۷۵۰ قرار گرفته است.

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

← ۵۹۰٤ ← y C O_L ← NAW ← ۵۵۱۱

ناحیه شروع همانند سازی زنجیره استفاده سنگین (O_H)، رونویسی لازم است. همانندسازی mtDNA در O_H و با استفاده از یک RNA پرایمر که از رونوشت زنجیره L ایجاد شده است، آغاز می‌شود. رونویسی زنجیره L در مجاورت راه انداز زنجیره L (P_L) آغاز می‌شود. P_L و P_H که به ترتیب پروموتورهای زنجیره‌های L و H هستند نیز مثل O_H در همان ناحیه کنترل ۱۱۲۳ جفت بازی است. P_L در فرودست O_H و P_H در فرودست P_L واقع شده است. سپس این رونوشت در محل نوکلئوتیدهای G در توالی های حفاظت شده CSBI، CSBII و CSBIII (Conserved sequence blocks)، توسط یک RNase که بوسیلهٔ هسته کد می‌شود، می‌شکند. DNA پلیمر از γ (گاما) $3' - OH$ حاصله بعنوان یک پرایمر جهت سنتز یک ملکول 7SDNA استفاده می‌کند. این 7SDNA در توالی TAS یا (Termination associated sequence) در انتها ناحیه کنترل، پایان می‌یابد. توالی TAS به فاکتور خاصی متصل می‌شود که احتمالاً تنظیم کننده این جایگاه همانندسازی است. این ناحیهٔ تازه سنتز شده زنجیره H، جایگزین زنجیره H والدشده و موجب تشکیل لوپ جایگزینی (D– Loop) می‌شود. سپس 7SDNA بعنوان پرایمری جهت سنتز یک زنجیره H جدید مورد استفاده قرار می‌گیرد. سنتز زنجیره H با جایگزینی آن بجای زنجیره H والدی، تا محل O_L (Light strand origin)، که $\frac{2}{3}$ mtDNA را شامل می‌شود، پیش می‌رود. بمحض اینکه O_L با زنجیره H جایگزین مواجه می‌شود به صورت یک ساختار ریشه – ساقه (Loop – stem) در آمده (فولدینگ می‌یابد) و سنتز زنجیره L آغاز شده و در جهت مخالف

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

زنجیرهH الگو پیش می‌رود. در واقع همانندسازی زنجیرهH درجهت حرکت عقربه‌های ساعت و همانند سازی زنجیره سبک در جهت عکس حرکت عقربه‌های ساعت پیش می‌رود. تفاوت دیگر همانند سازی رشتهٔ سبک با زنجیرهH در این است که همانند سازی زنجیرهL نیازی بهRNA پرایمر ندارد. بنابراین همانند سازی mtDNA دوجهتی اما غیر همزمان است.

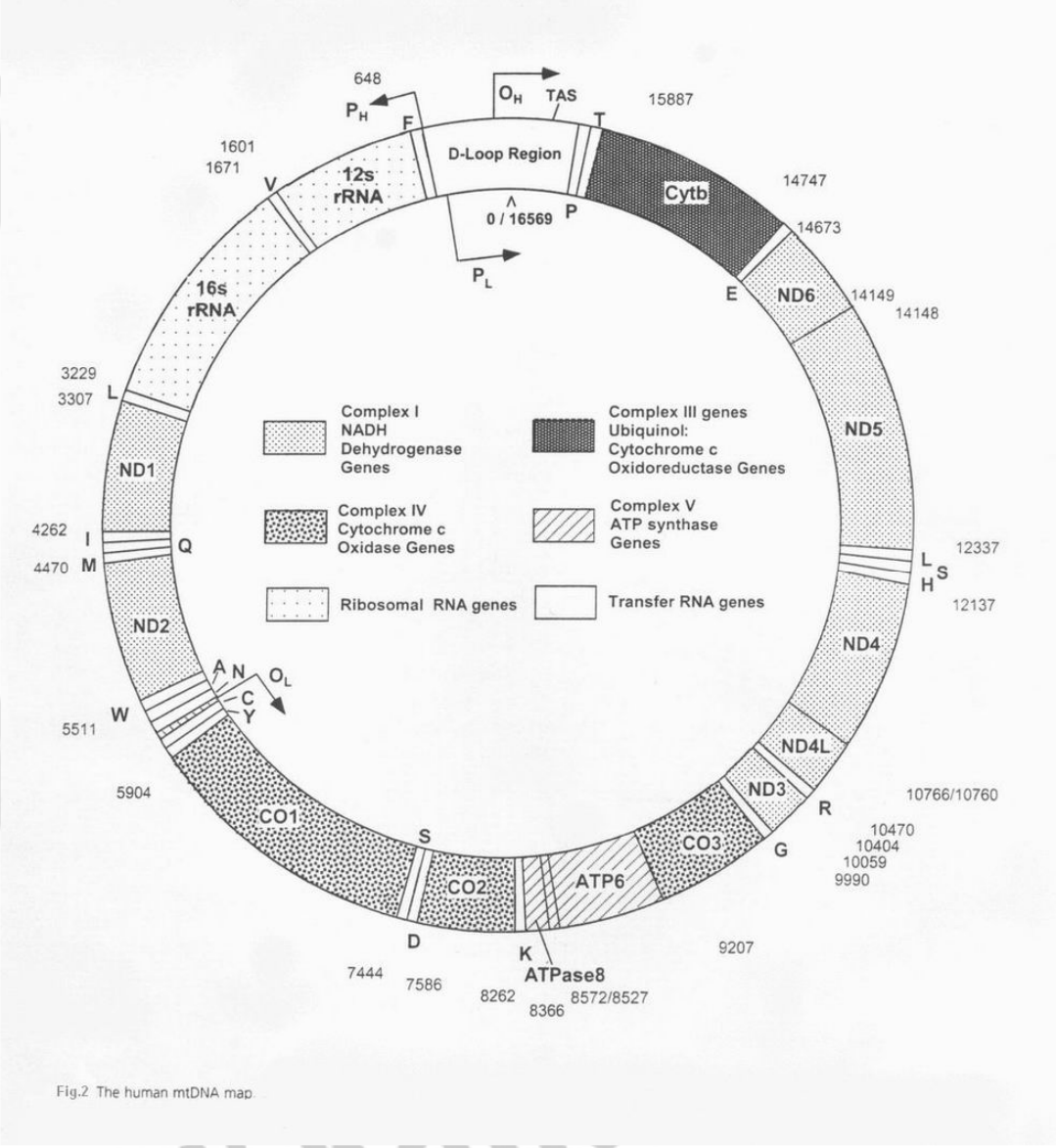


Fig.2 The human mtDNA map

شکل ۲

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

شکل۲؛ نقشه mtDNA انسان:mtDNA واجد ۱۶۵۶۹ جفت نوکلئوتید است (۱۶۵۶۹ nPS) که شماره‌گذاری تقریبا از محل O_H شروع و در جهت عکس حرکت عقربه‌های ساعت در حول نقشه کروی پیش می‌رود. عمل هر ژن با توجه با سایه‌هایی که وجود دارند برحسب نشانهای داخل دایره، مشخص است. اولین وآخرین نوکلئوتید ژنهای ۷ rRNA و mRNA در قسمت خارج آمده است. ژنهای tRNA با حرف آمینو اسید مربوطه نشان داده شده‌اند.

رونویسی MtDNA : تمامی ۳۷ ژنی که توسط mtDNA انسان کد می شود، در ابتدا به صورت دو رونوشت پیش ساز چند ژنی بسیار بزرگ ساخته می‌شوند که یکی از این پیش سازها توسط زنجیره سبک و دیگری توسط زنجیره سنگین کد می‌شود.

رونویسی mtDNA از دوراه انداز P_L و P_H (یکی برای هر زنجیره) واقع در ناحیه کنترل آغاز می‌شود. P_H (راه انداز زنجیره سنگین) مسؤل رونویسی۲۷ ژن است که عبارتند از: دوژن rRNA ، ۱۳ ژن tRNA و ۱۲ژن کد کنندهٔ پروتئین. P_L مسئول رونویسی ژن پروتئین ND_6، ۲۷ ژن توسط زنجیره‌سنگین و تنها ۱۰ ژن توسط زنجیره سبک کد می‌شود. هر دوراه از طریق یک جایگاه اتصال ، با یک فاکتور رونویسی میتوکندریایی یا Tfam (Transcripion factor associated mitochondra) که توسط هسته کد می‌شود مرتبطند.Tfam یک پروتئین متصل شونده به DNA با دو دومین اتصال یابنده به DNA است که دم C – ترمینال آن جهت رونویسی ضروری است. Tfam با افنیته بالایی به P_L (در مقایسه با P_H) متصل می‌شود که این مسأله با فراوانی نسبی رونویسی آنها، سازگار است. رونویسی از هردوراه انداز در حول mtDNA کروی پیش می‌رود و یک RNA پلی سیسترونیک را بوجود می‌آورد. سپس ژنهای tRNA که بین

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

توالیهایrRNA و mRNA قرار گرفته‌اند، در داخل رونوشت fold شده و با فعالیت یک RNas خارج می‌شوند. mRNA ها و rRNA های آزاد پس از رونویسی پلی‌آدنیله می‌شوند (polyadenylation post – transcription) و tRNA ها تغییر یافته و CCA انتهای ۳ به آنها اضافه می‌شود. همچنین علاوه بر رونوشت چندژنی طویل ۱۶/۶ کیلوبازی که راه‌انداز زنجیره H ایجاد و تمامی ژنهای زنجیره سنگین را شامل می‌شود ، یک رونوشت کوتاه ۳ کیلوبازی نیز از این راه انداز ساخته می‌شود. این رونوشت که تنها دوژن rRNA و tRNAهای کنار آنرا شامل می‌شود، تقریباً ۲۵ برابر بیشتر ازرونوشت طویل ساخته می‌شود و بنابراین ساخته شدن مقادیر کافیrRNA۱۲s و srRNA ۱۶ را برای تمامی ریبوزوم‌ها که به منظور ترجمه به آن نیازمندند، ممکن می‌سازد.

ترجمهmtDNA:

mRNAهای DNA میتوکندری برروی ریبوزوم‌های میتوکندریایی (میتوریبوزوم‌ها) S ۵۵ که از زیرواحد بزرگ ۳۹S و یک زیر واحد کوچکS ۲۸ تشکیل شده‌اند، ترجمه می‌شوند. این ریبوزوم‌ها برخلاف ریبوزوم‌های باکتریایی و یوکاریوتی،rRNA کم و پروتئین‌های ریبوزومی زیادی دارند.mRNAهای tDNA، فاقد توالی شاین‌دالگارنو برای اتصال ریبوزوم بوده و عموما ترجمه در کدون آغازین در انتهای ۵َ شورع می‌شود. تصور می شود که ترجمه با اتصال زیر واحد کوچک ریبوزوم به یک ناحیهٔ ۴۰ بازی ازmRNA آغاز می‌شود. سپس ریبوزوم به انتهای ۵ حرکت می‌کند تا ترجمه را آغاز کند. نشان داده شده است که پیچش mRNA به دور ریبوزوم، تشکیل

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

پلی‌زوم را محدود می‌کند. میتوریبوزوم‌ها نسبت به کلرا مفنیکل (CAP) کـه مهارکننـدهٔ ریبوزوم باکتری است، حساسند درحالیکه نسبت به سـیلکوهزامید و امتـین (emetine) که مهارکنندهٔ ریبوزوم ۸۰S سیتوزولی (یوکاریوتی) اسـت؛ مقاومنـد. آنهـا همچنـین بـه آمینو گلیکوزید آنتی‌بیوتیـک‌هـا مثـل استرپتومایسـین و جنتامایسـین نیـز تـا حـدودی غیرحساسند. علاوه بر این کد ژنتیکـی ترجمـهٔ mtDNA نیـز متفـاوت از کـد ژنتیکـی عمومی است. درmtDNA پستانداران، UGA بجای اینکه کدون خاتمـه باشـد، Trp را کد می‌کند.AuA بجای Ile ، Met را کد می‌کند وAGA و AGG، بجای اینکه Arg را کد کنند، کدونهای خاتمـه هسـتند. تنهـا ۲۲ tRNA بـرای ترجمـهٔ توالیهـای کدکننـدهٔ پروتئین ژنوم میتوکندری انسان کافی است. علت این امر سادگی جفت‌شـدن کـدون – آنتی‌کدون در میتوکندری نسبت به کـدژنتیکی عمـومی اسـت. یـک متیونیـلtRNA در mtDNA انسـان وجـود دارد کـه هـم بـرای Met و هـم بـرای n– فورمیـل متیـونین اختصاصـی اسـت. مثـل پروکاریوتهـا، n – فورمیـلMet بعنـوان آمینواسـید آغـازگر جایگزینMet می‌شود. علاوه براین گاهی کدونهایAuA یا Auu بجـایAuG، بعنـوان کدونهای شروع استفاده می‌شوند. هرچنـد اجـزایRNA یـی دسـتگاه ترجمـه، توسـط mtDNA کد می‌شوند، ژنهای کد کنندهٔفاکتورهای پروتئینی دخیل در ترجمـه درهسـته کد می‌شـوند. ایـن پـروتئین‌هـا عبارتنـد از: آمینواسـیل tRNA سـنتتاز، پـروتئین‌هـای ریبوزومی، فاکتورهای طویل کننده و خاتمه دهنده و ...

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

فرایندهای میتوکندریابی:

تولید انرژی، ایجادRoS و آپوتیوز فسفرپلاسیون اکسیداتیواز از پنج کمپلکس آنزیمی چندین زیرواحدی تشکیل شده است. کمپلکسI یا NADH دهید روژناز یا NADH: بیبیکینول اکسیدو دوکتاز، کمپلکسIV یا سوکسینات دهیدروژناز یا سوکسینات: یوبیکنیون اکسیورموکتاز، کمپلکس III یاCytc دوکتاز یا یوبیکنیول: cytc رموکتاز و کمپلکسIV یا Cyte اکسیداز یا فروCytc: اکسیژن اکسیدوردوکتاز؛ زنجیره انتقال الکترون یا ETC را تشکیل می‌دهند درحالیکه کمپلکسV، ATP سنتاز است. که بوهیدراتها و چربی‌های غذایی به میتوکندری منتقل شده و به ترتیب توسط سیکل TCA و β – اکسیداسیون اکسید می‌شوند. طی این فرایندCo_2 و اتم‌های هیدروژن آزاد می‌شود که اتم‌های هیدروژن به NDA^+ محلول منتقل شده وH^+ و NADH ایجاد می‌کند ویا بهFAD متصل به آنزیم‌ها منتقل شده و$FADH_2$ایجاد می کند. $NADH,H^+$توسط کمپلکس I اکسیده شده و الکترونها از طریقFMN و چندین مرکز آهن – گوگرد انتقال پیدا می‌کنند تا اینکه به یوبیکینون ($CO\ Q_{10}$) برسند. متعاقباً کوآنزیمQ یا یوبیکینون به یوبیسمیکینون ($Co\ Q_{10}H$) و سپس به یوبیکینول ($Co\ Q_{10}\ H_2$) احیا می‌شود. $Co\ Q_{10}$ همچنین بوسیلهٔ سوکسینات توسط کمپلکس II و الکترون‌های حاصل از اکسیداسیون اسیدهای چرب ازطریق فلاو وپروتئین منتقل کننده و الکترون (ETF) توسطETF دهیدروژناز نیز به یوبیکینول تبدیل می شود. هم سوکسینات دهیدروژناز و هم ETF دهیدروژناز واجدیک FAD و یک یا چند مرکز آهن – گوگرد هستند. یوبیکینول الکترونها را از طریق غشای داخلی به کمپلکس IV

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

منتقل می‌کند. درداخل این کمپلکس الکترونها از طریق کوآنزیمQ، سیتوکرومb، سیتوکرومC_1 و اجزاء آهن گوگرد حرکت می‌کنند. سپس الکترونها از کمپلکس III به سیتوکروم C منتقل می‌شوند. سیتوکرومC به طور سستی با قسمت خارجی غشای درونی مرتبط است. CytC الکترونها را به کمپلکس III منتقل می‌کند. درداخل این کمپلکس الکترونها از طریق مراکز مسA و مس B و سیتوکروم‌های a وa_3 منتقل شده و در نهایت با اکسیژن متصل و آب ایجاد می‌کند. انرژی که در این اکسیداسیون کنترل شده الکترونها آزاد می‌شود، صرف پمپ‌کردن پروتونها از طریق کمپلکس‌های I، III و IV ، از داخل ماتریکس میتوکندری به فضای بین دوغشا (inter membrane space) می‌شود. گرادیان الکتروشیمیایی (ΔP) حاصله که شامل اختلافات pH ی وپتانسیل الکترواستاتیکی است، بعنوان منبع انرژی پتانسیل جهت سنتزATP عمل می کند. ATP توسط کمپلکس V یا ATP سنتاز یا ATP عمل می کند. ATP فسفوهیدرولاز ساخته می‌شود. این کمپلکس شامل سه جزء مجزا است: قسمت پایه یا F_0، قسکت استالک یا ساقه و سرهگزاگونال یاF_1. همچنانکه پروتونها از طریق کانال پروتون درF_0، برمی‌گردند، موجب چرخش محور مرکزیATP سنتاز (ATPsyn) در درون آرایشی هگذاگونال زیر واحدهای 3α و 3β شده و درنتیجه موجب تغییر کنفورماسیون (آرایش فضایی) آنها می‌شوند. این امر موجب اتصال ADP و P_i و تشکیل ATP و آزاد شدن آن به ماتریکس می‌شود. ATP ماتریکس بوسیلهٔ ANT (Adenine nucleotide translocator) با ADP سیتوزولی معاوضه می‌شود. شکل ۳ (دیاگرام یک میتوکندری: این دیاگرام ارتباطات بین فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی و الف) تولید انرژی (ATP) ، ب) تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

و ج) شروع آپوپتوز از طریق فعال شدن (mitochondrial Permeability transitio npore) یا mtpTp را نشان می‌دهد. کمپلکس‌های آنزیمی تنفسی دخیل در فسفریلا پلاسیون اکسیداتیو عبارتند از: کمپلکس I، II، III، IV و کمپلکس V. پیروات حاصل از گلوکز وارد میتوکندری شده و از طریق پیروات دهیدروژناز، تولید استیل کوآ می‌کند که این ملکول با ترکیب شدن با اگزالواستات وارد سیکل کربن می‌شود. مولکولهای کوچک از طریق کانالهای یونی وابسته به ولتاژ (Voltage dependent anionchannels) یا VDAC یا پورین از غشای بیرونی انتشار می‌یابند. به نظر می‌رسد که VDAC ها به همراه ANT ، Bax وسیکلوفیلین D (CD)، در غشای داخلی و خارجی میتوکندری گردهم آمده و mt pTp را تشکیل می‌دهند. Bax (Bcl- 2 associated xprotein) یک پروتئین پروآپوپتوتیک است و به نظر می‌رسد که با آنتی آپوپتوتیک پروتئین Bcl_2 و گیرندهٔ بنزودیازپین (BD) واکنش می‌دهد. باز شدن mtpTp با آزاد شدن Cytc، فاکتور شروع آپوپتوز (AIF)، DNase فعال شده توسط کاسپاز (CAD) و پروکاسپازهای ۲، ۳ و ۹ مرتبط است. در سیتوزول سیتوزول سیتوکروم C، Apaf-1 را فعال می‌کند که این ملکول پروکاسپازهای ۲ و ۹ را فعال می‌کند. کاسپازهای فعال شده، کاسپازهای ۳، ٦ ، ۷ و CAD را فعال می‌کنند. کاسپازها سیتوپلاسم را تخریب می‌کنند در حالیکه A I F و CAD به هسته مهاجرت کرده و کروماتین را نابود می‌کنند.)

www.kandoocn.com

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۰۵۱۱-۶۶۴۱۲۶۰ تماس حاصل نمایید

Filename: Document1
Directory:
Template: C:\Documents and Settings\hadi tahaghoghi\Application Data\Microsoft\Templates\Normal.dotm
Title: □□□□□:
Subject:
Author: H.H
Keywords:
Comments:
Creation Date: 4/1/2012 10:40:00 PM
Change Number: 1
Last Saved On:
Last Saved By: hadi tahaghoghi
Total Editing Time: 0 Minutes
Last Printed On: 4/1/2012 10:40:00 PM
As of Last Complete Printing
Number of Pages: 20
Number of Words: 3,530 (approx.)
Number of Characters: 20,124 (approx.)

www.kandoocn.com
www.kandoocn.com
www.kandoocn.com