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 فتوتیپی 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

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۶۶۴۱۲۶۰-۰۵۱۱ 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 ۱۷ 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)

میتوکندریها نیمه خودمختار هستند:

www.kandoocn.com

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

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

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

جهت خرید فایل word به سایت www.kandoocn.com مراجعه کنید
یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۶۶۴۰۶۸۵۷ و ۶۶۴۱۲۶۰-۰۵۱۱ 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 mtDNARestriction sitepolymor phisms (HpaI mtDNA RSP_s) 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 ٥٠٠٠٠-٤٠٠٠٠ 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:

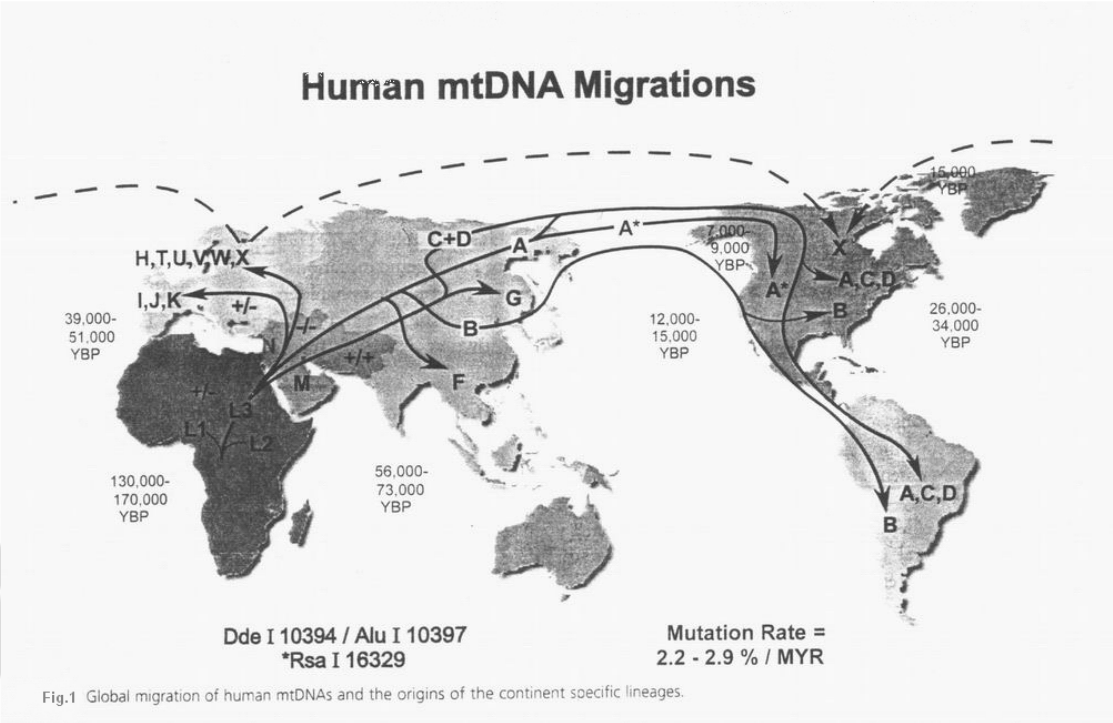
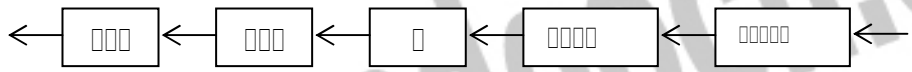


Fig.1 Global migration of human mtDNAs and the origins of the continent specific lineages.

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 ۶۶۴۱۲۶۰-۰۵۱۱ تماس حاصل نمایید

$\leftarrow \boxed{۵۹۰٤} \leftarrow y\,C\,\boxed{O_L} \leftarrow \boxed{NAW} \leftarrow \boxed{۵۵۱۱}$

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 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 ۶۶۴۱۲۶۰-۰۵۱۱ 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.

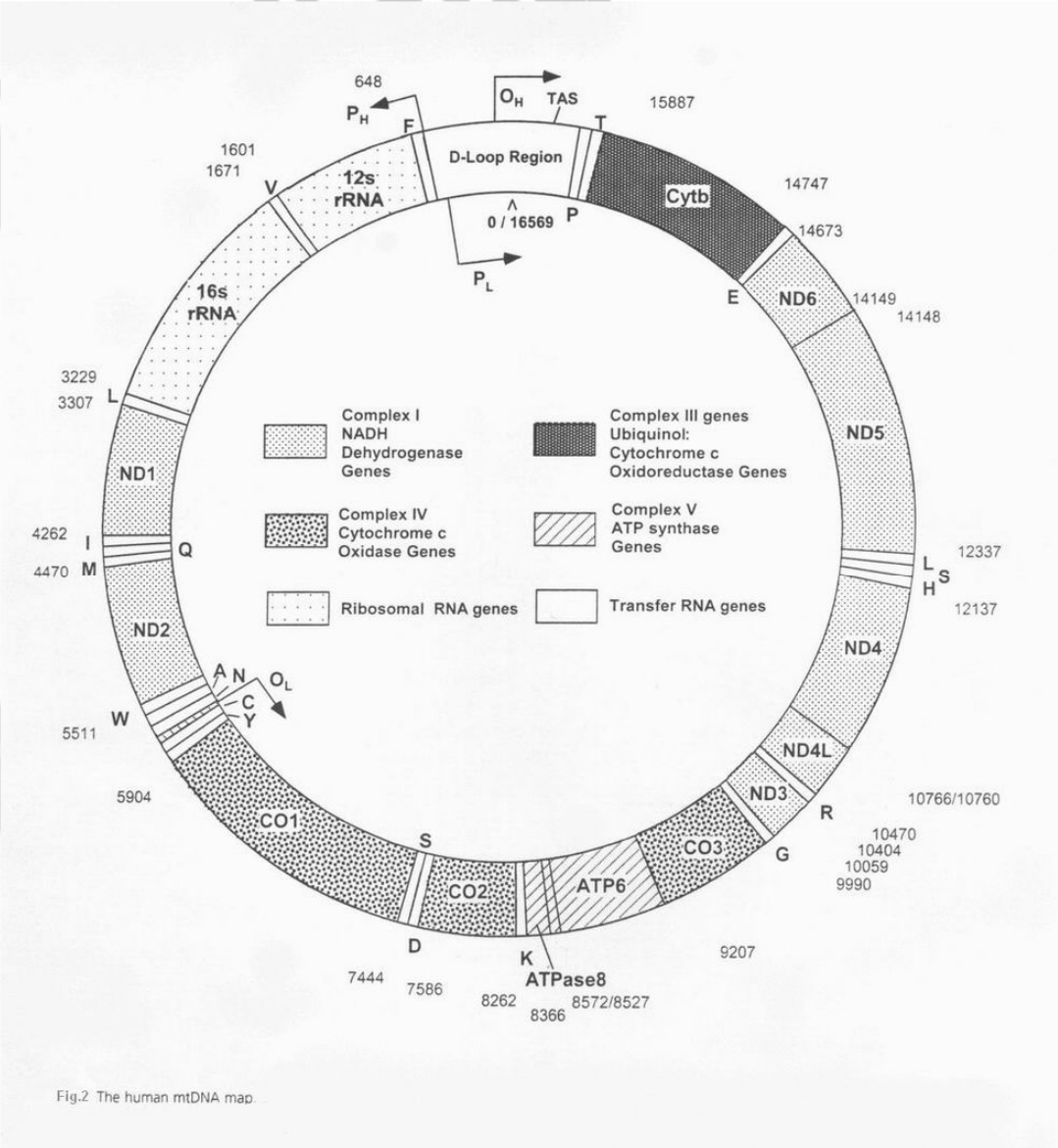


Fig.2 The human mtDNA map

شکل ۲

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

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 رونویسی ۲۷ 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 کافیrRNA۱۲ 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 ...

فرایندهای میتوکندریابی:

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

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 منتقل می‌کند. درداخل این کمپلکس الکترونها از طریق کوآنزیمQ، سیتوکرومb، سیتوکرومC_1 و اجزاء آهن گوگرد حرکت می‌کنند. سپس الکترونها از کمپلکس III به

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

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 و a_3 منتقل شده و در نهایت با اکسیژن متصل و آب ایجاد می‌کند. انرژیی 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 یا F_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) و ج) شروع آپوپتوز از طریق فعال شدن (mitochondrial Permeability transitio npore) یا mtpTp را نشان می‌دهد. کمپلکس‌های آنزیمی تنفسی دخیل در فسفریلا

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

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 وCAD 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 ۶۶۴۱۲۶۰-۰۵۱۱ تماس حاصل نمایید

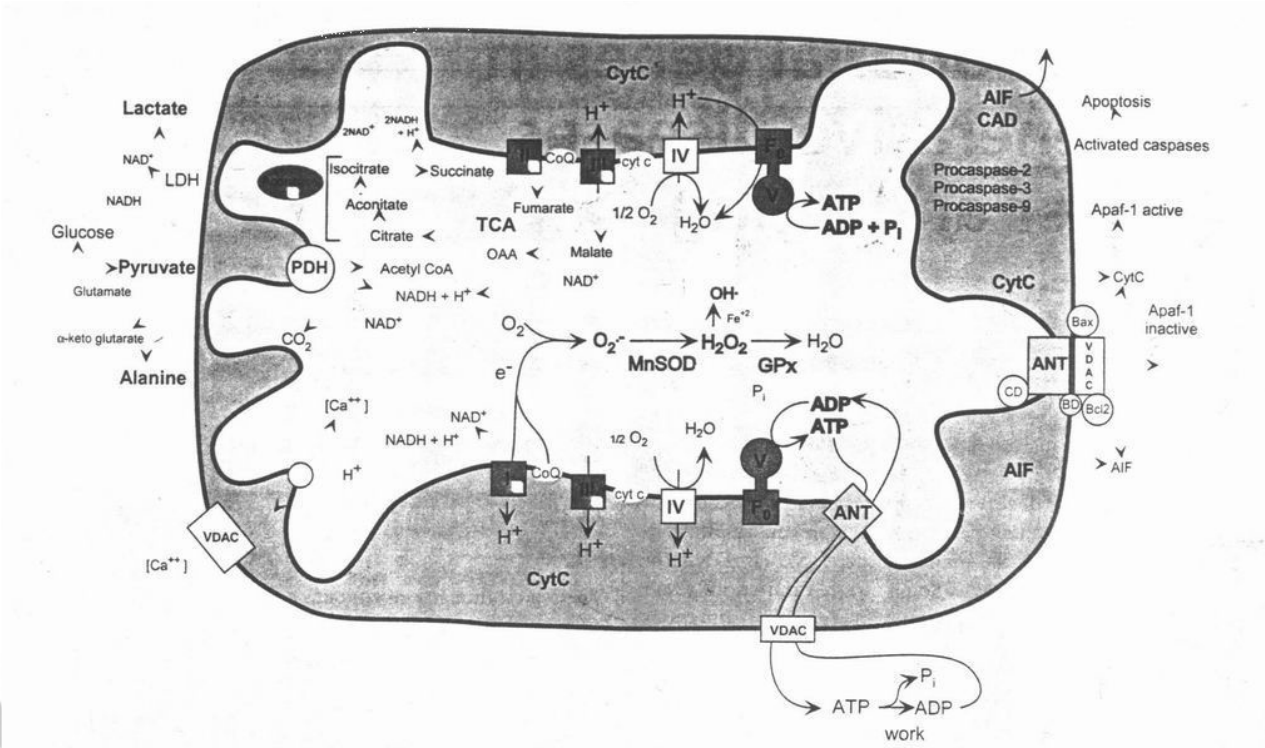


Fig.3 Diagram of a mitochondrion, illustrating the relationships between mitochondrial oxidative phosphorylation and (a) the production of energy (ATP), (b) the generation of reactive oxygen species (ROS), and (c) the initiation of apotosis through activation of the mitochondrial permeability transition pore (mtPTP).

شکل ۳

{B Cl –2 یک انکوژن در کروموزوم ۱۸ انسان است که بیشتر موجب از بین رفتن و توقف مرگ سلولی می شود تا افزایش تقسیم سلولی (مکانیسم آنتی آپوپتوتیکیBcl_2). Bax موجب مرگ سول درحالیکه Bcl_2 موجب زنده ماندن سلول می شود. در واقع موقعی که دیمرهای Bcl_2 زیاد باشند سلول می‌میرد. هترودایمر Bcl_2/Bax نیز مثل همودایمر Bax، موجب تنظیم مرگ سولی می‌شود. BCl2 برای اعمال اثرش بایستی به Bax متصل شود. در واقع بخش فعال مهارکنندهٔ مرگ سلول هترودایمر Bcl –2 / BaX است و نه همودایمر Bcl-2 / Bcl- 2 }

هر یک از کمپلکسهای زنجیرهٔ تنفسی ناقلین الکترون متعددی را در خود جای داده‌اند. کمپلکس I، II و III شامل مراکز متعدد آهن – گوگرد هستند. کمپلکس‌های

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

III و IV شامل سیتوکرومها هستند. از آنجاییکه زنجیره انتقال الکترون از طریق $\Delta\Psi$ (پتانسیل الکترواستاتیک) با سنتز ATP توأم می‌شود، مصرف اکسیژن میتوکندری به وسیلهٔ غلظت ADP ماتریکس تنظیم می‌شود. در غیاب ADP، مصرف اکسیژن آهسته است (حالت IV تنفس). هنگامی که ADP اضافه می‌شود، توسط ANT به ماتریکس منتقل می‌شود و مصرف اکسیژن افزایش می‌یابد چرا که ATP سنتاز از گرادیان پروتون جهت فسفریلاسیون ADP استفاده کرده و ATP ایجاد می‌کند (حالت III تنفس). نسبت حالت III به IV تنفس، نسبت کنترل تنفسی یا Respiratory control Ratio (RCR) نامیده می‌شود و میزان اکسیژن مصرفی نسبت به ADP فسفریله شده، نسبت P /O نامیده می‌شود.

میتوکندری همچنین منبع اولیه گونه های فعال اکسیژن اندوژن است. اولین گونه فعال اکسیژن یا آنیون سوپراکسید ($\overline{O}_2$)، با انتقال الکترون از زنجیره انتقال الکترون به O_2 تشکیل می‌شود. (شکل ۳)

یوبی سمیکینون که درجایگاههای اتصال کمپلکس‌های I، II و III به کوآنزیم Q قرار گرفته است، به نظر می‌رسد که اولین دهندهٔ الکترون باشد. O_2^- میتوکندری به وسیلهٔ منگنز سوپراکسید دیس‌موتاز (M_n S O D) به H_2O_2 تبدیل می‌شود و H_2O_2 حاصله توسط گلوتایتون پراکسید از ۱- (GPX-1) درمغز، کبد و کلیه و احتمالا به وسیله کاتالاز در قلب و عضله به آب احیا می‌شود. همچنین H_2O_2 در حضور فلزاتی که به صورت گذرا به حالت احیا در آمده‌اند (مثل Fe^{2+}) قادر است به رادیکال هیدروکسیل شدیداً واکنشگر (OH^0) تبدیل شود. مراکز آهن گوگرد سیکل TCA (مثل آکونیتاز) و زنجیره انتقال الکترون محل‌های اصلی فعالیت گونه های فعال اکسیژن (ROS) است.

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

بنابراین میتوکندریها به استرس اکسیداتیو بطور ویژه ای حساسیت دارند. تولید سوپراکسید وایجاد H_2O_2 ، موقعی که زنجیره انتقال الکترون به شدت احیا باشد، بسیار بالاست (حالت IV تنفس) و موقعی که زنجیرهٔ انتقال الکترون به فرم اکسید است، بسیار پایین است (حالت III تنفس). از آنجاییکه یونی سمیکینو احتمالاً اولین دهندهٔ الکترون در تشکیل O_2^- است؛ بنابراین در شرایط فیزیولوژیکی که میزان یوبی سمیکینون ماکزیمم است، تولیدROS ماکزیمم خواهد بود. بنابراین میتوکندریهای واجد یوبی‌کینون اکسید، گونه‌های ROS بسیار کمتری تولید خواهند کرد. همچنین میتوکندریهای واجد یوبیکینول کاملا احیا نیز، ROS کمتری تولید خواهند کرد. به هرحال زنجیره انتقال الکترونی که بطور غالب (ونه کاملاً) احیا باشد. بیشترین یوبی‌سمیکینون را دارا بوده و بنابراین بیشترین میزان ROS را تولید خواهد کرد. این مسئله توضیح می‌دهد که چرا بلوک کردن جریان الکترون در ETC توسط داروهایی مثل آنتی‌مایسین A که کمپلکس III را مهار می‌کند، تولید ROS را تحریک می‌کند و همچنین چرا اضافه کردن جداکننده ها موجب تحریک بیشتر تولید ROS می‌شود

میتوکندریها همچنین تنظیم کننده های اصلی آپوپتوز هستند که با بازشدن mtpTp آغاز می‌شود. (شکل ۳) به نظر می‌رسد که mtpTp از ANT غشای داخلی، VDAC یا پورین غشای خارجی، Bax، BcL-z، سیکلوفیلین D و گیرنده بنزودیازپین تشکیل شده باشد. موقعی که mt p T p باز می‌شود، پتانسیل الکترواستاتیک یا $\Delta\Psi$ کلاپس شده و یونها بین ماتریکس و سیتوزول به تعادل می‌رسند که این امر موجب متورم شدن (Swelling) میتوکندری می‌شود. در نهایت غشای خارجی تخریب (disrupt) شده و محتویات فضای بین غشایی (inter – membrane space) به درون سیتوزول

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

آزاد می‌شود. فضای بین دوغشای میتوکندری واجد تعدادی فاکتورهای راه‌اندازندهٔ مرگ سلولی (Cell death promoting factors) است. که عبارتند از: سیتوکروم C، پروکاسپاز -۲، ۳ و ۹، فاکتور شروع آپوپتوز (AIF) و CAD (Caspase activated DNase). Cytc در حین آزادشدن به سیتوزول، Apaf-1 سیتوزولی را فعال می‌کند که این فاکتور با فعال کردن پروکاسپازها موجب تخریب سیتوپلاسم می‌شود. AIF و CAD به هسته منتقل شده و سبب تخریب کروماتین می‌شوند.mtptp می‌تواند دراثر افزایش کلسیم که به سیکلوفلین D (CD) متصل می‌شود، افزایش استرس اکسیداتیو، کاهش $\Delta\Psi$ (پتانسیل الکترو استاتیکی) میتوکندری و لیگاندهای ANT مثل آتراکتیلوزید، تحریک و باز شود.ADP بازشدنmtpTp را مهار می‌کند. بنابراین بیماریهایی که فسفریلاسیون اکسیداتیو را مهار می‌کنند و تولید ROS را افزایش می‌دهند، تمایل سلول به آپوپتوز را نیز افزایش می‌دهند. (۱۹،٦، ۲٤،۲۰، ۳۲، ۳۵ و ۳۷)

میتوکندری و پاسخ به استرس:

اینتراکشن میتوکندری با مسیرهای پاسخ به استرس سلولی موجب تنظیم کلی عملکرد، بقا و پرولیفراسیون سلول می‌شود. یکی از تنظیم کننده های سلولی اصلی با عملکرد سریع، اکسید نیتریک (N O) است که نیمه عمر کوتاهی دارد. NO توسط آنزیم N O S (نیتریک اکساید سنتاز) ازArg ساخته می‌شود. NOS سیتوزولی سه ایزوفرم دارد: ۱) nNOS (NOS نورونی)، ۲) iNOS (NOS قابل القا) و ۳) eNOS (NOS اندوتلیالی)که در ماکروفاژهای فعال بیان می‌شود. NOS واجد جایگاههایی برای کالمودیولین، NADPH، FAD و FMN است وازهم و تتراهیدروبیوپترین بعنوان

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

کوفاکتور اکسیداسیون – احیا استفاده می‌کند. nNOS توسط پروتئین ۹۵ – PSD به گیرنده‌های NMDA، در نورونها متصل می‌شود، بنابراین موقعی که گیرنده‌های NMDA بوسیلهٔ گلوتامات فعال می‌شود، موجب جاری شدن Ca^{2+} به سیتوزول می‌شود. این امر موجب می‌شود، که nNOS سریعاً از طریق کالمودیولین فعال شود. NO حاصل از NOS قادر است با آنیون سوپراکسید ($\overline{O}_2$) واکنش داده و آنیون فوق‌العاده واکنش‌پذیر پراکسی‌نیتریت ($ONO\overline{O}$) را به وجود آورد. این آنیون می‌تواند پروتونه شده وپراکسی نیتروس اسید (ONOOH) را ایجاد کند.

میتوکندری واجدNOS میتوکندریایی (mtNOS) است که به غشای داخلی میتوکندری متصل است. نشان داده شده است که NO میتوکندری بطور برگشت‌پذیری سبب مهار کمپلکس IV زنجیره تنفسی یا (COX) می‌شود که در نتیجه آن پتانسیل الکترو استاتیک ($\Delta\Psi$) و آزاد شدن کلسیم از میتوکندری کاهش می‌یابد. همچنین NO میتوکندریایی قادر است با $\overline{O}_2$ واکنش داده و پراکسی نیتریت ایجاد نماید. پراکسی نیتریت (ONOO) می‌تواند: کراتین فسفوکیناز میتوکندری (mtcpk) را غیر فعال کند، موجب آزاد شدن cytc از میتوکندری و فعال شدن آن شود، سایر کمپلکس‌های زنجیره تنفسی را مهار نماید و احتمالاً PARP (Pol ADP – ribose polymemse) را فعال نماید.

آنزیم هم اکسیژناز (HO)، با برش حلقهٔ پورفیرین و ایجاد بیلی‌وردین و منوکسید کربن (CO)، هم را تجزیه می‌کند. بیلی وردین بلافاصله توسط بیلی‌وردین ردوکتاز به بیلی روبین احیا می‌شود. این سیستم بیلی روبین بیلی وردین اکسید و ردوکتاز، یک مکانیسم آنتی اکسیدان حفاظتی برای سلول است. دو آنزیمHO وجود دارد:

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

۱) H O –1 که فراوانترین فرم هم اکسیژناز بوده، در طحال به میزان زیادی وجود دارد و هم RBC های پیر را تجزیه می‌کند. هم اکسیژناز –۱ بوسیلهٔ هم، استرس اکسیداتیو وعواملی که پروتئین‌های شوک حرارتی را القا می‌کنند، القا می‌شود HO–2 که غیر قابل القا است، در مغزوتستیس وجود دارد. هم N O و هم C O در هدایت عصبی سیگنالها به سلولهای هدف مثل روده نقش دارند و در ریلاکسیشن وابسته به سلول اندوتلیال دخیلند. جالب است که C O مثل N O مهار کنندهٔ C O X (کمپلکس IV) است. با این حالNO نیمه عمر بسیار کوتاهی دارد و بایستی نزدیک هدف تولید شود؛ درحالی که C O فوق‌العاده پایدار است و می‌تواند مسافت‌های زیادی انتشار یابد. بنابراین احتمالا محصولات HO (CO و سیستم آنتی‌اکسیدان بیلی‌روبین – بیلی‌وردین) موجب تنظیم انرژتیک میتوکندری از طریق CO و ROS میتوکندریایی از طریق سیستم آنتی‌اکسیدان بیلی‌روبین بیلی وردین می‌شود.

آنزیم دیگری که در پاسخ به استرس نقش دارد، PARP (Poly ADP – ribose polymerase) است PARP یک آنزیم DNA هسته ایست که توسط قطعات DNA حاصل از آسیبDNA فعال می‌شود. PARP با استفاده از NAD^+ بعنوان سوبسترا، ۵۰ و یا بیش از پنجاه جزءADP- ریبوزی را به پروتئین‌های هسته ای نظیر هیستونها وخود PARP منتقل می‌کند. آسیب‌وسیع DNA موجب فعال شدن زیادPARP شده و اتمام NAD^+ را به دنبال دارد. سپس کاهش شدید ATP سلولی به دلیل سنتز NAD^+ از ATP، منجر به مرگ می‌شود. موشی که ژنPARP آن غیرفعال شده است، مقاومت قابل توجهی را به استرس سلولی نظیر ایسکمی مغزی (Stroke) و دیابت ناشی از استرپتوزوتوسین نشان می‌دهد.

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

پروتئین هسته ای p_{53} نیز بوسیلهٔ آسیب DNA فعال شده و می‌تواند مرگ برنامه‌ریزی شده (PCD) سلول را آغاز کند. مشخص شده است، که این مسیر از طریق Cytc آزاد شده از میتوکندری، که Apaf-1 وکاسپاز -۹ را فعال می‌کند، واسطه‌گری می‌شود. آزاد شدن سیتوکروم C از میتوکندری تحت تأثیر P_{53}، نیازمند دخالت پروتئین پروآپوپتوتیک Bax است. بنابراین آسیب DNA، P_{53} را فعال کرده و این پروتئین، پروتئین Bax را فعال می‌کند. پروتئین Bax موجب آزاد شدن cytc از میتوکندری می‌شود و cytc، آپوپتوز را آغاز می‌کند.

SIR2 پروتئین هسته‌ای دیگری است که از NAD^+ بعنوان کوفاکتور جهت داستیله‌کردن هیستونها استفاده می‌کند. هیستونهای داستیله ژنهای خاموش مثل پروتوانکوژنها را غیر فعال نگه می‌دارد. کاهش NAD^+ SIR^2 را غیرفعال کرده و اجازه می‌دهد که هیستونها استیله شده و ژنهای خاموش (مثل پروتوانکوژنها) بطور غیر مجاز بیان شوند.

H_2 O_2 میتوکندریایی احتمالا با تولید ROS توسط NADPH اکسیدازهای سیتوزولی افزایش می‌یابد. NADPH اکسیدازها O_2 را احیا کرده و ایجاد آنیون سوپراکسید (O_2) در سیتوزول می‌کنند. بارزترین ویژگی NADPH اکسیدازها، انفجار اکسیداتیوماکروفاژی است که بمنظور کشتن میکروارگانیسم های فاگوسیت شده ایجاد O_2 می‌کند. NADPH،M ox -1 اکسیداز دیگری است که همولوگ gp9lphox زیر واحد کاتالیتیک NADP اکسیداز فاگوسیت است Mox -1 ایجاد $\overline{O}_2$ می‌کند و بیان بالای آن در سلولهای NIH3T3، موجب افزایش سرعت میتوتیک سلولی، فراوانی ترانسفورماسیون و ایجاد تومور می‌شود. فعالیت میتوژنیک MOX -1 با افزایش بیان

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

کاتالاز، خنثی می‌شود؛ بنابراین سیگنال رشد سلول بایستی H_2O_2 باشد. این حقیقت که H_2O_2 یک سیگنال میتوژنیک برای هسته های سلولی است، برای میتوکندری فوق‌العاده مهم است چراکه H_2O_2 تنها ROS میتوکندریایی است که جهت انتشار به هسته به اندازهٔ کافی پایدار است. این آنزیمهای مختلف با همکاری هم یک شبکه متابولیک یکپارچه را با میتوکندری تشکیل می‌دهند.

تولید NO بوسیلهٔ NOS و CO بوسیلهٔ HO، مهار کننده‌های کوتاه مدت و دراز مدت کمپلکس IV و در نتیجه تولید ATP میتوکندریایی را فراهم می‌کند. همچنین مهار زنجیره انتقال الکترون (ETC) میتوکندری تولید O_2^- را افزایش می‌دهد که توسط Mn SOD به H_2O_2 تبدیل می شود. H_2O_2میتوکندریایی به هسته منتقل می‌شود ودر آنجا در غلظت‌های کم می‌تواند بعنوان یک میتوژن عمل نماید. با این حال تولید بیش از حد H_2O_2 توسط میتوکندری می‌تواند سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدان سیتوزولی (کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز وبیلی روبین) را اشباع کرده و موجب آسیبDNA هسته شود. آسیب DNA هسته‌ای می‌تواند موجب جهش پروتوانکوژنها و فعال شدن آنها شود. همچنین آسیب بیش ازحد SIR2 موجب فعال شدن PARP می‌شود که NAD^+ را از بین می‌برد. کاهش NAD^+، SIR2 را غیرفعال کرده و بنابراین موجب فعال شدن ژنهای غیرفعال nDNA نظیر پروتوانکوژنهامی‌شود. بنابراین تداخل متابولیت‌های میتوکندریایی با این سیستم‌های پاسخ به استرس می‌تواند واسطه مرگ برنامه‌ریزی شده و ترانسفورماسیون نئوپلاستیک سلول باشد. (۲۰، ۳۱، ۳۲، ۳۵، ٤١، ٤٣)

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

بیان آستانه‌ای Threshold expression :

بافت‌ها و ارگانهای مختلف در مقادیر مختلف به انرژی تولیدی میتوکندری وابسته‌اند. این مسأله در جریان مطالعات برروی سمیت مهار کننده های تنفسی در پستانداران، به خوبی مشخص شده است. مسمومیت حاد تنفسی می‌تواند موجب بی‌هوشی شود؛ درحالیکه مسمومیت مزمن سبب آتروفی چشم، دژنراسیون گانگلیای پایه و بیماریهای قلبی و کلیوی می‌شود. مطالعه بر روی دودمانهای مادری واجد جهش‌های mtDNA هتروپلاسمیک، نشان داده‌اند که هرچه درصد mt DNA های موتانت افزایش یابد، تولید انرژی کاهش می‌یابد. در نهایت اینکه، درصد mt DNAهای جهش یافته آستانه ای را ایجاد می‌کنند که موجب بروز تظاهرات بالینی می‌شوند (آستانهٔ بیان یا تظاهر). مشاهدات مختلف در بسیاری از موارد نشان داده است که آستانهٔ بیوانرژتیک تظاهرات بالینی برای ارگانهای انسان به ترتیب کاهش عبارتند از: سیستم عصبی مرکزی، قلب و عضله اسکلتی، سیستم‌کلیوی، سیستم‌اندوکرین و کبد. پایه‌های پاتوفیزیولوژیکی این آستانه‌های ارگانی هنوز نامشخص است. با این حال اطلاعات موجود نشان می‌دهند که سه فرایند میتوکندریایی در این باب مطرحند: کاهش تولید انرژی، افزایش تولید ROS و شروع آپوپتوز که در نهایت با از بین بردن تعدادکافی از سلولهای ارگان، موجب نقص عملکردی آن شده و بیماری ایجاد می‌کند.

هرچند بیان آستانه‌ای ممکن است در بافت‌های مختلف متفاوت باشد، اما مطالعات ژنتیکی مکرراً نشان داده‌اند که تفاوت در عملکرد میتوکندری بین سولهای نرمال و غیرنرمال می‌تواند کاملاً کوچک باشد. در هیبریدهای سلول سوماتیک بین سلولهای

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

مقاوم به کلرا مفنیکل و حساس به کلرامفنیکل (CAP)، تنها ۱۰٪ mtDNA مقاوم به C AP نیاز است تا سلول درCAP زنده بماند و رشد کند (یعنی حتی اگر ۹۰ – ۸۹٪ mtDNA ها حساس به CAP باشند بازهم سلول در CAP رشد کرده و زنده می‌ماند . همچنین در بیماریهای ناشی از جهش در ژنهای DNAtRNA میتوکندری، قبل از اینکه تظاهرات بالینی و بیوشیمیایی ایجاد شود (به حد آستانه برسد) بایستیmtDNA های جهش یافته بالا باشد. درخانواده‌هایی که واجد جهش MTTK MERRF 8344G هستند، افراد ٤٠ – ٢٠ ساله برای ظهور علائم بالینی نیازمند حداقل ۸۵٪ mtDNA موتانت هستند. بخشی از اثر آستانه‌ای توسط تئوری کنترل تنفسی توضیح داده می‌شود. بخوبی مشخص شده است که کمپلکس‌های تنفسی خاصی می‌توانند قویاً مهار شوند بدون اینکه سرعت تنفس کاهش یابد. این مسأله از این حقیقت ناشی می‌شود که کمپلکس‌های تنفسی مختلف، نسبت به سرعت کلی جریان الکترون در زنجیره تنفسی، دارای درجات متفاوتی از ظرفیت تنفسی مازاد هستند. بعنوان مثال فعالیت کمپلکس I بایستی بیش از ۷۰٪ کاهش یابد تا اینکه شاهد اختلال در مصرف اکسیژن یا تولید ATP ناشی از آن باشیم. بنابراین بروز یک جهش دریک زیرواحد کمپلکس DNA I میتوکندری، زمانی از تنفس میتوکندری و تولید انرژی بطور قابل توجهی جلوگیری می‌کند که درصد نسبتاً بالایی ازmtDNA های سلولی را شامل شود. (٦، ١٥، ٢٠و ٣٤)

بیماریهای میتوکندریایی ناشی از جهش‌های سیستمیک:

بیماریهای میتوکندریایی درقالب علائمی مثل نوروپاتی چشمی ارثی لبریا Leber’s hereditary optic neuropathy (LHON) یا سندرم Leigh و یا بیماریهای

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

دژنراتیو مولتی سیستم نظیر انسفالومیوپاتی‌های میتوکندریایی، ظاهر می‌شوند. بیماریهای میتوکندریایی می‌توانند ناشی از جهش های mtDNA، جهش‌های nDNA و اینتراکشن‌های اشتباه دو سیستم ژنتیکی باشند؛ در نتیجه طبقه‌بندی، تشخیص، پیش‌آگهی و درمان بیماریهای میتوکندریایی مشکل است. فنوتیپ‌های متغیر و متنوع بیماریهای میتوکندریایی ناشی از نقش کلیدی میتوکندری در فرایندهای سلولی مختلف و نیز پیچیدگی ژنتیکی آن است. تولید انرژی، ایجاد R OS و شروع آپوپتوز از عملکردهای سلولی میتوکندری هستند.

موتاسیون‌های mtDNA شامل موتاسیونهای تعویض باز و نوآرایی می‌باشند. موتاسیونهای تعویض باز می‌توانند جهش‌های اشتباهی باشند که ژنهای کد کنندهٔ پروتئین را تحت تأثیر قرار می‌دهند و یا جهش‌هایی باشند که ژنهای rRNA و tRNA را تغییر می‌دهند. موتاسیونهای نوآرایی که بخشی از میتوکندریال DNA را حذف می‌کنند، عموماً با حذف یک یا چند tRNA یا rRNA همراهند.

Rearrangment mutations (b,base substituitution a:(m;DNA mutations }

affecting protein coding genes : (a; base substitution mutations

missensem.

Protein Synthesis mutations altering tRNA and rRNA genes (b

موتاسیونهای پاتوژنیک nDNA می‌توانند ژنهای ساختمانی کمپلکس‌های تنفسی، ژنهای assembly، ژنهای آنتی‌اکسیدان و ژنهای همانندسازی و ترمیم mtDNA را تحت تأثیر قرار دهند. بدلیل این پیچیدگی‌های ژنتیکی و پاتوفیزیولوژیکی، یک فنوتیپ خاص بیماری میتوکندریایی می‌تواند توسط انواع مختلفی ازجهش‌های m t DNA 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

n DNA ایجاد شود؛ بعبارت دیگر جهش‌های متعددی قادرند یک فنوتیپ یکسان از بیماری میتوکندریایی را بوجود آورند. از طرف دیگر انواع مختلفی از فنوتیپ‌ها نیز می‌توانند توسط یک موتاسیون واحد ایجاد شوند. در این تحقیق بیماریهای میتوکندریایی از چشم‌انداز فنوتیپی مورد بحث قرار می‌گیرند چرا که این همان چیزی است که با پزشک مواجه می‌شود و هر تغییرات ژنتیکی مختلفی که آن فنوتیپ را ایجاد می‌کنند مورد بحث قرار خواهند گرفت.(٦، ١٩، ٢٠، ٢٤)

LHON(Leber's Hereditany optic Neuropathy): (١،٣، ١٨، ٢٠ و٢٧)

LHON، یک فرم حاد یا تحت حاد و دوطرفه از دست رفتن بینایی مرکزی ناشی از دژنراسیون لایه سلولی گانگلیون شبکیه و عصب چشمی است که منجر به اسکوتوم مرکزی می‌شود. سن شروع این بیماری، عموماً دهه۲۰ و ۳۰ است، اما شروع علائم و نشانه‌ها می‌تواند از دوران بچگی تا بزرگسالی می‌باشد. شروع و پیشرفت کوری نسبتاً سریع بوده و هردو چشم دریک دوره زمانی بینایی خود را از دست می‌دهند. بیماری عمدتاً فامیلی است و در تمام موارد فامیلی، افراد مبتلا از رده مادری با هم مرتبط هستند. مردان واجد یک تمایل ذاتی برای ابتلا هستند، بطوریکه دربرخی موارد نسبت مردان مبتلا به زنان ٤ به ١ گزارش شده است. هرچند اکثر بیماران عمدتاً LHON را تظاهر می‌کنند اما موتاسیونهای بسیار شدید قادرند علائم نورودژنراتیو دیگری رانیز نشان دهند. مشخص شده است که این بیماری عمدتا ناشی از جهش درmtDNA است. اولین جهش mtDNA که منجر به L HON می‌شود؛ جهش LHON11778A $MTND_4$است که درسال ١٩٨٨ شناسایی شد. هرچند بیش از ٢٠ جهش اشتباه با

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

بیماری LHON مرتبط شده‌اند؛ با این حال تنها ۳ جهش اصلی علل شایع LHON گزارش شده‌اند؛ که عبارتند از: ۱) $MTND_4$ LHON11778A ۲) $MTND_1$ LHON 3460A ۳) $MTND_6$ LHON14484C این سه جهش اصلی که عمدتا بصورت LHON تظاهر پیدا می‌کنند؛ در بسیاری از فامیل‌های LHON غیر مرتبط با هم مشاهده شده‌اند، درتعداد زیادی از mtDNA های کنترل شناسایی نشده‌اند و بندرت باهم اتفاق می‌افتند؛ بنابراین این جهش‌ها را می‌توان ریسک فاکتورهای قدرتمند ایجاد LHON درنظر گرفت. این سه جهش روی هم حدود ۹۰٪ بیماران اروپایی را تشکیل می‌دهند؛ بطوریکه جهش $MTNO_4$ LHON11778A $_n$ حدود ۵۰٪ موارد و جهش‌های M TND_1 LHON3460A و MTND LHON14484C ، هرکدام حدود ۱۵٪ موارد را شامل می‌شوند. در آسیا جهش $MTND_4$ LHON11778A ، ۹۵٪ از بیماران را شامل می‌شود.

جهش M TNO_4 LHON11778A $_n$:

این جهش که کدون ۳٤۰ از ND_4(که بسیار محافظت شده‌است) را از Arg به His تبدیل می‌کند؛ بیان متفاوتی را در فامیل ها نشان می‌دهد؛ مردان بطور غالب مبتلا می‌شوند و درحدود ١٤٪ موارد هتروپلاسمیک است. درمیان فامیل‌های LHON11778A ، حدود ٦٠ – ٣٣٪ خویشاوندان مادری مبتلا هستند که ۸۲٪ افراد مبتلا مرد و ۱۸٪ زن می‌باشند. تنها٤٪ افراد مبتلا، بهبود بینایی پیدا می‌کنند. رنج شروع علائم از۸ تا ٦٠ سالگی است و میانگین سن شر وع ٢٧/٦ است. حدود ۵۸٪ بیماران علائم افتالمولوژیکال دیگری را نیز نشان می‌دهند که عبارتند از: ثلانژ کتازی پری‌پا

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

پیلاری، میکروآنژزیوپاتی، Vascular tortuosity ,disk psendo – edema. در ۵۵٪ از بیماران از دست رفتن بینایی درهر دوچشم بطور همزمان شروع می‌شود؛ در بقیه موارد میانگین فاصله زمانی بین دو چشم ۱/۸ماه و ماگزیمم آن حدود ۹ ماه است. پس از شروع از بین رفتن بینایی پیشرفت آن می‌تواند سریع و یا کند بوده و تا۲٤ ماه به‌طول انجامد ولی میانگین آن ۳/۷ ماه است. هرچند ناهنجاریهای ملایم دیگری مثل نارسایی هدایت قلبی از قبیل فاصله Q T غیرنرمال، ناهنجاریهای اسکلتی و علائم عصبی دیگر، نیز بااین موتاسیون مرتبط شده‌اند. اما اغلب موارد این بیماری به آتروفی چشم محدود می‌شود. همچنین جهش$M\ TND_4\ LHON11778A$ ، دریک بیمار با سندرم WoLfram مرتبط شده است که شامل دیابت ملیتوس، آتروفی چشم و کری Sensorineural است. برخی مطالعات بیوشیمیایی برروی این جهش، نقص آنزیمی کمپلکس I را در آن تا ۵۰٪ گزارش کرده‌اند. با این حال تحقیقات بسیار زیادی نیز وجود دارند که هیچ کاهش قابل ملاحظه‌ای را درفعالیت کمپلکسI گزارش نکرده‌اند. به هرحال اغلب مطالعات نشان داده‌اند که تنفس میتوکندری با استفاده از سوبستراهایی که به کمپلکس I متصل می‌شوند (می‌رسند)، ۵۰ – ۳۰٪ کاهش دارد در حالیکه سرعت تنفس با استفاده از سوکسینات نرمال است. هنگامیکه mtDNA واجد جهش فوق به یک زمینهٔ هسته ای دیگر منتقل می شود، نقص تنفسی نیز منتقل می شود که این امر نشان می دهد که نقص تنفسی به موتاسیونmtDNA مربوط است. گزارش شده است که این جهش مقاومت بالایی به روتنون ایجاد می‌کند. روتنون یک مهارکنندهٔ کمپلکسI است که بعنوان آنتاگونیست یوبی‌کینون عمل می‌کند. همچنین آزمایشات نشان داده‌اند که افنیته آنزیم موتانت به آنالوگهای یوبیکینون نیز تغییر کرده

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

است. این مشاهدات در نهایت به این نتیجه منجر شده است که موتاسیون M TND$_4$ LHON11778A ، اینتراکشن کمپلکس I را با یوبیکینون تحت تأثیر قرار می‌دهد. ازطرف دیگر این فرضیه نیز وجود دارد که تغییر آمینواسید موجب مختل شدن عملکرد حفظ انرژی (ترانس لوکاسیون پروتون) آنزیم می‌شود و یا واسطه‌های یوبی سمیکینون را ناپایدار می‌کند که تولید ROS را موجب می‌شود. همچنین فقدان نقص آنزیمی (عدم کاهش فعالیت کمپلکسI) در حضور یک نقص تنفسی آشکار می‌تواند ناشی از اختلال درترانس لوکاسیون پروتون بوده و یا ناشی از تغییر درافنیتهٔ کوآنزیم Q باشد؛ که این مورد اخیر در تحقیقاتی که درآنها از آنالوگ کوآنزیم Q در غلظت‌های غیر فیزیولوژیک بعنوان پذیرندهٔ الکترون استفاده می‌شود، پنهان می‌ماند.

موتاسیون M TND$_1$LHON 3460 A، Ala کدون ۵۲ژن N D$_1$ را به Thr تبدیل می‌کند. تظاهرات بالینی این جهش عموماً به LHON محدود می‌شود و تنها گاهی این موتاسیون با علائم نورولوژیک دیگر همراه است. با این وجود مشخص شده است که در بیماران واجد این جهش، می‌تواند مالتیپل اسکلروزیس (MS) ظاهر شود. این موتاسیون در درصدکمی از فامیل‌ها بصورت هتروپلاسمیک گزارش شده است. تعداد خویشاوندان مادری مبتلا حدود ۷۵٪ گزارش شده است و ۸۰ –۴۰٪ افراد مبتلا را مردان تشکیل می‌دهند. همچنین وضعیت بینایی حدود ۲۲٪ افراد مبتلا بهبود می‌یابد. موتاسیونM TND$_1$LHON 3460 A با کاهش قابل توجه فعالیت کمپلکس I و کاهش تنفس همراه است؛ بطوریکه مطالعات متعدد برروی سلولهای بیمار، کاهش ۸۰ – ۶۰٪ی را در فعالیت ویژه کمپلکس I گزارش کرده‌اند. هنگامی که فعالیت کمپلکس I با آنالوگ‌ها و یا مشتقات یوبی‌کینون تیترشود، یک الگوی مهار سوبسترا

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

مشاهده می‌شود؛ این مسأله نشان می‌دهد که نقص بیوشیمیایی، تغییر افنیتهٔ اتصال به یوبی کینون است. این فرضیه با این حقیقت که پلی پپتیدهای ND_1 و ND_6 از اجزای جایگاه اتصال به یوبی‌کینون هستند، همخوانی دارد. موتاسیون $MTND_6$ LHON14484C، موجب تبدیل متیونین کدون ٦٤ پروتئین ND_6 به والین می‌شود.

این موتاسیون عموماً هموپلاسمیک بوده و تنها بطور نادر هتروپلاسمیک است که این امر نشان می‌دهد، که این موتاسیون آنقدر ملایم است که اکثر mtDNAها بایستی موتانت باشند تایک فنوتیپ را موجب شوند. همچنین گزارشهای مختلف حاکی از آن است که موتاسیون $MTND_6$ برخلاف موتاسیون‌های $MTND_4$ و $MTND_1$، به تنهایی قادر به ایجاد LHON نیست. این موتاسیون ازاین نظر جالب توجه است که بیماران تمایل به بهبود بینایی دارند؛ بطوریکه تا ۵۰٪ بیماران بهبود بینایی می‌یابند. بنابراین موتاسیون$MTND_6$ کمترین پاتوژنیسیتی را دربین موتاسیون‌های اصلی LHON دارد. فعالیت ویژه کمپلکس I در لنفوبلاست‌ها بیماران واجد این جهش، نرمال بوده ولی تنفس با استفاده از سوبستراهای کمپلکس I، ۲۰ –۱۵٪ کاهش نشان می‌دهد. با این حال مطالعاتی که در فیبروبلاست‌ها و پلاکت‌های بیماران انجام گرفته، نتایج ضدونقیضی را به همراه داشته است؛ بنابراین مطالعات بیشتری نیاز است تا نارسایی‌های عملکردی ناشی از این جهش بطور دقیق مشخص شوند اما آنچه مسلم است اینکه نقص بیوشیمیایی جهش $MTND_6$، خفیف‌تر از جهش های $MTND_1$ و $MTND_4$ است. جهش‌های دیگری نیز وجود دارند که احتمال می‌رود در ایجاد LHON موثر باشنداما آنها فوق‌العاده نادر بوده و عموما تنها در یک مقاله یا فامیل گزارش شده‌اند و به همین دلیل صحبت‌کردن در مورد این واریانت ها مشکل است.

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

این موتاسیون‌های نادر عبارتند از: ۱- LHON 5244A $MTND_2$ M ۲- $MTND_5$ LHON13730A ۳- LHON14482G $MTND_6$ ٤- LHON9101C $MTAT_6$ ٥- LHON9804A $MTCO_3$.

دوموتاسیون اول هتروپلاسمیک بوده و بنابراین احتمالا موتاسیونهای پاتوژنیک هستند درحالیکه موتاسیون های دیگر هموپلاسمیک بوده و بنابراین پاتوژنیسیتی آنها نامشخص است. همچنین موتاسیون LHON4160 $MTND_1$ به همراه موتاسیون اصلی LHON14484C $MTND_6$ در تعداد زیادی از بیماران واجد آتروفی چشمی‌حاد و علائم نورولوژیک دیگر شناسایی شده است؛ بنابراین احتمالا این موتاسیون پاتوژنیسیتهٔ جهش اصلی LHON14484C $MTND_6$ را افزایش می‌دهد.

مکانیسم های پاتوفیزیولوژیکی احتمالی LHON :

مکانیسم پاتوفیزیولوژیکی که جهش‌های LHON بواسطهٔ آن موجب از دست رفتن حادبینایی در بالغین جوان می‌شود، هنوز کاملا مشخص نشده است. و جه مشترک تمامی جهش‌های LHON، یک نقص تنفسی است که انتقال الکترونها از کمپلکس I به COQ_{10} را مهار می‌کند دروابع درتمامی جهش‌های اصلی LHON اینتراکشن کمپلکس I با COQ_{10} دچار اشکال شده است . بعبارت دیگر این جهش ها در موقعیتی رخ می‌دهند که در اینتراکشن کمپلکس I با COQ_{10} دخیل است. ارزیابی صحیح چنین نقصی بدلیل مشکلات سنجش کمپلکس I با سوبسترای فیزیولوژیک یعنی COQ_{10}، مشکل است و استفاده از آنالوگهای COQ_{10} برای این منظور ضروری 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

با توجه به اینکه نقص عمده در درموتاسیونهای LHON، مهار زنجیره انتقال الکترون در بین کمپلکس I و COQ_{10} است؛ بنابراین می‌توان گفت که اساس پاتوفیزیولوژیک این بیماری، کمبود مزمن انرژی یا افزایش تولید ROS است. افزایش تولید ROS و استرس اکسیداتیو، ازدو طریق ممکن است در پاتولوژی LHON نقش ایفا کند:

۱- ممکن است استرس اکسیداتیو مزمن موجب آسیب mTDNA و از بین رفتن عملکرد میتوکندری در سلولهای گانگلیون رتینال و عصب بینایی شود و این آسیب تا اندازه‌ای وسیع باشد که درنهایت mtPTP نورونی فعال شود و سلولها در معرض مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده قرارگیرند. این مدل توضیح می‌دهد که چگونه یک بیماری مزمن می‌تواند به یک شروع ناگهانی علائم با یک دوره پرشتاب منجر شود و از این نظر جالب است.

۲- از طرف دیگر افزایش تولید ROS توسط میتوکندری موجب غیرفعال شدن NO (گشادکنندۀعروقی) می‌شود که این امر موجب انقباض مزمن عروقی، ایسکمی و مرگ سلولهای گانلیون شبکیه می‌شود. میکروآنژیوپاتی، تلانژکتازی رگهای شبکیه و پیچیدگی عروقی، علائمی در بیماران LHON هستند، که همگی از مشکلات عروقی شبکیه ناشی می‌شوند. N O یک گشادکنندۀ عروقی طبیعی بوده و به شدت به R OS حساس است و توسط آن غیرفعال می‌شود. بنابراین موتاسیون‌های LHON، زنجیره انتقال الکترون را مهار کرده و تولید R OS توسط میتوکندری را افزایش می‌دهند؛ این ROSها بطور مزمن، NO عروق شبکیه را شدیداً کاهش داده موجب انقباض عروقی و در نهایت انقباض اسپاسمی عروق خونی شبکیه شده و سلولهای گانگلیای شبکیه را

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

از اکسیژن و مواد غذایی محروم می‌کند که این مسأله موجب ایسکمی و مرگ نـورونی می‌شود. بنابراین شروع ناگهانی از دست رفتن بینایی را می‌توان فرمی از یـک اسـتروک رتینال درنظر گرفت.

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

LHON، مولیتپل اسکلروزیس و دیستونی:

هرچند اغلب مواردLHON با آتروفی چشم مشخص می‌شوند ولی برخی موارد این بیماری، علائم نورولوژیکی دیگری را تظاهر می‌کنند که نشادهندهٔ بیماریهای دیگری است که احتمالاً منشأ میتوکندریایی دارند. از جمله این موارد می توان تظاهرات شبه MS و اختلالات حرکتی را نام برد. ارتباط بین جهش‌های اصلی LHON و یک بیماری دمیلینه کنندهٔ شبه MS، بارها گزارش شده است. حدود ۲ -۱٪ زنان واجد جهش LHON11778A $MTND_4$ همراه با بیماری دمیلینه کننده شبه MS تشخیص داده می شوند. برخی زنان واجد جهش مذکور مبتلا به LHON ، در نهایت علائم بالینی یا نورولوژیکی MS را تظاهر می‌کنند. موارد مشابه دیگری در ارتباط با سایر جهش های اصلی LHON نیز گزارش شده است. بادرنظرگرفتن اینکه فراوانی جمعیتی LHON و MS نادر است، لذا بالابودن فراوانی بروز همزمان این دوبیماری احتمالاً نشان دهندهٔ یک علت مشترک است. ممکن است لیز سلول عصبی ناشی از نارسایی میتوکندریایی، موجب آزاد شدن پروتئین‌های سلولی شود، که پاسخ اتوایمیون را آغاز می‌کنند.

همچنین مشاهداتی وجود دارند که نارسایی‌های میتوکندریایی، مشخصهٔ شایع دیستونی هستند. آنالیز بیوشیمیایی برخی موارد دیستونی ایدیوپاتیک، نقص نسبی در کمپلکسIII را نشان داده است. همچنین نقایص کمپلکس I در میتوکندریهای پلاکت‌های تعداد زیادی از بیماران دیستونی مشاهده شده است؛ بطوریکه بیماران

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

واجد دیستونی جنرالیزه، ٦٢٪ و بیماران واجد دیستونی موضعی ۳،۷٪ کاهش در فعالیت کمپلکس I نشان می‌دهند.

اختلالات حرکتی نیز دربرخی از بیماران MTND $_4$ LHON 11778A گزارش شده است. بعنوان مثال فردی که واجد جهش MTND $_4$ LHON11778A بوده و درسن ۳۷ سالگی بینایی‌اش را ازدست داده بود، درسن ۳۸ سالگی دچار ترمور خارج‌هرمی – مخچه‌ای و سفتی طرف چپ بدن ناشی از ضایعات دوطرفهٔ هستهٔ قاعده‌ای مغز شده است؛ دیگر بیماری که درسن ۲۳سالگی نابینا شده بود، علائم پیرامیدال شامل پاراپارزی اسپاستیک، کلونوس کشکک و مچ‌پا و ضعف عضلانی منتشر را نمایان کرده است.

جهش اصلی MTND $_6$LHON14484C هنگامی که به همراه جهش MTND $_1$ LHON4160C (که لوسین کدون ۲۸۵ پلی‌پپتید ND_1 را به پرولین تبدیل می‌کند)، ظاهر شود؛ با اختلالات حرکتی و سایر علائم نورودژنراتیو همراه است. تظاهر بالینی بیماری شروع ناگهانی آتروفی چشم است. علاوه برآتروفی چشم دوتظاهر نورولوژیک دیگر نیز وجود دارد ۱- اولی که در دهه اول یا دوم زندگی ظاهر می‌شود، با اختلال در راه‌رفتن شروع شده و به آتاکسی (عدم‌تعادل)، اسپاستیسیتی (سفتی عضلات)، ترمور (لرزش)، دیس‌آرترا (اختلال در تلفظ کلمات)، علائم ستون خلفی و ناهنجاریهای اسکلتی پیشرفت می‌کند. ۲- دومی در ۱۰ –۵ سالگی شروع می‌شود که با بیماری شدید مغزی همراه بوده و گاهی منجر به مرگ می‌شود. علائم اولیه شامل سردرد، تشنج و تنفس غیرنرمال است. آنالیز بیوشیمیایی میتوکندریهای مشتق از پلاکت، یک کاهش ۸۰٪ را در فعالیت ویژه کمپلکس I نشان داده است. (۲۰، ۲۷)

www.kandoocn.com

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

بیماری پارکینسون (PD) و بیماری هانتینگتون (HD) :

(۷، ۸، ۱۰، ۱۲، ۲۰، ۲٤، ۵۱) بدون شک فاکتورهای متعددی در اتیولوژی PD مشارکت دارند که با توجه به اطلاعات بیوشیمیایی و ژنتیکی یکی از این فاکتورها احتمالاً نارسایی‌های عملکردی میتوکندری است. بیماری پارکینسون ازنظر بالینی برادی کینزی (کندشدن غیرطبیعی حرکات)، ریژیدیتی (عدم انعطاف‌پذیری) و ترمور (لرزش) ناشی از مرگ نورونهای دوپامینرژیک درماده سیاه مشخص می‌شود. علائم بالینی عموماً زمانی ملاحظه می‌شوند که حدود ۸۰ درصد نورونهای دوپامینرژیک از دست رفته‌اند. ازنظر نوروپاتولوژیکی، نورونهای بیمار PD، واجد اجسام لوی (Lewy) هستند.

ژنتیک کروموزومی بیماری پارکینسون:

P D از نظر بالینی و ژنتیکی بصورت هتروژن است. هرچند مدتها یک جزء وارثتی برای بیماری پارکینسون در نظرگرفته می‌شد؛ لکن مطالعات متعدد در تعیین این جزء قابل توارث، ناموفق بوده‌اند.

دوژن PD شناسایی شده است: یکی از این دوژن که بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته است، آلفا – سینوکلین (α – Synuclein) را کد می‌کند که جزء اصلی تشکیل دهندهٔ اجسام لوی است. یک موتاسیون کدون ۲۰۹ در بیماران P D شناسایی شده است. α– سینوکلین، مثل آمیلوئیدبتا ($A\beta$) در بیماری آلزایمر، می‌تواند در حضور مس (CU^{2+}) یا پپتید $A\beta_{25-35}$، الیگومریزه شود. همچنین اکسیداسیون α– سینوکلین بوسیلهٔ C U^{2+} و H_2O_2، اگر یگاسیون آنرا تحریک می‌کند. ژن دیگر پارکین (Parkin) 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

که موجب P D جوانان می‌شود (juvenile – onset PD) که بصورت اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد. پارکین یک پروتئین یوبیکوئیتوس است که در مغز فراوان بوده و بعنوان یوبیکویتین- پروتئین لیگاز عمل می کند. بنابراین موتاسیون‌های پارکین احتمالاً تجزیه و پاکسازی پروتئینی را تحت تأثیر قرار داده و منجر به اگریگیشن و مرگ نورونی می‌شود. همچنین فراوانی نارسایی‌های CytP450 منواکسیژناز نیز در بیماران PD، بالا گزارش شده است. حضور یک الل‌موتانت، ریسک PD را حدود ۲/۵ برابر افزایش می‌دهد. ارتباطی بین یک الل منوآمین اکسید از B (MAO–B) و PD نیز گزارش شده است که البته این امر هنوز اثبات نشده است. بنابراین واضح است که ناتوانی در سمیت‌زدایی موثر سموم محیطی، ممکن است تا حدودی در افزایش استعداد ابتلا به P D، نقش داشته باشد.

جهش‌های mtDNA در PD :

جهش‌های mtDNA نیز در مطالعات مختلف با P D لینک شده است. دریک شجره نامه مادری واجد جهش $MTND_4$ LHON11778A، چهارفرد با آکینزی (فقدان یا بدی حرکات) و ریژیدیتی تیپیک پارکینسون وجود داشته است. حداقل یکی از افراد مبتلا به لودوپا پاسخ داده است. اگرچه هیچکدام از خویشاوندان مادری دچار آتروفی چشم نشده‌اند ولی افتالموپلژ یا (فلج کامل عضلات چشم) و پتوزیس (پایین افتادن پلک بالا در اثر فلج) دریک عضو فامیل دیده شده است. تعیین توالی کل mtDNA، فقط جهش 11778A را نشان داده است. همچنین جهش کدون ۲۰۹ آلفا سینوکلین و جهش‌های پارکین وجود نداشته‌اند. بنابراین جهش $M\ TND_4$ LHON11778A،

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

اصلی‌ترین علت پارکینسونیسم در این فامیل می‌باشد. شجره‌نامه دوم، ترمور، ریژیدیتی (عدم انعطاف‌پذیری)، پارکینسون (PD) و کری عصبی با یابدون القای آمینوگلیکوزید را نشان داده است. تعیین توالی کامل mtDNA این شجره‌نامه، موتاسیون کری MT RNRI DEAF 1555G را آشکار ساخت. بنابراین جهش 1555، احتمالاً تنها عامل اتیولوژی PD در این فامیل است. بیمار سوم با شروع پارکینسون در دوران بچگی و انسفالومیوپاتی، مشخص شده است. این فرد واجد یک حذف ۵ جفت‌بازی در ژن COI در mtDNA بوده است. به منظور شناسایی سایر جهش‌های mtDNA که احتمالاً با PD مرتبطند، mtDNAهای سه‌بیمار PD تعیین توالی شدند. این کار واریانت‌های مختلفی را نشان داد که یکی از آنها یک جهش اشتباه در موقعیت (۷۲۳۷ np) در ژن MT CO I بوده است. با این حال هیچکدام از واریانت‌ها در میان تمامی بیماران ثابت نبوده و در یک مطالعه، ۱۹ بیمار P D واجد اجسام لوی، فاقد موتاسیون ۷۲۳۷ بوده‌اند. توالی کامل mtDNA بیمار PD سوم، دوموتاسیون جدید را نشان داد: ۱- تغییر G به A در جفت نوکلئوتید ۱۷۰۹ در ژن MT RNR2، ۲- تغییر A به G در nP ۱۵۸۵۱ درژن MTCYB که Ile را به والین تبدیل می‌کند. هیچکدام از این موتاسیونها در تعداد زیادی از کنترل‌ها یافت نشدند و واریانت ۱۵۸۵۱ قبلا دریک بیمار دچار کاردیومیوپاتی‌هایپرتروفیک یافت شده بود. این تعیین توالی‌ها و سایر تعیین توالیهای mtDNA بیماران PD، واریانت‌های جدیدی از mtDNA را نشان داده است اما هر بیمار انواع خاصی از واریانت‌ها را دارا بوده است. بنابراین یا جهش‌هایmtDNA نقش مهمی در اتیولوژی PD ندارند و یا اینکه هر کدام از موتاسیون‌های mtDNA

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

احتمالا از طریق اینتراکشن با سایر فاکتورهای ژنتیکی و محیطی درایجاد PD مشارکت می‌کنند.

اختلالات میتوکندریایی در PD :

مطالعات بیوشیمیایی متعددی، وجود نارسایی‌های میتوکندریایی را در P D نشان داده‌اند. P D می‌تواند توسط آلودگی با مپریدین (meperidine) یا ۱- متیل ، ٤- فنیل، ۱، ۲، ۳ و ٦- تتراهیدروپیریدین (MPTP) (یک ماده صناعی ممنوع)، در انسان و حیوان القا شود. MPTP توسط منوآمین اکسید از B، به فرم فعال آن یعنی ۱- متیل، ٤- فنیل‌پیریدینیومون (MPP^+)، اکسید می‌شود. MPP^+ بطور فعال توسط نورونهای دوپامینرژیک ماده سیاه از طریق انتقال دهنده‌های دوپامین برداشت شده و بطور الکترواستاتیک، مثل سایر ترکیبات کاتیونی لیپوفیل، جذب میتوکندری می‌شود. بدین ترتیب با افزایش غلظت MPP^+، درداخل نورونهای دوپامینرژیک و میتوکندریهای آنها، غلظت MPP^+ داخل میتوکندری چندصد برابر افزایش یافته و به حد میلی مولار می‌رسد. در این غلظت‌ها، MPP^+ بطور برگشت‌پذیری کمپلکس I میتوکندری و درنتیجه تنفس توسط سوبستراهای NADH لینک را مهار می‌کند. مهار کمپلکس I درجایگاه بین مرکز آهن – گوگرد و کوآنزیم Q اتفاق می‌افتد که همان جایگاهی است که باربیتوراتها، روتنون و پیریسیدین A متصل می‌شوند. هرچندانکوباسیون کمپلکسI با MPP^+ ۱۰ میلی مولار به مدت ۱۵ دقیقه، ٤۰٪ کمپلکس I را بطور برگشت‌پذیر مهار می‌کند اما انکوباسیون طولانی مدت موجب مهار برگشت‌ناپذیر آنزیم تا ۷۸٪ می‌شود و این اثر توسط رفتگرهای (Scavengers) رادیکال اکسیژن مهار می‌شود. این

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

پدیده نشان می‌دهد که بخشی از اثر MPP^+، القای آسیب رادیکال اکسیژن بواسطهٔ مهار کمپلکس I است. اهمیت گونه‌های فعال اکسیژن (ROS_S) در توکسیسیتی MPP^+، بوسیلهٔ افزایش حساسیت موش دچار کمبود MnSOD، به MPTP، تأیید شده است. موش با ۵۰درصد MnSOD نرمال، هنگامی که با MPTP مواجه شود، نسبت به موش بادرصد بیشتر MnSOD نرمال، درجهٔ وسیع‌تری از توکسیسیتی هستهٔ قاعده‌ای را نشان می‌دهد. همچنین MPP^+ در غلظت ۲ میلی‌مولار قادر است آلفا کتوگلوتارات دهیدروژنازNADH- لینک را تا ۵۵٪ مهار کند. این اثر به همراه مهار کمپلکس I، موجب مهار کلی حالت III تنفس میتوکندریایی تا۸۸٪ می‌شود. این گزارشات که MPP^+ موجب القای PD از طریق مهار کمپلکس I می‌شود، به تحقیق در مورد سطوح آنزیم‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو در بیماران PD منجر شد. اولین کار در این مورد، آنالیز هموژنات‌های ماده سیاه حاصل از اتوپسی بیماران بود که کاهش ۳۹ درصدی فعالیت کمپلکس III+I و کاهش ۳۰ درصدی فعالیت کمپلکس I را نشان داد. مطالعات دیگر کاهش ۳۷ – ۳۰ درصدی در فعالیت کمپلکس I و کاهش ۳۵ – ۲٤ درصدی در فعالیت کمپلکس III+I راگزارش کردند. در کورتکس، مخچه (Cerebellum)، تگمنتوم (قسمت خلفی پایه مغزی)، هستهٔ دم‌دار (Caudate) و گلبوس پالیدوس، کاهش قابل توجهی درفعالیت کمپلکس I مشاهده نشد. میتوکندریهای جدا شده از مغز بیماران PD، کاهش قابل توجهی را در فعالیت کمپلکس III در استریاتوم (جسم مخطط)، نشان دادند (حدود ۳۳٪). مطالعات بعدی کاهش ۲۵ درصدی فعالیت کمپلکس I را نیز در استریاتوم مشخص کرد. رنگ‌آمیزی ایمونوهیستو شیمیایی قسمتهای مختلف ماده سیاه با استفاده از آنتی‌بادیهای کمپلکس I،

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

متوسط کاهش ۳۵ درصدی را نشان داده‌است درحالیکه این رنگ‌آمیزی در مورد کمپلکس‌های III و IV بیماران PD کاهشی را نشان نداده‌است. به هرحال اطلاعات موجود حکایت از آن دارند که بیماران PD ، واجد نقص نسبی کمپلکس I در نورونهای ماده سیاه خود هستند. بمنظور تعیین اینکه آیا اختلالات موجود در ماده سیاه، سیستمیک است یا نه، آنزیم‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو در پلاکت‌ها و عضله اسکلتی مورد بررسی قرار گرفتند. پلاکت‌ها برخی از همان ویژگیهای بیوشیمیایی نورون‌های دوپامینرژیک ماده سیاه را دارا می‌باشند. آنها MAO–B را بیان می‌کنند و واجد مکانیسم‌های خاص برداشت آمین هستند که می‌توانند ترکیبات سایتوتوکسیک مثل $M\ PP^+$ را درخود تغلیظ کنند. اولین مطالعه، کاهش ٥٤ درصدی کمپلکس I را در پلاکت‌ها نشان داده است. مطالعات دیگر نیزکاهش‌های ۲۰ درصدی، ۳۰درصدی و ۵۰درصدی را در مورد کمپلکس I، گزارش کرده‌اند. در یک مطالعه نیز فعالیت کمپلکس I+III کاهش قابل توجهی نداشته است. بنابراین مجموع اطلاعات حاصل از پلاکت‌ها، احتمال وجود یک نقص سیستمیک را در بخشی از بیماران P D تأیید می‌کند.

همچنین مطالعات برروی، آنزیم‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندیهای عضله اسکلتی نیز، یک نقص سیستمیک کمپلکس I را در بیماران PD، نشان داده است. بعنوان مثال دریک مطالعه، کاهش ٤٠ درصدی کمپلکس I، کاهش ٤٩ درصدی کمپلکس II و کاهش ٤٠ درصدی کمپلکس IV گزارش شده است. میتوکندریهای عضله جداشده از اتوپسی بافتی بیماران PD، کاهش ٤٩ درصدی در فعالیت I+ III نشان داده‌اند و مطالعه دیگر کاهش ۷۰ درصدی فعالیت کمپلکس I را در

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

میتوکندریهای عضله یخ زده نشان داده است که البته این مقادیر بدلیل استفاده از بافت یخ‌زده می‌تواند واجد خطا باشد. از طرف دیگر مطالعاتی نیز انجام شده‌اند که هیچ نقصی را در آنزیم‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو عضله اسکلتی بیماران PD پیدا نکرده‌اند. در این مطالعات اخیر از میتوکندری‌های جداشده از بیوپسی‌های تازه و نیز از هموژنات‌های بیوپسی‌های سوزنی استفاده شده است. بنابراین ارتباط بین نقایص کمپلکسI در میتوکندری‌های عضله اسکلتی و PD مبهم است.

تولید ROS توسط میتوکندری، در پاتولوژی PD دخیل است؛ چراکه در ماده سیاه بیماران PD شاهد القای ۳۳ درصدی فعالیت Mn SOD هستیم (بدون القای CU/znSOD). مالون‌دی‌آلدهید که اندیکاتور پراکسیداسیون مزمن لیپیدی است، بطور قابل توجهی درماده سیاه بیماران PD افزایش می‌یابد. تولید هیدروپراکسید هانیز در بیماران PD، ده برابر افزایش می‌یابد. گلوتاتیون احیا در ماده سیاه بیماران PD، ٤٠درصد کاهش دارد. بنابراین این اطلاعات نشان می‌دهند که آسیب‌اکسیداتیو ایجاد شده توسط میتوکندری، درایجاد PD نقش دارد.

انتظار می‌رود که تولید فزایندهٔ ROS توسط میتوکندری که در PD مشاهده می‌شود، موجب آسیب پروتئین‌ها، چربی‌ها و DNA میتوکندری شود. در نتیجه می‌توان انتظار داشت که موتاسیونهای نوآرایی mtDNA در بافت‌های بیمار PD افزایش داشته باشد. این پیشگویی در بخش موتاسیون‌های سوماتیک mtDNA ، بحث خواهد شد.

نارسایی‌های میتوکندریایی در بیماری هانتینگتون:

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

بیماری هانتینگتون (HD)، مثل PD، یک پاتولوژی هستهٔ قاعده‌ای است که با اختلالات حرکتی و نیز ازدست دادن ادراک و تظاهرات روانی همراه است. فرم وراثتی این بیماری اتوزوم غالب بوده و بوسیلهٔ یک توالی تکراری CAG در ژن هانتینگتین در موقعیت کروموزمی 4p16.3، ایجاد می‌شود. این توالی تکراری سبب ایجاد یک توالی پلی‌گلوتامینی در پروتئین هانتینگتین می‌شود. HD یکی از پنج بیماری نورودژنراتیوی است که بوسیلهٔ یک توالی پلی‌گلوتامینی درون پروتئینی پاتولوژیک ایجاد می‌شود. (مثل آتاکسی نخاعی مخچه‌ای تایپ I « SCAI »). مطالعات فیزیولوژیکی، اختلالاتی را در متابولیسم انرژی در پاتوفیزیولوژیHD مشخص کرده‌اند. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که در این بیماران کاهش قابل توجهی درمصرف گلوکزاستریاتوم وجود دارد. (با استفاده از تکنیک (Positron emission tomography (PET). همچنین متابولیسم گلوکز درکورتکس بیماران HD نیز کاهش دارد و این بیماران افزایش قابل توجهی در مقادیر لاکتات کورتکس اوکسی پیتال (کورتکس پس‌سری) دارند. نسبت لاکتات به – N استیل آسپارتات (N AA) در کورتکس اکسی‌پیتال و هستهٔ قاعده‌ای نیز نسبت به کنترل‌ها بالاست. (این نسبت در افراد فاقد علامت با شانس بسیار بالای حمل ژن HD، نرمال است) این نتایج با کمبود انرژی عمومی در مغز بیماران HD که هنگامی ظاهر می‌شود که علائم ظاهر شوند و با تشدید علائم، بطور پیشرونده‌ای بدتر می‌شود، همخوانی دارد. آنالیز بیوشیمیایی میتوکندری‌های جداشده از مغز فریز شدهٔ بیماران HD، کاهش قابل توجهی را در کمپلکس‌های II، III و IV، بویژه در هستهٔدم دار(کودیت) نشان داده است؛ درحالیکه فعالیت کمپلکسI نرمال بوده است. جالب است که مواجه کردن موشها و پریماتها با مهارکنندهٔ کمپلکس II یعنی ۳-

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

نیتروپروپیونیک اسید (3NP)، فنوتیپی شبیه HD ایجاد می‌کند. مطالعه میتوکندریهای پلاکت بیماران HD دربرخی موارد کاهش کمپلکس I را نشان داده است درحالی که در پاره‌ای مطالعات دیگر که برروی هموژنات‌های پلاکتی انجام شده است، نقص قابل توجهی در هیچکدام از کمپلکس‌های تنفسی نشان داده نشده است. بنابراین اطلاعات بیوشیمیایی فعلی، حکایت از نقص بیوشیمیایی عمومی مغز دارد که با بیماری پیشرفت می‌کند؛ اما طبیعت سیستمیک این نقص، هنوز مشخص نیست. اخیراً مشخص شده است که پروتئین جهش یافتهٔ هانتینگتین که واجد توالی پلی‌گلوتامینی است، به سایر پروتئین ها متصل می شود. اولین پروتئینی که در این ارتباط مطرح است و باید شناسایی و تعیین ویژگی شود، پروتئین مرتبط با هانتینگتین-۱ (HAP-1) است که عملکرد آن ناشناخته است. توزیع ولوکالیزاسیون درون سلولی HAP-1، بخوبی با نیتریک اکساید سنتاز هسته‌ای (nNos) که با آسیب توکسیک نورونی توسط گلوتامات باواسطهٔ گیرنده‌های N – متیل – D آسپارتات (NMDA) مرتبط شده است، ارتباط دارد. علاوه براین، نارسایی فسفریلاسیون اکسیداتیو، آستانهٔ مرگ نورونی با واسطهٔ N MDA را کاهش می‌دهد. توالی پلی‌گلوتامینی پروتئین هانتینگتین همچنین به گلیسرآلدهید ۳- فسفات دهیدروژناز نیز که یک آنزیم کلیدی در گلیکولیز است، متصل می‌شود. از آنجاییکه مغز جهت تولید پیروات برای اکسیداسیون میتوکندریایی، عمدتاً به گلیکولیز وابسته است، لذا مهارGA3PDH ، متابولیسم انرژی میتوکندری را به شدت مهار خواهد کرد. نقص میتوکندریایی آشکار در مغز بیماران HD، احتمال تولید فزاینده ROS توسط میتوکندری و آسیب mtDNA را افزایش می‌دهد. افزایش ۹ برابری حذف معمول ۵ کیلوبازی در کورتکس بیماران HD، با این فرضیه همخوانی

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

دارد. همچنین انتظار می‌رود که تولید افزایش یافتهٔ ROS توسط میتوکندری، mt pTp را نیز حساس کند. این فرضیه نیز بوسیلهٔ مطالعهٔ mtPTP لنفوبلاست‌های بیماران HD، اثبات شده است. میتوکندریهای لنفوبلاست‌های بیماران HD، به شدت به دپولاریزاسیون غشای میتوکندری القا شده توسط سیانید حساس است. دپلاریزاسیون القا شده توسط سیانید، بوسیلهٔ سیکلوسپورین A مهار می‌شود و حساسیت میتوکندری بیماران HD، نسبت مستقیمی با تعداد توالی‌های CAG تکراری هانتینگتین دارد. همچنین سلولهای HD به القای آپوپتوز توسط استوروسپورین (Staurosporin) نیز به شدت حساسند.سلولهای القا شده توسط استوروسپورین، به میزان زیادی دچار تخریب D NA، تکه تکه شدن هسته و فعال شدن کاسپاز ۳ و ۹ می‌شوند. بنابراین شواهد زیادی وجود دارند که پاتوفیزیولوژی HD نیز احتمالاً شامل اختلال درتولید انرژی میتوکندری و یا تولید ROS است که نورونها را در معرض آپوپتوز زود هنگام قرار می‌دهد.

رتینیت پیگمنتوزا (RP) و سندرم لی (LS): (۲۰، ۲٤، ۲٦)

RP و LS با جهش‌هایی درژن $MTATP_6$ و نیز جهش‌هایی در ژنهای مختلف n DNA که در تشکیل کمپلکس‌های تنفسی دخیلند، مرتبط شده‌اند. متوسط سن شروع سندرم لی (انسفالومیوپاتی نکروتیک تحت حاد)، ۱/۵ سالگی و متوسط طول مدت بیماری تا مرگ، حدود ۵ سال است.

تظاهرات بالینی این سندرم عبارتند از: آتاکسی، هیپوتونی، اسپاستیسیتی، تأخیرو پس رفت تکاملی، آتروفی چشم، نیستاگموس، اختلالات تنفسی و افتالموپلژیا (فلج

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

عضلات چشم). میوپاتی عموماً غیر اختصاصی بوده و شامل تجمعات چربی است. برخی بیماران درگیری کبد، کاردیومیوپاتی و میوپاتی‌میتوکندریایی به همراه فیبرهای عضلانی قرمز خشن (RRF s) و میتوکندریهای واجد انکلوزیونهای پاراکریستالین را نشان می‌دهند؛ با این حال اغلب بیماران فیبرهای عضلانی و مورفولوژی میتوکندریایی طبیعی دارند. (فیبرهای قرمز خشن یا RRF s، فیبرهای عضله دریک پرولیفراسیون غیر نرمال میتوکندریایی است که با رنگ‌آمیزی تغییر یافتهٔ‌تری کروم گوموری به صورت قرمز خشن قابل تشخیصند. این فیبرهای پراز میتوکندری که یکی از نشانه‌های انسفالو میوپاتی‌های میتوکندریایی هستند، به نقص عملکردشان در تولیدATP، با افزایش تعدادشان پاسخ داده‌اند). یک یافتهٔ نورو رادیولوژیکی شایع در بیماران مراحل نهایی (end stage)، تخریب دوطرفهٔ هستهٔ قاعده‌ای است که توسط CT و MRI به راحتی قابل تشخیص است. پاتولوژی مغز به طور کلاسیک شامل نکروز هستهٔ قاعده‌ای مرتبط با پرولیفراسیون عروقی قابل توجه در ساقهٔ مغز است. نسبت موارد ناشی از اختلالات بیوشیمیایی و ملکولی شناخته شده به صورت زیر تخمین زده می‌شود: ۱- جهش‌های mtDNA؛ حدود۱۸٪، ۲- نقایص پیروات دهیدروژناز؛ حدود ۱۰٪، ۳- نقایص کمپلکس I؛ حدود ۱۹٪، ٤- نقایص کمپلکس IV؛ حدود ۱۸٪، ٥- سایر علل مثل نقایص کمپلکس II و پیروات کربوکسیلاز؛ ۳۵٪ . سندرم لی‌این حقیقت را آشکار می‌کند که بسیاری از نقایص بیوانرژتیک میتوکندریایی، قادرند فنوتیپ کشندهٔ یکسانی را به وجود آورند و تظاهرات بالینی این سندرم، شدیدترین تظاهرات بالینی است که می‌تواند دراثر شدیدترین نقایص فسفریلاسیون اکسیداتیو ظاهر شود.اگر چه ظاهر بالینی سندرم لی نسبتاً ثابت است؛ اما باصرف نظر از نقص ملکولی، تظاهرات بالینی

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

سایر اعضای فامیل بسته به طبیعت نقص ژنتیکی می‌تواند کاملاً متغیر باشد. بعنوان مثال اگر بیماری ناشی از جهش درژن هسته‌ای باشد، ظاهر بالینی اعضای مبتلای فامیل مشابه است؛ اما چنانچه سندرم لی ناشی از جهش‌های mtDNA هتروپلاسمیک باشد، بسته به درصدmtDNA های جهش‌یافته‌ای که به ارث می‌رسد، تظاهرات بالینی بسیار متفاوتی خواهند داشت.

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 ۶۶۴۱۲۶۰-۰۵۱۱ تماس حاصل نمایید

موتاسیون‌های mtDNA در RP و سندرم لی:

سه جهش اصلی mtDNA که با RP و LS مرتبطند، عبارتند از: MTATP $_6$NARP8993G، MT ATP $_6$ NARP8993C و MTATP $_6$FBSN9176C . سندرم لی همچنین در افراد واجد جهش‌های MERRF8344G MTTK و MTTL $_1$MELAS 3243G (جهش‌های سنتز پروتئین)، دیده شده است. RP با توارث مادری، اولین‌بار با گزارش جهش MTATP $_6$ NARP8993G مطرح شد. این جهش همواره وراثت مادری داشته و هتروپلاسمیک است. اولین افراد واجد این جهش با ضعف عضلانی نوروژنیک، آتاکسی و RP شناسایی شدندو بنابراین NARP از حروف اول این تظاهرات، تشکیل شده است.

شدت علائم به طور قابل توجهی بین افراد متفاوت بوده و با درصد mtDNAهای موتانت فرد ارتباط دارد. علائم نورودژنراتیو این بیماری عبارتند از: حملات منتشر صرع، نوروپاتی حسی آکسونال (اختلال در آکسون نورونهای حسی)، دمانس، تخریب راه عصبی کورتیکواسپینال (قشری- نخاعی) و آتروفی مخچه وساقهٔ مغز. بعدها متوجه شدند که فامیل‌های واجد جهش MTATP $_6$ NARP8993G، همچنین واجد افرادی هستند که سندرم لی دارند. دریک شجره‌نامهٔ MTATP$_6$ NARP8993G تیپیک، علائم می‌تواند ازیک RP نمک فلفلی خفیف تا آتروفی پایک‌های میانی و قشر مخچه‌ای وآتاکسی مخچه‌ای دوران کودکی و درنهایت سندرم لی کشنده متفاوت باشد. عموماً بالغین دچار RP واجد حدود ۷۵ درصد mtDNA جهش یافته هستند، درحالیکه کودکان دچار سندرم لی کشنده، بیش از ۹۰٪ mtDNA موتانت دارند.

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

جهش‌های $MTATP_6NARP8993G$ و $MTATP_6NARP$ 8993C، آمینواسیدلوسین ۱۵۶ را درپلی‌پپتید ATP_6 به ترتیب به آرژینین و پرولین تبدیل می‌کنند. آنالیز بیوشیمیایی میتوکندریهای جداشده از سلولهای کشت شدهٔ بیماران، کاهش ۵۰-۳۰ درصدی سرعت سنتز ATP را نشان داده است. این مشاهدات و مطالعات متعدد دیگر تأیید می‌کنند که جهش‌های فوق موجب ایجاد یک نقص قابل توجه در سنتز ATP می‌شود. با توجه به طبیعت و موقعیت تغییرات آمینواسیدی ناشی از جهش‌های فوق و نیز اطلاعات موجود در مورد مکانیسم عمل آنزیم ATP سنتاز، مشخص شده است که این دوجهش بایستی درکانال پروتون ATP سنتاز اختلال ایجاد کنند. در واقع اکنون مشخص شده است که این دو جهش، چرخش زیرا واحد ATP_9 آنزیم ATP سنتاز را مختل کرده و بنابراین با مسدود کردن کانال پروتون سنتز ATP را مهار می‌کند.

جهش اشتباه پاتوژن دیگری که درژن $MTATP_6$ شناسایی شده است؛ عبارت است از: جهش $MTATP_6FBSN9176C$. این موتاسیون، پرولین را جایگزین لوسین درکدون ۲۱۷ می‌کند. این موتاسیون، ۶۱ کدون دورتر از موتاسیونهای قبلی و در ناحیه‌ای رخ می‌دهد که در توأم شدن گرادیان پروتون باسنتزATP بسیار مهم است. بنابراین این جهش نیز برروی صحت عملکرد کانال پروتونATP سنتاز تأثیر می‌گذارد. بنابراین بطور کلی می‌توان گفت که جهش های اشتباه پاتوژن ATP_6، ظاهراً برکانال پروتون ATP سنتاز اثر کرده و بنابراین توأم شدن گرادیان پروتون با سنتز ATP را مهار 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

میوپاتی و انسفالو میوپاتی‌هـای میتوکنـدریایی: (۱۵، ۲۰، ۲۱، ۲۲، ۲٤، ۲۵، ۲٦، ۳۰، ۳٦، ٤۲ و۵۲)

طیف وسیعی از جهش‌های تعویض باز میتوکندریایی شناسایی شده‌اند کـه موجـب میوپاتی و انسفالومیوپاتی‌های میتوکندریایی می‌شـوند. میوپـاتی میتوکنـدریایی، ضـعف عضلانی پیش‌رونده با پاتولوژی خاص است که توسط رنگ آمیزی تـری کـروم تغییـر یافتهٔ گوموری، مشخص می‌شود. رنگ آمیزی‌تری کروم رشـته‌هـای عضـلانی را نشـان می‌دهد که حاوی تجمعاتی از ماده‌قرمز رنگ عموماً در نواحی زیـر سـارکولما هسـتند. این ماده قرمزرنگ، تجمعات میتوکندریهای شدیداً غیر نرمال اسـت کـه اغلـب حـاوی رسوبات، پیچ و تاب‌های غشـایی یـا سـاختارهای پاراکریسـتالین اسـت. سـاختارهای پاراکریستالین حاوی کـراتین فسـفوکینازمیتوکندریایی (mtcpk) اسـت. ایـن فیبرهـای عضلانی، فیبرهای عضـلانی قرمـز خشـن (Ragged Red Fibers) نامیـده مـی‌شـوند.

انسفالو میوپاتی‌های میتوکندریایی که بخوبی شناسایی شده‌اند عبارتند از:

۱- MERRF (Myoclonic epilepsies and ragged red fiberdisease)

بیماری صرع میوکلونیک (انقباض ناگهانی و کوتاه مدت عضلات) و فیبرقرمز خشن

۳- MELAS (Mitochondrial encephalomy opathy, lacticacidosis and stroke-like episodes) انسفالومیوپاتی میتوکندریایی، اسیدوزلاکتیک وحملات شـبیه سکته.

ضعف عضلانی پیشرونده و مرتبط با موتاسیونهای سـیتوکروم mtDNA b : ضـعف عضلانی پیشرونده با یا بدون RRF در بیماران با نقایص کمـپلکس III وموتاسـیونهای

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

سیتوکروم DNA b میتوکندری، به کرات گزارش شده است. یک مرد۲۹ ساله با ضعف عضلانی پیش‌رونده و عدم تحمل کاربدنی ناشی از کمبود کمپلکس III، جهش اشتباه T14766C را دارا بوده که گلایسین ۲۹۰ را به آسپارتات تغییر می‌دهد (G290D). ۹۰٪ mtDNAهای عضله این فرد، موتانت بوده در حالیکه خون او فاقد mtDNA موتانت بوده است. همچنین خون مادر و خواهر این فرد نیز فاقد mtDNA موتانت بوده است. همچنین زنی۳۸ ساله با ضعف عضلانی پیشرونده، عدم تحمل کار بدنی و اسیدوزلاکتیک، واجد موتاسیون اشتباه G15762A درژن Cytb گزارش شده است که گلایسین ۳۳۹ را به گلوتامات تبدیل می‌کند (G339 E). عضله بیمار واجد ۸۵٪ mtDNAهای موتانت بوده اما در خون او وسایر خویشاوندان مادری وجود نداشته است. همچنین موتاسیونهای بی‌معنی (nonsense) نیز در ژن سیتوکروم b گزارش شده‌اند، به‌عنوان مثال زنی جوان با عدم تحمل کاربدنی و میوپاتی میتوکندریایی مرتبط با کمبود کمپلکسIII، واجد یک جهش بی‌معنی (جهشی که کدون خاتمه ایجاد کرده و سبب کوتاه شدن پروتئین می‌شود) هتروپلاسمیک درژن Cytb بوده است. همچنین آنالیز مولکولی مردی۲۷ ساله با ضعف عضلانی پیشرونده، عدم تحمل کاربدنی و میوگلوبینوری اپیسودیک که کاهش قابل توجهی در کمپلکس III داشته است، جهش بی‌معنی G15059 A را نشان داده است که گلایسن ۱۹۰ را به یک کدون خاتمه (کدون بی‌معنی) تبدیل کرده و موجب برش یکاتوالی ۲٤٤ آمینو اسیدی ترمینال از پروتئین می‌شود. این بیمار هتروپلاسمیک بوده و ٦۳٪ mtDNA موتانت در عضله داشته و فاقدmtDNA موتانت درخون بوده است. همچنین RRF های او واجد حدود۸۱٪ mtDNA موتانت بوده، در حالیکه فیبرهای عضلانی غیر از RRFها، حدود

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

۳۵٪ موتانت داشته است. این جهش درمادر و خواهر او شناسایی نشده است. هرچند ضعف عضلانی پیشرونده، علامت اولیه بیماران واجد موتاسیونهای اشتباه و بی‌معنی ژن Cytb است؛ اما این مسأله در بیماران واجد حذف ٤ جفت بازی درژن mtDNA Cytb، یک تظاهر ثانویه است. موتاسیون 14787del4 درژن mtDNA Cytb گزارش شده است که با حذف ٤جفت نوکلئوتید همراه است. این جهش موجب تغییر قالب از کدون ۱۳شده و موجب ختم‌پروتئین در کدون ۵۰ می‌شود. عضلات افراد واجد این جهش حاوی حدود۹۵٪ mtDNA موتانت است، درحالیکه درخون، فولیکول‌های مو، مخاط دهان و فیبروبلاست‌ها، حدود٦۰٪ mtDNAها، موتانت گزارش شده است. بنابراین این بیماران واجد توزیع عمومی بسیار بالایی از m t DNAهای موتانت بوده و فنوتیپ‌های بسیار شدیدی را دارا هستند.

انسفالومیوپاتی‌های ناشی از جهش‌های ژن mtDNA COX:

موتاسیونهای پاتوژنیک mtDNA درهرسه زیر واحد COI ، COII وCOIII گزارش شده است. فنوتیپ‌های مرتبط با این جهش‌ها پیچیده است. بعنوان مثال آنالیز ملکولی زنی ۲۱ ساله واجد کاتاراکت، کری‌عصبی، ضعف عضلانی با کمبود COX در ۹۰٪ فیبرهای عضلانی، اپی‌لپسی میوکلونیک، آتاکسی مخچه‌ای، آتروفی چشم، آتروفی مخچه مخچه، تخریب هستهٔ قاعده‌ای، اسیدوز لاکتیک و افزایش کراتین کیناز سرم، یک جهش G6930Aرا درژن COI نشان داده است که کدون Gly را به کدون خاتمه تبدیل کرده و موجب حذف ۱۷۰ آمینو اسید انتهایی می شود. این موتاسیون هتروپلاسمیک بوده و درصد mtDNA های موتانت در خون، ۲۷٪؛ در عضله، ۷۵٪ 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

در میوپلاست‌ها، ۳۳٪ گزاش شده لکن درخون مادر و خواهر او وجود نداشته است. بیماری دیگر با جهش COI، فنوتیپ بسیار متفاوتی داشته است؛ او بیماری نورون حرکتی فوقانی داشته که به پاراپارزی اسپاستیک پیشرفت کرده است. مطالعات هیستوشیمیایی عضله، RRF_S و کمبود COX میتوکندریایی و مطالعات فیزیولوژیکی وجود اسیدوز لاکتیک ملایمی را نشان داده‌اند. آنالیز مولکولی این بیمار حذف یک یا دو توالی پنج جفت‌بازی تکراری مجاور را در موقعیت ٦٠٢٤ –٦٠١٥ نشان داده است. این حذف موجب ایجاد کدون خاتمه، ٦کدون بعد از محل حذف می شود و بنابراین موجب تشکیل یک محصول٤٢ آمینو اسیدی بجای محصول ٥١٣ آمینواسیدی می‌شود. موتاسیون هتروپلاسمیک بوده و درصد آن در بیوپسی عضله حدود٥٥٪ گزارش شده است درحالیکه عضلات مادر و خواهران بیمار فاقد mtDNA موتانت بوده‌اند. درصد جهش در فیبرهای عضلانی طبیعی ٢٩٪، فیبرهای با کمبود cox، ٣٨٪، فیبرهای فاقدCOX، ٦٩٪ و RRF_S، ٩١٪ می‌باشد.

موتاسیون T 7671 A در ژن COII که متیونین کدون ٣٠ را به لیزین تبدیل می‌کند (M30K)، در یک پسرچهارده‌ساله با تاریخچه ضعف عضلانی و خستگی که لاغربوده و لاکتات سرمش افزایش یافته بود، شناسایی شده است. این موتاسیون هتروپلاسمیک بوده و علاوه بر عضله در خون محیطی نیز به میزان ٥٪ گزارش شده است. مطالعات هیستوشیمایی این بیمار، ٩٧٪ فیبرها را دچار کمبود شدیدCOX، نشان داده اما RRF_S در رنگ‌آمیزی‌تری کروم دیده نشده‌اند. موتاسیون هتروپلاسمیک دیگری که درژن COII مشخص شده است عبارتست از T7587C که متیونین را به ترئونین تبدیل می‌کند. فرد واجد این جهش با آتاکسی پیشرونده، آتروفی چشم، رتینوپاتی و کاهش

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

دید رنگی گزارش شده است که بیوپسی عضلانی او ۱۵٪ RRF s و ۸۰٪ فیبرهای فاقد COXرا نشان داده است. درصد این موتاسیون هتروپلاسمیک در عضله، ۹۱٪، فیبروبلاست‌ها، ۸۹٪ و خون، ۳۶٪ بوده است. در فیبرهایی که درصدmtDNA جهش یافته آنها بیش از ۶۵٪ بوده، فعالیت COX به شدت کاهش یافته است. موتاسیونهای بی‌معنی و حذفی پاتوژن در ژن COIII نیز گزارش شده است؛ بعنوان مثال موتاسیون هتروپلاسمیک G 9952A در ژنCOII که کدون تریپتوفان را به کدون خاتمه تبدیل می‌کند، دریک بیمار با سردرد، سرگیجه، درد عضلانی، خستگی مفرط و سردردهای منظم که در نهایت به دوره‌های سستی و رخوت شدید ختم می‌شوند، آنالیز شده است. مقادیر لاکتات و کراتین کیناز سرم بالا بوده و سردردهای از نوع میگرنی مرتباً وجود داشته است. مطالعات هیستولوژیکی وجود فیبرهای فاقد COX را نشان داده اما RRFها مشاهده نشده‌اند. درصد mtDNA موتانت در فیبرهای عضلانی فاقد COX ، ۵۶٪ و در فیبرهای واجد COX ، ۱۰٪ گزارش شده است. همچنین یک حذف ۱۵ جفت‌بازی در ژن COIII در یک دختر ۱۵ ساله گزارش شده است. این فرد واجد کرامپ (گرفتگی)های عضلانی دوره‌ای، مقادیر افزایش یافتهٔ CK سرم و میوگلوبینوری بوده است. آنالیزهای هیستوشیمیایی RRFs زیادی را نشان داده و درصد فیبرهای فاقد COX را ٦٤٪ مشخص کرده است. فعالیت COX میتوکندریهای عضله، ۸٦٪ کاهش یافته و مقادیر سیتوکروم های a و a_3 نیز کاهش یافته است. موتاسیون هتروپلاسمیک بوده و در عضله ۹۲٪ و در کلوسیت‌ها ۱٪ گزارش شده است. همچنین درصد mtDNA موتانت در فیبرهای COX مثبت، ۲۵٪ و فیبرهای واجد کمبود COX، ۹۷٪ وRRFهای دچار کمبود COX ، ۹۹٪ گزارش شده است. این مشاهدات نشان می‌دهند

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

که موتاسیونهای اشتباه هتروپلاسمیک می‌توانند منجر به طیف گسترده‌ای از علائم مرتبط با انسفالومیوپاتی‌های میتوکندریایی شوند.

میوپاتی میتوکندریایی ناشی از موتاسیونهای Trna ژنوم میتوکندری (mtDNA):

میوپاتی میتوکندریایی(MM)، تظاهر بالینی اصلی جهش‌های t RNA ژنوم میتوکندری است. موتاسیون MTTL$_1$ MM 3250C که در ژن $tRNA^{Leu\ (uuR)}$ اتفاق می‌افتد؛ موجب تبدیل باز T به C می‌شود (T 32 50 C). این موتاسیون هتروپلاسمیک که با نقایص کمپلکس‌های I و IV در عضله اسکلتی مرتبط است، موجب خستگی وRRFs و در پاره‌ای موارد، ضعف عضلات تنفسی و افزایش لاکتات بدنبال کار فیزیکی می‌شود. موتاسیون دیگری که درژن $t\ RNA^{Leu\ (uuR)}$، گزارش شده است، عبارتست از: MTTL$_1$ MM 330 2G این موتاسیون هتروپلاسمیک بوده و موجب تبدیل باز A به G می‌شود، که در نتیجهٔ آن ضعف عضلانی پیشرونده و ضعف و تخریب عضلات جمع کننده و بازکننده کتف رخ داده و ناتوانی قابل توجهی در عمودنگه داشتن سر در مقابل فشارهای جانبی ایجاد می‌شود. این موتاسیون نیز با RRF s عضلات اسکلتی و اختلالات آنزیمی فسفریلاسیون اکسیداتیو همراه است. با توجه به اینکه مطالعات برروی سنتز پروتئین میتوکندریایی در لنفوبلاست‌ها و فیبروبلاستها، اختلالی را در سنتز پروتئین میتوکندریایی نشان نداده است لذا این فرضیه پیشنهاد شده است که این جهش موجب اختلال در پردازش $t\ RNA^{Leu\ (uuR)}$ در عضله اسکلتی، و نه در لنفوسیتها و فیبروبلاست‌ها، می‌شود که احتملاً ناشی از آنزیم پردازش کنندهٔ

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

tRNA مختص به بافت است. به هرحال مطالعات بیشتری جهت اثبات این فرضیه نیازاست. این فرضیه در صورت اثبات، مکانیسم جدیدی را برای نقایص مختص بافتی در موتاسیونهایی که نوکلئوتیدهای شدیداً محافظت شده را تغییر می‌دهند، ایجاد می‌کند.

موتاسیون MTTP MM 15990 A درژن $tRNA^{Pro}$، موجب تبدیل توالی آنتی کدون UGG (مربوط به پرولین) به UGA (مربوط به سرین) شده و tRNA جهش یافته رافاقد عملکرد می‌کند. این موتاسیون در یک بیمار ۷ ساله که ۸۵٪ mtDNA های عضلات اسکلتی او موتانت بوده، موجب میوپاتی میتوکندریایی کلاسیک شده است. مشخص شده است که این جهش تنها زمانی بر روی سنتز پروتئین میتوکندریایی سلولهای کشت شده اثر می‌گذارد که بیش از ۹۰٪ mt DNA ها موتانت باشند.

کاردیومیوپاتی‌ها ییپرتروفیک و میوپاتی ناشی از جهش‌های mtDNA :

کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک به همراه میوپاتی میتوکندریایی در کودکان و بالغین با تعدادی از جهش های ژنهای tRNA ژنوم میتوکندری مرتبط شده است. در یک نوزاد، کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک ناشی از جهش MTTI FICP 4317 G در ژن $tRNA^{Ile}$ بوده است. این نوزاد به دلیل کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک شدید به همراه نکروز عضلات اسکلتی و کمبود کمپلکس های I و IV در قلب، در سن یک سالگی فوت شده است. مشخص شده است که این موتاسیون موجب تغییر لوپ تیمیدین پسودویوریدین سیتیدین ($T\Psi C$) می شود اما هتروپلاسمیک بودن این جهش هنوز گزارش نشده است. همچنین دو نوزاد باموتاسیون MTTLI MMC 3303T در ژن

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

$tTNA^{Leu(uuR)}$، که دچار کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک نوزادی بوده اند، به ترتیب در سن ۱۰ هفتگی و ۹ ماهگی فوت شده اند. این دو جهش هتروپلاسمیک بوده اند.

جهش MTTI FICP 4269G در ژن $tRNA^{Ile}$ در یک فرد ۱۸ ساله آنالیز شده است که او با کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک ، میوپاتی میتوکندریایی، بیماری کلیوی ، از دست رفتن شنوایی ، صرع عمومی و عقب ماندگی ذهنی فوت شده است. موتاسیون هتروپلاسمیک بوده و با تغییرات مورفولوژیک در میتوکندریهای سلولهای کشت شده و اختلال در سنتز پروتئین همراه بوده است.

MTTI MICM 4300G، جهش دیگری در ژن $tRNA^{Ile}$ می باشد که هتروپلاسمیک بوده و با کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک با پیشرفت آهسته بالغین ، مرتبط شده است. افراد واجد این جهش، با کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک و یا با علائم بالینی و الکتروکاردیوگرافی خفیفی از کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک گزارش شده اند. هر چند در عضلات اسکلتی این بیماران ، RRF_S یافت شده اند اما هیچ نارسایی بیوشیمیایی فسفریلاسیون اکسیداتیو در قلب یا عضله اسکلتی این افراد شناسایی نشده است.

ارتباط موتاسیون MTTLI MMC 3260G در ژن $tRNA^{Leu(uuR)}$ نیز با کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک گزارش شده است. افراد واجد این جهش، نارسایی احتقانی قلب را نشان می دهند که در نهایت به هایپرتروفی، فیبروز و نقایص هدایتی قلب منجر می شود. از تظاهرات بالینی دیگر می توان دیابت وابسته به انسولین و کاتاراکت را نام برد. این موتاسیون هتروپلاسمیک بوده و درصد mtDNA های موتانت با میزان کمبود کمپلکس I عضله اسکلتی، مصرف اکسیژن و شدت تظاهرات

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

بالینی ، مرتبط است. بررسی ها نشان داده اند کـه ، پاتوژنیسـیتی ایـن جهـش ناشـی از اختلال در سنتز پروتئین و تنفس میتوکندریایی است.

همچنین کاردیومیوپاتی غالباً با جهش های کلاسـیک MTTK MERRF 8344G و MTTL1 MELAS3243G ، نیز مشاهده می شود.

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 ۶۶۴۱۲۶۰-۰۵۱۱ تماس حاصل نمایید

انسفالومیوپاتی‌های ناشی از جهش‌های mtDNA :

انسفالومیوپاتی‌های میتوکندریایی، ترکیبی از میوپاتی میتوکندریایی (MM) و یک سری علائم بیماری نورودژنراتیو است. اغلب انسفالومیوپاتی های میتوکندریایی از جهش های ژنهای rRNA و t RNA ژنوم میتوکندری ناشی می شوند. این جهش ها که سنتز پروتئین میتوکندریایی را تحت تأثیر قرار می دهند، بافت های مختلفی را درگیر می کنند که مهمترین آنها، CNS ، قلب، عضله اسکلتی، کلیه و سیستم اندوکرین است. علائم بالینی بسته به نوع جهش و درصد هتروپلاسمی در بافت های درگیر، می تواند بطور قابل توجهی متفاوت باشد. جهش هایی که به شدت بر روی سنتز پروتئین اثر می گذارند، با افزایش لاکتات، آلانین و یا سایر اسیدهای آلی و آمینه در سرم، ادرار و مایع مغزی نخاعی همراهند. شدیدترین انسفالومیوپاتی های میتوکندریایی مواردی بوده اند که به صورت خود بخودی و خود انگیز ظاهر شده اند که احتمالاً به این دلیل است که این جهش به حدی مضر است که افراد مبتلا آنقدر زنده نمی مانند که تولید مثل کنند. یکی از این موارد، بیماری با انسفالومیوپاتی میتوکندریایی پیش رونده به همراه کلسیفیکاسیون مغزی بوده است که آنالیز ملکولی این بیمار، حذف یک باز در ژن $tRNA^{Leu(uuR)}$ را مشخص کرده است. این جهش هتروپلاسمیک (MTTL1 PEM 3271)، بازوی آنتی کدون tRNA را تحت تأثیر قرار می دهد. این بیماری در سن ۵ سالگی با از دست رفتن پیش رونده شنوایی تظاهر کرده و در سن ۱۸ سالگی به کری منجر شده است. حملات صرع در دوران کودکی وجود داشته و بیماری در دورهٔ بلوغ و جوانی شامل میوپاتی میتوکندریایی، RP ، گلوکوما، هیپوگنادیسم، دمانس 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

کلسیفیکاسیون شدید مغزی بوده است. این بیمار در سن ۲۸ سالگی بعلت حملات صرعی تونیک/ کلونیک، اختلال کلیوی و عفونت فوت شده است. درصد mtDNA های موتانت در عضله اسکلتی بیمار حدود ۷۵٪ بوده، اما در خون محیطی مادر وجود نداشته است. بنابراین به نظر می رسد که این موتاسیون، یک جهش جدید باشد که در رده زوایای مونثی ایجاد و به سرعت تفکیک شده و یک فنوتیپ کشنده را موجب می‌شود.

جهش های نسبتاً خفیف tRNA ، موجب انسفالومیوپاتی های میتوکندریایی با وراثت مادری مثل MERRF و MELAS می شود. MERRF به طور تیپیک با صرع میوکلونیک و میوپاتی میتوکندریایی تظاهر می کند. صرع میوکلونیک تکانهای دوره ای کنترل نشده است که بطور موضعی شروع شده اما به انقباضات عضلانی منتشر پیشرفت می کند. اختلالات بینایی، از دست رفتن شنوایی، آتاکسی، اختلالات کلیوی، دیابت، کاردیومیوپاتی و دمانس، از دیگر تظاهرات بالینی در این بیماران هستند؛ همچنین لیپومای سرویکال نیز در بیماران MERRF دیده می شود. MERRF غالباً با موتاسیون های ژن $tRNA^{Lys}$ مرتبط است. حدود ۹۰-۸۰٪ موارد MERRF از جهش MTTK MERRF 8344G و اکثر موارد باقی مانده از جهش MTTK MERRF 8356C ، ناشی می شود. جهش 8344G ، باز A شدیداً محافظت شده در ژن $tRNA^{Lys}$ را به G تغییر می دهد. این موتاسیون در بازوی TΨC ظاهر می شود؛ در حالیکه جهش 8356C، یک باز T را به C تبدیل کرده و جفت باز A-U را در پایه لوپ TΨC ، تخریب می کند. موتاسیونهای MERRF، هتروپلاسمیک هستند. آنالیز دقیق ارتباطات بین تظاهر بالینی ، نقص بیوشیمیایی و ژنوتیپ mtDNA در یک فامیل

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

بزرگ واجد جهش MTTK MERRF 8344G ، وجود یک ارتباط و همبستگی قوی بین ژنوتیپ و فنوتیپ را (البته با در نظر گرفتن سن) نشان داده است. در میان ۲۴-۱۹ ساله های این فامیل، فردی با ۱۵٪ mtDNA نرمال در عضله اسکلتی، ظرفیت انرژی میتوکندریایی عضلانی ، فعالیت آنزیمی فسفریلاسیون اکسیداتیو و فنوتیپ نرمالی داشته است. در مقابل یک فرد ۲۰ ساله، با تنها ۵٪ mtDNA نرمال در عضله ، ظرفیت انرژی میتوکندریایی پایین و علائم بسیار شدیدی داشته است. همچنین در میان افراد مسن(۷۰-۶۰ ساله) فردی با ۱۶٪ mt DNA نرمال، سندرم MERRF کاملی داشته است. آنچه بسیار قابل توجه است اینکه؛ فرد ۱۹ ساله با ۱۵٪ mtDNA نرمال، فاقد علائم بالینی بوده است در حالی که فرد ۶۰ ساله با ۱۶٪ mtDNA نرمال، بیماری شدیدی را دارا بوده است. مشکلات بالینی بسیار شدیدتر فرد دوم بیانگر یک ویژگی عمومی بیماریهای mtDNA است؛ که آنها شروع تأخیری داشته و با افزایش سن پیشرفت می کنند.

موتاسیون MTTK MERRF 8344G ، موجب اختلال شدید در سنتز پروتئین میتوکندریایی در عضله اسکلتی، میوبلاست ها و فیبرو بلاست های بیمار می شود. اختلال ترجمه ای موجب کاهش عمومی سرعت سنتز پروتئین می شود که اغلب پلی پپتیدهای بزرگ میتوکندریایی را تحت تأثیر قرار می دهد، همچنین این اختلال موجب ایجاد محصولات ترجمه ای غیر نرمال می شود؛ این مسأله از کاهش ۶۰-۵۰ درصدی آمینوآسیلاسیون $tRNA^{Lye}$ ناشی می شود. علاوه بر نقص ترجمه ای، مصرف O_2 میتوکندریایی و فعالیت آنزیمی زنجیره انتقال الکترون نیز کاهش یافته است. اختلالات سنتز پروتئین و نقایص فسفریلاسیون اکسیداتیو بطور مشخصی به دو جهش

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

MTTK MERRF 8344G و MTTK MERRF 8356C ، نسبت داده شده است. واضح است که کاهش سنتز پروتئین میتوکندریایی موجب کاهش مقادیر پایه کمپلکس‌های آنزیمی فسفریلاسیون اکسیداتیو می شود که این مسأله احتمالاً ناشی از خاتمه زود هنگام ترجمه در کدونهای لیزین است.

بیماران MELAS غالباً یک حمله شبه سکته ای را تجربه کرده اند. عمولاً این حمله اولین بار در سن ۱۵-۵ سالگی اتفاق می افتد. بیوپسی عضلانی این بیماران معمولاً میوپاتی میتوکندریایی را نشان می دهد. این بیماران می توانند طیف وسیعی از مشکلات بالینی در بر گیرندهٔ CNS ، عضله، قلب، کلیه و سیستم های اندوکرین را تظاهر کنند.

MELAS می تواند توسط انواع جهش های tRNA ژنوم میتوکندری که اغلب در ژن $tRNA^{Leu(uuR)}$ رخ می دهند؛ ایجاد شود. شایع ترین موتاسیون ایجادکنندهٔ MELAS عبارتست از: MTTL1 MELAS 3243G. موتاسیونهای دیگری که موجب MELAS می شوند عبارتند از؛ MTTL1 MELAS 3252G، MTTL1 MELAS 32516T و MTTLI MELAS 3271C. علاوه بر اینها، موتاسیون های دیگر ژن های tRNA مثل موتاسیون MTTK MERRF 8344G نیز می توانند فتوتیپ شبیه MELAS ایجاد نمایند. برخی موتاسیونهای tRNAی mtDNA مثل MTTLI MELAS 3256T و MTTSI MERME 7512C می توانند موجب یک سندرم MELAS -MERRF هم پوشان شوند.

هر دو جهش MTTL1 MELAS 3243Gو MTTL1 MELAS 3271C ، همانند جهش MTTK MERRF 8344G ، نقص قابل توجهی را در سنتز پروتئین

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 موجب می شوند. جهش های MELAS ، موقعی که نسبت mtDNA موتانت بیش از ۹٤ درصد باشد، موجب کاهش عمومی سرعت سنتز پروتئین میتوکندریایی تا ۷۰٪، کاهش مقادیر پایه پروتئین های میتوکندریایی و کاهش سرعت مصرف اکسیژن تا ۷۰٪ می شود . در عضله اسکلتی این بیماران ترجمه محصولات حاصل از رونویسی ژنهای میتوکندری (بویژه ژنهای بزرگ)به شدت مختل شده و نقص کمپلکس I و یا IV مکرراً دیده می شود. مکانیسم پاتوفیزیولوژیکی واقعی که توسط آن جهش MTTL1 MELAS 3243G موجب MELAS می شود، هنوز نامشخص است. از آنجایی که نوکلئوتید 3243 درون توالی خاتمه گر رونویسی ژن srRNA ١٦ قرار دارد، لذا ممکن است این جهش پروسه های رونویسی را مختل نماید. در آزمایشات invitro ، کاهش تمایل پروتئین خاتمه دهندهٔ رونویسی میتوکندریایی (mTERM)، به توالی خاتمه‌گر جهش یافته ، گزارش شده است. این مسأله موجب اختلال در خاتمه رونویسی ژن srRNA ١٦ شده و احتمالاً نسبت rRNA به mRNA را تغییر می دهد.

بیماران واجد جهش MTTL1 MELAS 3243G ،علاوه بر حملات شبه سکته ای واجد سردردهای میگرنی، حملات صرع موضعی یا منتشر، آتاکسی، کری عصبی، رتینوپاتی و دمانس هستند. همچنین آنها ممکن است میوپاتی، نارسایی کلیوی ، درد عضلانی ، افتالموپلژیا، کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک یا اتساعی و نارسایی های هدایتی قلب را تجربه نمایند. این جهش همچنین در موارد نادری با نوروپاتی محیطی، را بدومیولیز (شکافته شدن فیبرهای عضلانی مخطط همراه با دفع میوگلوبین از ادرار)، پلی نوروپاتی دمیلینه کننده و کولیت ایسکمیک مرتبط شده است. قابل توجه ترین

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

فتوتیپ دیگر جهش MTTL1 MELAS 3243G ، که به وفور دیده می شود، دیابت ملیتوس نوع II با یا بدون از دست رفتن شنوایی است . امروزه کاملاً مشخص شده است که دیابت ملیتوس شایع ترین تظاهر کلینیکی جهش MTTL1 MELAS 3243G است.

پاتوفیزیولوژی سکتهٔ میتوکندریایی کاملاً متفاوت از سکتهٔ ناشی از انسداد رگی است. در این بیماران توموگرافی مغزی و بررسی های MRI ، سکته هایی را در لوب های گیجگاهی، آهیانه ای و پس سری نشان می دهد. این سکته ها گذرا بوده و احتمالاً ناشی از بدکاری گذرای فسفریلاسیون اکسیداتیو در داخل پارانشیم مغز است تا مسائل رگی . از طرف دیگر آنها ممکن است نتیجهٔ اسپاسم رگی باشند؛ بطوریکه انقباض در طول یک ناحیه وسیع از سیستم عروقی کورتکس گسترش یافته و با مهار جریان خون موجب ایسکمی شود. بررسی های هیستوشیمیایی و میکروسکوپ الکترونی عروق بیماران MELAS، تجمعات میتوکندریهای غیر نرمال را در سلولهای اندوتلیال رگی و سلولهای عضله صاف عروقی نشان داده است. این میتوکندریها به شدت متراکم بوده و رنگ آمیزی سوکسینات دهیدروژناز به میزان زیادی در آنها مثبت است. افزایش فعالیت کمپلکس II، نشانهٔ القای جبرانی بیوژنزمیتوکندریایی در پاسخ به کمبود فسفریلاسیون اکسیداتیو سلول عروقی است. بیماران دچار اختلال در سنتز پروتئین میتوکندریایی، ناشی از جهش MTTL1 MELAS 3243G یا حذف های mtDNA، افزایش قابل توجهی را در رنگ آمیزی ایمونوهیستو شیمیایی MnSOD میتوکندریایی، RRF ها و افزایش خفیفی را در رنگ آمیزی cu/znSOD سیتوزولی، نشان می دهند. بنابراین نقایص سنتز پروتئین میتوکندریایی، با القای MnSOD 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

cu/znSOD و در واقع افزایش تولید ROS همراه است . نقص نسبی کمپلکس I تنفسی باالقای MnSOD میتوکندریایی همراه است که نشان دهندهٔ افزایش تولید رادیکال اکسیژن است.

جریان خون عروقی با انقباض و اتساع سلولهای عضله صاف عروقی تنظیم می شود. این فرایند بوسیلهٔ افکتورهای قابل انتشاری که توسط سلولهای اندوتلیال عروقی تولید و ترشح می شوند(بویژه گشاد کنندهٔ عروقی NO) صورت می گیرد. NO به سرعت توسط آنیون سوپراکساید و دیگر گونه های فعال اکسیژن، غیر فعال می شود. بنابراین افزایش تولید ROS ، با تهی سازی NO ، سبب از بین رفتن عملکرد گشاد کنندگی عروقی می شود. انقباض عروقی حاصله در برخی موارد، موجب توقف جریان خون و سکته می شود. شایع ترین تظاهرات کلینیکی جهش MTTL1 MELAS 3243G بعد از حملات شبه سکته ای، عبارتست از : افتالموپلژیا، پتوزیس(پایین افتادن پلک بالا در اثر فلج) و میوپاتی میتوکندریایی. در واقع این تظاهرات، علائم معمول اختلالات شدید تولید انرژی میتوکندریایی است.

افتالموپلژیا، پتوزیس و میوپاتی میتوکندریایی : (۲۰،۲٤،۲٦،٤۷)

افتالموپلژیا وپتوزیس (ptosis) یک تظاهر شایع در اختلالات میتوکندریایی است. موقعی که این تظاهرات بالینی با میوپاتی میتوکندریایی همراه باشند، نشان دهندهٔ میوپاتی میتوکندریایی شدیدی هستند. این بیماران می توانند علائم بسیار متنوع دیگری را داشته باشند. بیماران واجد اختلالات خفیف ممکن است فقط افتالموپلژیا، پتوزیس و میوپاتی میتوکندریایی را تظاهر کنند که سن شروع آن بعد از ۲۰ سالگی است؛ چنین

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

بیمارانی،بیماران دچار CPEO (chronic progressive external ophthalmoplegia) یا افتالموپلژیای خارجی پیش روندهٔ مزمن، نامیده می شوند. در مقابل سایر بیماران می‌توانند با افتالموپلژیای، پتوزیس و میوپاتی میتوکندریایی قبل از ۲۰ سالگی تظاهر یابند و علائم متعدد دیگری شامل رتینیت پیگمنتوزا، نقض هدایتی قلب، آتاکسی مخچه ای و افزایش پروتئین مایع مغزی نخاعی به بیش از ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر، داشته باشند؛ این بیماران، بیماران واجد KSS یا (kearns-sayre syndrome) نامیده می شوند. علائم دیگری نیز ممکن است در این بیماران مشاهده شوند که عبارتند از : آتروفی چشم، از دست رفتن شنوایی ، حملات صرع، دمانس، کاردیومیوپاتی، نارسایی کلیوی، اختلالات اندوکرین شامل دیابت ملیتوس، نارسایی تنفسی و اسیدوزلاکتیک. حدود ۸۳٪ از بیماران KSS و ٤٧٪ از بیماران CPEO، ناشی از نوآرایی های mtDNA هستند. اغلب این موارد ناشی از موتاسیونهای خودبخودی (خودانگیز) بوده و تمامی بافت های درگیر بیمار واجد mtDNA نرمال و جهش یافته بوده و هتروپلاسمیک است.

احتمالاً اغلب این موتاسیون ها در اووسیت یا مراحل اولیه تکامل ایجاد می شوند. با این حال موارد اندکی نیز وجود دارند که جهش های نوآرایی در مادر و یا خویشاوندان مادری نیز مشخص شده است. اغلب موارد باقی مانده ناشی از موتاسیونهای نقطه ای در ژن Trna رمنون میتوکندری است. این جهش های tRNA عبارتند از: MTTL1 MELAS 3243G و MTT N CPEO 5692G .

افتالموپلژیای ناشی از جهش های mtDNA :

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

نوآرایی های mtDNA مرتبط با CPEO و KSS شامل حذف ها ، اضافه ها و یا ترکیبی از آن دوست. اولین نوآورایی‌های mtDNA در عضله اسکلتی بیماران دچار میوپاتی میتوکندریایی شناسایی شدند. مطالعات بعدی بر روی تعداد زیادی از بیماران نشان داد که نوآرایی های mtDNA می تواند با چهار فنوتیپ مرتبط با هم ، ارتباط داشته باشد که عبارتنداز: CPEO,KSS، سندرم مغز استخوانی پانکراسی پیرسون و دیابت ملیتوس و کری با وراثت مادری.

CPEO و KSS مرتبطبا موتاسیون‌های نوآرایی mtDNA:(۹،۱۹،۲۰،۲٤،۲٦)

علاوه بر افتالموپلژیاوپتوزیس، بیماران CPEO و KSS ناشی از نوآرایی‌های mtDNA، واجد یک میوپاتی میتوکندریایی شدید پیشرونده هستند. مطالعات هیستولوژیک بر روی عضله بیماران KSS و CPEO ، کمبود COX (سیتوکروم اکسیداز) و افزایش فعالیت SDH را در فیبرهای عضلانی نشان داده است. این فیبرهای COX^- (کمبود COX)وSDH^+ (افزایش فعالیت SDH)، عموماً با پرولیفراسیون میتوکندری و RRFها، مقادیر بالای mtDNA موتانت و القای بیان ژن فسفریلاسیون اکسیداتیومیتوکندری و هسته، مرتبطند. اکثر موارد CPEO و KSS ناشی از نوآرایی های خود بخودی mtDNA است. به نظر می رسد، که دوپلیکاسیونها موجب بیماری بسیار شدیدتری می‌شوند. در یک مطالعه هر ۱۰ بیمار KSS واجد دوپلیکاسیون و نیز حذف گزارش شده اند در حالیکه تمامی ۸ بیمار CPEO، تنها واجد حذف بوده اند. بیمارانی که واجد دوپلیکاسیون هستند، نسبت به بیمارانی که تنها واجد حذف هستند،

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

تمایل بیشتری برای ابتلا به دیابت ملیتوس دارند. بنابراین آنچه تحقیقات نشان می دهد اینکه بیماران واجد دوپلیکاسیون، ارگانهای درگیر بیشتری داشته و بنابراین بیماری بسیار شدیدتری را دارا هستند. حدود یک سوم تا یک دوم حذف ها در ناحیه (nps)۱۳٤٤۷-۸٤٦۹ که ژنهای MTND5 و MTATP8 را به هم متصل می کند، اتفاق افتاده و موجب حذف یک توالی ٤۹۷۷ جفت بازی (۵Kb) می شود . دو نوآرایی شایع دیگر عبارتند از : حذف یک توالی ٦۰٦۳ جفت بازی که جفت بازهای ۷۸٤۱ و ۱۳۹۰۵ را در ژنهای MTCO2 و MTND5، به هم متصل می کند و نیز اتصال جفت نوکلئوتیدهای ۸٦٤۸ و ۱٦۰۸۵ در ژنهای MTATP6 و MTTP که با حذف ۷٤۳٦ جفت نوکلئوتید همراه است.

پاتوفیزیولوژی KSS و CPEO ناشی از نوآرایی های خودبخودی mtDNA ، به نظر می رسد که ناشی از نقص در سنتز پروتئین باشد. تمامی حذف های مرتبط با KSS و CPEO که تاکنون شناخته شده اند، حداقل یکRNA ساختمانی (tRNA یا rRNA) را (که جهت سنتز پروتئین میتوکندریایی ضروری است) حذف می کنند. چنین برآورد شده است که سلولهای واجد کمتر از ٪٦۰ mtDNA حذفی، تنفس میتوکندریایی طبیعی داشته و سرعت سنتز پلی‌پپتیدهای کد شونده توسط mtDNA در آنها بالاست اما سلولهایی که بیش از ٪٦۰ mtDNA حذفی دارند، تنفس میتوکندریایی و سنتز پروتئین میتوکندریایی در آنها بشدت کاهش می یابد تا اینکه به صفر برسد. این اثر موتاسیونهای حذفی بر روی سنتز پروتئین نشان می دهد که چرا KSS و CPEO نظیر موتاسیونهای پاتوژنیک tRNA ، بامیوپاتی میتوکندریایی و RRFها مرتبطند. مطالعه توزیع بافتی حذف های mtDNA در اتوپسی بیماران KSS و CPEO نشان

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

داده است که ملکولهای نوآرایی شده بطور گسترده ای در بافت های بدن پخش شده اند. استثنای جالب در این مورد خون است که فاقد حذف های mtDNA است ؛ بنابراین تشخیص ملکولی KSS و CPEO عموماً نیازمند یک بیوپسی عضلانی است. اینکه حذف های پاتوژنیک mtDNA در چه زمانی از تکامل ایجاد می شوند، هنوز مشخص نیست، با این حال توزیع بافتی گستردهٔ آنها ، نشان دهندهٔ جهش در اووسیت و یا مراحل بسیار اولیه تکامل است. مطالعات ملکولی و هیستولوژیکی توزیع mtDNA های واجد حذف در عضله اسکلتی بیماران KSS و CPEO نشان داده است که حذف های mtDNA با سن افزایش می یابند و ملکولهای واجد حذف در طول فیبر عضلانی به یک فرم توزیع نشده اند. رنگ آمیزی COX و SDH فیبرهای عضلانی نشان داده است که مقادیر COX از نرمال تا صفر تغییر می کند و میزان SDH هر جا که COX طبیعی باشد، نرمال است اما میزان آن در نواحی فاقد COX به شدت بالاست. مطالعات نشان داده است که نواحی فاقد COX ، mtDNA های حذفی زیادی دارند؛ در مقابل نواحی واجد COX ، عموماً واجد mtDNA های نرمال هستند. این مشاهدات نشان می دهند که mtDNA های واجد حذف در ابتدا در طول فیبرعضلانی پخش می شوند، اما با افزایش سن ملکولهای واجد حذف بطور انتخابی تکثیر می شوند و در نهایت به غلظت بالایی می رسندکه جهت مهار سنتز پروتئین میتوکندریایی و ایجاد کمبود COX ، کافی باشند. مکانیسمی که بواسطهٔ آن mtDNA های واجد حذف، بطور انتخابی تکثیر می شوند، نامشخص است؛ اما دو فرضیه در این ارتباط مطرح است: فرضیه اول این است که ملکولهای واجد حذف کوتاهتر بوده و بنابراین شانس همانند سازی بیشتری دارند. پروتئینها و DNAهای میتوکندریایی بطور

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

مداوم و البته آهسته در بافت های Post-mitotic نوسازی می شوند. بنابراین سیکل های مکرر همانند سازی احتمالاً به نفع mtDNA های حذفی کوتاه که واجد مناطق شروع همانند سازی هستند می باشد. فرضیه دوم این است که هسته نقص فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریهای جهش یافته را احساس کرده و با القای همانندسازی mtDNA و بیوژنزمیتوکندریایی ، سعی در جبران آن می کند. چنانچه بیان ژن فسفریلاسیون اکسیداتیو DNA هسته ، توسط یک سوبسترای میتوکندریایی مثل NADH تنظیم شود، بنابراین مهار زنجیره انتقال الکترون توسط یک جهش mtDNA، موجب افزایش موضعی NADH و افزایش همزمان بیان ژن میتوکندریایی می شود. چنین فرایندی می‌تواند از طریق یک فاکتور رونویسی هسته ای (NTF) که بیان ژن فسفریلاسیون اکسیداتیو رافعال می کند ، انجام شود. این فاکتور شناسایی شده است که به توالی خاصی در ناحیه ۵ ژنهای بیوانرژتیک هسته ای و نیز احتمالاً لوپ D mtDNA متصل می شود. بنابراین در سلولهایی که کاهش نسبی تنفسی دارند، NADH بالا رفته و NTF را فعال می کند. NTF به توالی خاص خودش متصل شده و هسته را به القای بیوژنزمیتوکندریایی تحریک می کند. این مسأله mtDNA های جهش یافته را نیز شامل می شود. افزایش تعداد mtDNA های موتانت ، خود موجب افزایش NADH و تحریک بیان ژن هسته ای می شود. بدین ترتیب یک فیدبک مداوم و بی وقفه ای ایجاد می شود که بطور ترجیحی mtDNA های جهش یافته را زیاد می کند. بنابراین آنچه موجب کاهش پیشروندهٔ عملکرد عضلانی در KSS و CPEO می شود، نقص بیوانرژتیک موضعی ناشی از تکثیر انتخابی mtDNA های جهش یافته است.

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

CPEO ناشی از موتاسیونهای تعویض باز mtDNA :

موتاسیونهای تعویض باز متعدد در ژنهای tRNA ژنوم میتوکندری نیز موجب افتالموپلژیا، پتوزیس و میوپاتی میتوکندریایی می شود. جهش tRNA که شایع ترین علت افتالموپلژیا می باشد، جهش MELAS (MTTL1 MELAS 3243G) است . علاوه بر این، موتاسیونهای تعویض باز tRNA دیگری نیز با CPEO تظاهر می یابند که عبارتنداز : جهش های $tRNA^{Asn}$ شامل جهش MTTN CPEO 5692G و جهش MTTN CPEO 5703G ، جهش $tRNA^{Ile}$ (MTTI CPEO 4298A)، جهش‌های $tRNA^{Leu(cuN)}$ شامل جهش‌های MTTL2 CPEO 12308G و MTTL2 CPEO 12311G و MTTL2 CPEO 12315A .

همچنین افتالموپلژیا تظاهر بالینی اصلی در برخی موتاسیونهای تعویض باز $tRNA^{Glu}$ و $tRNA^{Ser}$ است. انواع متعددی از دیگر جهش های زیانبخش tRNA نظیر MTTK MERRF 8344G و سایر جهش های $tRNA^{Leu(uuR)}$ که موجب MELAS می شوند نیز گاهی با افتالموپلژیا تظاهر می یابند. همانند موتاسیونهای نوآرایی mtDNA موتاسیونهای تعویض باز CPEO نیز می توانند موجب دیابت ملیتوس و کری شوند. این فنوتیپ تظاهر شایع بیماران واجد ۳۰-۵٪ موتاسیون MTTL1 MELAS 3243G است. علت افتالموپلژیا، پتوزیس و میوپاتی میتوکندریایی در MELAS و MERRF مهار شدن سنتز پروتئین میتوکندریایی ناشی از جهش های tRNA است. این مسأله همچنین منشأ علائم بیماران KSS و CPEO واجد نوآرایی های mtDNA است چرا که تمامی این نوآرایی های پاتوژنیک که

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

تاکنون شناسایی شده و مورد مطالعه قرار گرفته اند، یک یا چند ژن tRNA را تغییر داده و یا حذف می کنند. بنابراین موتاسیونهای نوآرایی نیز در سنتز پروتئین اختلال ایجاد می کنند. از آنجاییکه افتالموپلژیا، پتوزیس و میوپاتی میتوکندریایی، ناشی از نقایص سنتز پروتئین در میتوکندری بوده و نیز با توجه به اینکه mtDNA ، هفت زیر واحد کمپلکس I و سه زیر واحد کمپلکس IV را کد می کند، بنابراین احتمالاً این آنزیم های فسفریلاسیون اکسیداتیو در اثر اختلال سنتز پروتئین، بیشترین تأثیر رامی پذیرند. بعبارت دیگر افتالموپلژیا، پتوزیس و میوپاتی میتوکندریایی، احتمالاً منعکس کنندهٔ نارسایی های شدید در تولید انرژی میتوکندریایی هستند.

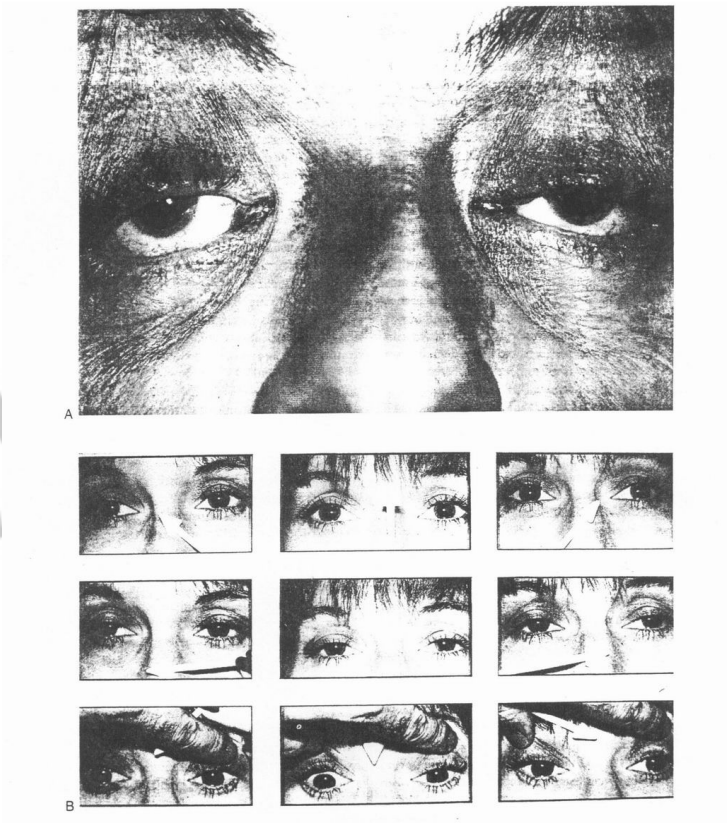


Fig.4 (a) Severe ptosis in a patient with CPEO. In this photograph, patient was asked to look directly upward while eyelids were manually lifted by examiner. (b) Ophthalmoplegia in a 37-year-old woman with CPEO and mitochondrial myopathy. Ocular motility is shown in nine cardinal positions,

شکل ٤

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

سندرم مغز استخوانی پانکراسی پیرسون: (۱۹،۲۰،۲٤)

یک فرم بسیار شدید از سندرم نوآرایی CPEO/KSS mtDNA، در ۵ سال اول زندگی و به همراه پان سایتوپنی (کاهش تمام رده های سلولهای خونی) تظاهر می کند که آن را سندرم مغز استخوانی پانکراسی پیرسون می نامند. این بیماران واجد آنمی ماکروسیتیک به همراه درجات متفاوتی از نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی هستند. مغز استخوان بیماران پیرسون ، و اکوئولیزاسیون شدید پیش سازهای اریتروئیدی و میلوئیدی ، هموسیدروز و سیدروبلاست های حلقوی را نشان می دهد. بیماران پیرسون عموماً بدلیل بدکاری و اختلال مغز استخوان می میرند. بسیاری از بیماران پیرسون علاوه بر پان سایتوپنی، اختلال عملکرد اگزوکرینی پانکراس، نارسایی کبدی، نارسایی کلیوی و مشکلات عصبی عضلانی از خود نشان می دهند. بررس WBCهای در گردش این بیماران یک نقص تنفسی عمومی ناشی از نوآرایی های mtDNA شامل حذف ها و دوپلیکاسیونها را مشخص کرده است. مثل اغلب بیماران KSS و CPEO، بیماران پیرسون نیز عموماً ناشی از موتاسیون های مراحل اولیه تکامل هستند. بررسی‌های اتوپسی بیماران پیرسون نشان داده است که نوآرایی های mtDNA محدود به مغز استخوان نبوده بلکه سیستمیک هستند. بیماران پیرسون نادری که بطور خودبخودی توانایی ساخت مجدد سلولهای خونی و زنده ماندن را پیدا می کنند؛ در نهایت به یک فنوتیپ شبه KSS پیشرفت می کند. این مشاهدات نشان می دهند، که سندرم مغز استخوانی پانکراسی پیرسون و KSS-CPEO ، یک بیماری هستند با تفاوت های فنوتیپی، که این تفاوت فنوتیپی از توزیع ملکولهای نوآرایی شده در

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

بافت‌های متفاوت ناشی می شود. یک تفاوت بین سندرم پیرسون و CPEO/KSS این است که در سندرم پیرسون mtDNA های نوآرایی شده بطور گسترده ای پخش شده اند و تمامی سلولهای پیش ساز مغز استخوان را در بر می گیرند. هنگامی که سلولهای اجدادی مغز استخوان همانند سازی می کنند، mtDNA های نوآرایی شده تجمع می یابند تا اینکه انرژی کافی برای پرولیفراسیون بعدی و یا بلوغ وجود نداشته باشد. در این نقطه، ملکولهای نوآرایی شده در خون محیطی فراوان بوده و تولید سلولهای خونی کاهش می یابد که منجر به پان سایتوپنی می شود. در مقابل در بیماران KSS/CPEO یا بیماران پیرسون که زنده مانده و به KSS پیشرفت می کنند، ملکولهای نوآرایی شده به گونه ای توزیع می شوند که بخشی از سلولهای پیش ساز مغز استخوان فاقد mtDNA های موتانت هستند. از آنجاییکه قدرت تکثیری سلولهای اجدادی واجد ملکولهای نوآرایی شده کاهش می یابد، سلولهایی که mtDNAهای نرمال دارند، تکثیر خود را ادامه می دهندکه در نهایت جای سلولهای موتانت را گرفته و مغز استخوان را اصلاح می کنند. در این هنگام بیمار فاقد mtDNA های نوآرایی شده در Wbc های در گردش بوده اما هنوز واجد mtDNAهای موتانت در سایر ارگانهاست. این mtDNA های موتانت بعداً اثرات خود را اعمال می کنند و موجب بیماریهای مولتی سیستم KSS و CPEO می شوند.

دیابت ملیتوس: (۲،۲۰،۲٤،۲۸،۲۹،٤۷)

دیابت ملیتوس با یا بدون کری یک تظاهر شایع بیمارانی است که موتاسیونهای مختل کنندهٔ سنتز پروتئین میتوکندریایی را دارا هستند. با این حال موتاسیون MTTL1

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

MELAS 3243G ، شایع ترین علت شناخته شدهٔ دیابت ملیتوس مرتبط بـا mtDNA است. بیماران دیابت ملیتوس به دو فرم ایدیوپاتیک تقسیم می شوند:نـوع I یـا دیابـت ملیتوس وابسته به انسولین (IDDM) و نوع II یا دیابت ملیتوس غیر وابسته به انسولین (NIDDM). تیپ I از دوران بچگی تا بلوغ شروع شده و این بیماران انسـولین بسـیار کمی می سازند و یا اصلاً نمی سازند و هیچ پاسخ انسولینی به گلوکز نشان نمی دهنـد اما ترشح گلوکاگون در آنها نرمال است. این بیماران دچار کتواسـیدوز بـوده و عمومـاً لاغرند . در مقابل تیپ II عموماً بعد از ٤٠ سالگی بروز می کند . این بیماران انسولینی می سازند و پاسخ انسولین متغیری نسبت به گلوکز دارنـد بطوریکـه آنهـا مـی تواننـد توسط رژیم غـذایی یـا دارو کنتـرل شـوند. ترشـح گلوکـاگون در آنهـا نرمـال بـوده ، کتواسیدوز نداشته و ممکن است چاق باشند. هر چند دیابت ملیتوس تیپ I، وابستگی HLA داشته و بر علیه سلولهای جزیره ای ، انسولین و گلوتامیک اسـید دکربوکسـیلاز (GAD) آنتی بادی می سازند، که حکایت از وجود پروسـه هـای اتوایمیـون دارد. امـا تیپ II هیچگونه وابستگی HLA یی نداشته و فاقد آنتی بادی بر علیه سلولهای جزیره ای ، انسولین و GAD است. ایـن مشخصـات نشـان مـی دهنـد کـه NIDDM دلایـل ژنتیکی دارد.

به دو دلیل جهش های mtDNA را با وراثت دیابـت ملیتـوس نـوع II مـرتبط مـی دانند: ۱- مطالعات انجام شده در انگلستان، فرانسـه و ترکیـه نشـان داده اسـت کـه در بسیاری از بیماران دیابتی نوع II که والدین مبتلا دارند، مادر مبتلاست و هـر چـه سـن شروع بیماری بالا باشد، احتمال اینکه مادر مبـتلا باشـد، بیشـتر اسـت. ۲- بسـیاری از بیماران واجد موتاسیونهای شناخته شدهٔ mtDNA یا دیابت ملیتوس را تظاهر می کنند

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

و یا خویشاوندان مادری مبتلا به دیابت ملیتوس دارند. این ارتباط اولین بار در بیماران KSSشناسایی شده است. همچنین دیابت ملیتوس به کرات در بیماران MTTL1 MELAS 3243G مشاهده شده است.

تیپ II دیابت ملیتوس بوسیله نوآرایی های (حذف ها و دو پلیکاسیونها) mtDNA ایجاد شود:

اولین شاهد اینکه دیابت ملیتوس نوع II می تواند بوسیله موتاسیون mtDNA ایجاد شود، به مطالعهٔ یک شجره نامهٔ بزرگ آفریقایی- آمریکایی واجد دوپلیکاسیون و حذف mtDNA برمی گردد که نشان داد: دیابت ملیتوس و کری وراثت مادری دارند. از آن به بعد دیابت ملیتوس بعنوان یک تظاهر بالینی شایع در بیماران واجد دوپلیکاسیونهای mtDNA (عموماً مرتبط با KSS) مطرح شد. همچنین دیابت ملیتوس و کری با موتاسیونهای تعویض با ژن‌های سنتز پروتئین mtDNA ، بویژه موتاسیون MTTL1 MELAS 3243G مرتبط شده است . با توجه به اینکه سندرم های نوآرایی mtDNA تظاهرات بالینی مختلفی دارند، لذا دیابت ملیتوس ناشی از نوآرایی های mtDNA می‌تواند با طیفی از علائم بالینی دیگر همراه باشد که عبارتنداز: کتواسیدوز دیابتی، ریکتز، سندرم فانکونی، آتروفی عضلانی ، نوروپاتی، کبدچرب، آتروفی چشمی و کری.

دیابت تیپ II ناشی از موتاسیون های تعویض باز mtDNA :

شایع ترین موتاسیون تعویض باز مرتبط با دیابت ملیتوس ، جهش MTTL1 MELAS 3243G است. این جهش در حدود ۱/٤٪ بیماران IDDM و NIDDM

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

یافت شده است. فراوانی این جهش هنگامی که بیمار،NIDDM و مادر نیز مبتلا باشد، ۵/۷٪ بوده و هنگامی که بیمار واجد NIDDM و از دست رفتن شنوایی عصبی باشد، ۶۰٪ گزارش شده است. هر چند اکثر بیماران دیابت ملیتوس واجد جهش MTTL1 MELAS 3243G ، در ابتدا NIDDM تظاهر می کنند، اما بسیاری از آنها در نهایت به IDDM پیشرفت می کنند. IDDM آهسته پیشرونده نیز با جهش MTTL1 MELAS 3243G مرتبط شده است؛ در یک مطالعه بیماران واجد آنتی بادی بر علیه سلولهای جزیره ای به همراه NIDDM پیشرونده، این جهش یافت شده است که این امر نشان دهندهٔ این است که از بین رفتن سلولهای جزیره ای و تولید اتو آنتی بادی متعاقب آن ، می تواند ناشی از نارسایی های میتوکندریایی باشد. این مشاهدات و مشاهدات دیگر منجر به ترسیم ویژگهای دیابت ملیتوس ناشی از جهش MTTL1 MELAS 3243G شده است که عبارتند از: انتقال مادری ، فنوتیپ بالینی متغیر شامل NIDDM ، IDDM آهسته پیش رونده و IDDM ، شروع از جوانی تا میانسالی ، گرایش به پیشرفت و مرتبط بودن آن با از دست رفتن شنوایی عصبی. بسیاری از این بیماران لاغر بوده و محتاج انسولین هستند اما کتواسیدوز در آنها کمتر دیده می شود. آنها یک پاسخ انسولینی تأخیری نسبت به گلوکز نشان می دهند و ترشح گلوکاگون آنها معیوب است. آنها ممکن است واجد اتوآنتی بادی بر علیه سلولهای جزیره ای پانکراس باشند و یا نباشند. جهش MTTL1 MELAS 3243G در بیماران دیابت ملیتوس ، هتروپلاسمیک بوده و میزان mtDNA های موتانت در آنها کمتر از بیماران MELAS است. بدلیل سیستمیک بودن جهش MTTL1 MELAS 3243G بیماران

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

دیابت ملیتوس تظاهرات بالینی دیگری را نیز خواهند داشت که عبارتند از: آمیوتروفی دیابتی ، اسهال و درد شکمی و نوروپاتی.

موتاسیونهای tRAN دیگری نیز با تیب II دیابت ملیتوس مرتبط شده اند . یکی از این جهش ها ، جهش MTTK MERRF 8344G است. این جهش بدلیل اینکه در بسیاری از بیماران دیابت ملیتوس یافت نمی شود ، علت شایعی محسوب نمی شود. جهش دیگری که اخیراً در بیماران NIDDM ژاپنی گزارش شده است، تبدیل G به A در موقعیت ۳۳۱۶ در ژن MTND1 است که آلانین را به ترئونین تبدیل می کند. دیابت ملیتوس همچنین در سندرم ولفرام (Wolfram) نیز دیده می شود. این سندرم با دیابت بی مزه ، دیابت ملیتوس، آتروفی چشم و کروی (DIDMOAD)، مشخص می‌شود. دیگر علائم اندوکرینی و نورولوژیکی این سندرم که کمتر شایعند ، عبارتنداز: هیپوگنادیسم،آتاکسی، ناتوانی در خواب(insomnia)، حملات صرع و اختلالات‌روانی. یک بیمار با سندرم ولفرام شامل دیابت ملیتوس، آتروفی چشم و کری عصبی ، واجد جهش MTND4 LHON 11778A بوده است؛ همچنین برخی از بیماران واجد سندرم ولفرام با جهش های حذفی mtDNA شناسایی شده اند. با این حال بررسی‌های توالی بعضی از بیماران ولفرام هیچ موتاسیون پاتوژن خاصی را نشان نداده است؛ بنابراین نقش موتاسیونهای مختل کننده سنتز پروتئین میتوکندریایی در سندرم ولفرام نامشخص است.

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

میوپاتی و دیابت:

میوپاتی به همراه دیابت ملیتوس با جهش هتروپلاسمیک MTTE MDM 14709G مرتبط شده است. برخی از این بیماران همچنین با عقب ماندگی ذهنی و آتاکسی مخچه ای تظاهر می یابند. بررسیهای هیستولوژیکی و یا ایمونوهیستو شیمیایی عضلات اسکلتی بیماران، علائم کلاسیک میوپاتی شامل RRF ، فیبرهای فاقد COX، مورفولوژی غیر نرمال میتوکندری وانکلوزیونهای پاراکریستالین را نشان داده است. از نظر بیوشیمیایی این جهش در $tRNA^{GLu}$ ، موجب کاهش فعالیت ویژه کمپلکس I و IV و نقص سنتز پروتئین میتوکندریایی شده است.

پاتوفیزیولوژی دیابت و کری :

اساس بیوشیمیایی دیابت ملیتوس میتوکندریایی هنوز نامشخص است. اختلالاتی مثل نقص در سنسور (sensor) گلوگز، نقص مسیر ترشح انسولین و یا کاهش حساسیت به انسولین، پیشنهاد شده اند. نقص در سنسور گلوگز، مشابه نقصی است که در دیابت جوانی با شروع در بلوغ (Maturity onset diabetes of the young) یا MODY دیده می شود.

MODY ناشی از جهش هایی است که در ژن گلوکوکیناز سلول جزیره ای پانکراس رخ می دهند. Km گلوکوکیناز سلول جزیره ای بیشتر از هگزوکیناز موجود در سایر سلولهاست و بنابراین گلوکوکیناز فقط موقع هایپرگلیسمی فعال است. از آنجاییکه اکثر گلوکوکیناز سلولی از طریق پورین به غشای بیرونی میتوکندری متصل است و پورین با ANT غشای داخلی واکنش می دهد لذا ممکن است احساس گلوکز

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

شامل ارتباط بین گلوکوکیناز و فسفریلاسیون اکسیداتیو از طریق این کمپلکس ماکروملکولی غشای میتوکندری باشد. بنابراین جهش در ژن کگلوکوکیناز (که هنگام هایپرگلیسمی به گلوکز متصل می شود) یا فسفریلاسیون اکسیداتیومیتوکندریایی (که ATP را به منظور فسفریلاسیون گلوکز فراهم می کند) می تواند توانایی پانکراس را در پاسخ به هایپرگلیسمی تحت تأثیر قرار دهد (اشکال در سنس گلوکز). علاوه بر فسفریلاسیون گلوکز توسط گلوکوکیناز سلول بتا، تولید ATP توسط میتوکندری نیز ممکن است در ترشح انسولین؛ از طریق تنظیم سلول β، غشای پلاسمایی و کانال K^+ حساس به ATP، نقش داشته باشد.

www.kandoocn.com

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

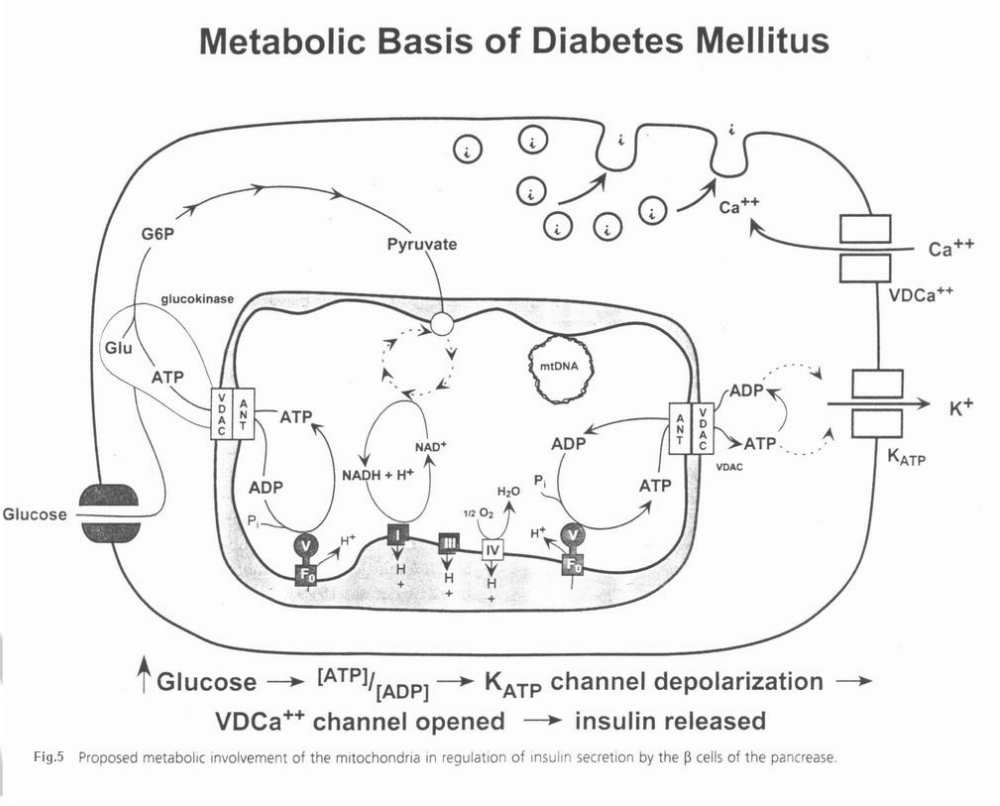


Fig.5 Proposed metabolic involvement of the mitochondria in regulation of insulin secretion by the β cells of the pancrease.

شکل ۵

در نسبت های پایین $\frac{ATP}{ADP}$، کانال پتاسیم باز بوده و هر پتانسیل ترانس مامبران غشای پلاسمایی بالاست؛ در صورت اکسیداسیون گلوکز، تولید ATP توسط میتوکندری افزایش یافته و نسبت ATP به ADP در سیتوزول بالا می رود، کانال پتاسیم حساس به ATP بسته می شود و غشای پلاسمایی دپولاریزه می شود. دپولاریزاسیون غشای پلاسمایی سلول بتا، کانال کلسیم حساس به ولتاژ را فعال می کند. بدین ترتیب کلسیم به داخل سیتوزول جاری می شود که سبب اتصال وزیکولهای حاوی انسولین با غشاء و آزاد شدن انسولین می شود. اهمیت اکسیداسیون NADH جهت تولید ATP در میتوکندری در ترشح انسولین اثبات شده است. با حذف ملکولهای mtDNA از رده سلولی انسولینومای موش(تومور خوش خیم جزایر لانگرهانس که به شدت انسولین تولید می کنند)، سلولهای β دیگر قادر به ترشح

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

انسولین نخواهند بود. همچنین مهار شاتل NADH میتوکندریایی، موجب مهار ترشح انسولین توسط سلولهای بتا می شود. اهمیت کانال پتاسیم حساس به ATP در ترشح انسولین نیز در تحقیقات متعدد اثبات شده است. بر پایه این اطلاعات به نظر می رسد که میتوکندری نقشی اساسی در ترشح انسولین دارد: اول اینکه جایگاه اتصال ATP گلوکوکیناز را جهت فسفریله کردن گلوکز (هنگامی که غلظت آن تا km گلوکوکیناز افزایش یابد) پر نگه می دارد و دوم اینکه کانال پتاسیم حساس بهATP را با تولید ATP از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو تنظیم می کند. از آنجاییکه موتاسیون های mtDNA، ETC را مهار می کنند لذا تولید

ATP توسط میتوکندری را کاهش داده و با بلوک کردن دپولاریزاسیون غشای پلاسمایی، ترشح انسولین رامهار می کنند (شکل ۵). بیماران واجد نارسایی های میتوکندریایی، علاوه بر نقص در ترشح انسولین، مقاومت انسولینی نیز از خود نشان می‌دهند. این مساله ناشی از طبیعت سیستمیک نقص فسفریلاسیون اکسیداتیو است که اثرات سلولی برداشت گلوکز را مهار می کند، در نتیجه برداشت گلوکز مختل شده و هایپرگلیسمی دیابتیک ایجاد می شود که با انواع تغییرات پاتولوژیک ثانویه که عروق کوچک، شریانها و اعصاب محیطی را تحت تاثیر قرار می دهند مرتبط است. این تغییرات ناشی از موارد زیر است: فعال شدن ایزو فرم های پروتئین کنیاز C توسط گلوکز و افزایش جریان گلوکز در مسیر آلدوزر دوکتاز و... . در سلولهای اندوتلیال عروقی کشت شده، تمامی این فرایندها با مهار کمپلکس (SDH)II توسط تنوئیل تری فلورواستون (TTFA) و جدا کردن فسفریلاسیون اکسیداتیو توسط کربونیل سیانید متاکلرو فنیل هیدرازون (CCCP) یا القای MnSOD میتوکندریایی، بلوک می شوند.

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

بنابراین تمامی اثرات پاتولوژیک هایپرگلیسمی از طریق تولید ROS توسط میتوکندری واسطه گری می شود.

کری به ارث رسیده از مادر و یا کری القا شده توسط آمینوگلیکوزید: (۲۰،۲٤)

کری با وراثت مادری و یا کری القا شده توسط آمینوگلیکوزید، با سه جهش سنتز پروتئین مرتبط شده است: یک جهش در ژن ۱۲srRNA که عبارتست از: MT RNR1 DEAF 1555G و دو جهش در ژن $tRNA^{Ser}$؛ MTS1 DEAF 7445G و MTTS1 AMDF 7472C ins. افراد واجد جهش MT RNR1 DEAF 1555G در ابتدا در یک شجره نامه غربی مشاهده شدند که ویژگی آنها از دست رفتن شنوایی عصبی در رده مادری بود. مطالعات بعدی نشان داد که افراد واجد این جهش به مهار آمینو گلیکوزیدی به شدت حساس هستند. جهش درانتهای ساختار ساقه حلقه در زیر واحد کوچک rRNA اتفاق می افتد که موجب اضافه شدن یک جفت باز انتهایی شده و بنابراین ریبوزوم میتوکندریایی را بسیار شبیه یک ریبوزوم باکتریایی می کند. علارغم تغییر ساختار rRNA، نقص سنتز پروتئین در مورد این جهش گزارش نشده است. برخی افراد واجد این جهش علائم نورولوژیکی دیگری را نیز تظاهر می کنند که عبارتست از علائم راه های عصبی خارج هرمی نظیر ترمور و سفتی، که در بیماری پارکینسون مشاهده می شوند. در یک فامیل، از دست رفتن شنوایی عصبی دو طرفه با وراثت مادری، بدون حضور جهش MTRNR1 DEAF 1555G مشاهده شده است. تعیین توالی کامل mtDNA این فامیل یک جهش $tRNA^{Ser}$ را آشکار کرده است که

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

عبارتست از؛ MTTS1 DEAF 7445G. موتاسیون سوم نیز (MTTS1 AMDF 7472C ins) در یک فامیل یافت شده است که شایع ترین تظاهر بالینی آن از دست رفتن شنوایی دو طرفه پیش رونده با وراثت مادری است. آتاکسی ناشی از اختلال مخچه و میوکلونوس نیز در این فامیل شایع بوده اند. این جهش که موجب ورود یک باز C به درون یک زنجیره هموپلی مریک تشکیل شده از ٦ نوکلئوتید C می شود، احتمالاً ساختار فضایی ساقه حلقه بازوی TΨC را تغییر می دهد. این جهش هتروپلاسمیک از نظر بیوشیمیایی موجب کمبود کمپلکس I می شود..

دمانس بعنوان یک بیماری میتوکندریایی: (۷، ١٤، ٢٠، ٢٤، ٢٦، ٤٧، ٤٩)

بیماران واجد موتاسیون های mtDNA ممکن است دچار دمانس پیشرونده شوند. بیماری که با کاهش درک پیشرونده، دمانس، کری، آتاکسی و کره شناسایی شده بود؛ واجد جهش زیر در ژن $tRNA^{trp}$ بوده است: MTTW DEMCHO 5549A. بررسی‌های مغزی در این بیمار، از بین رفتن متوسط و منتشر نورون ها در کورتکس و جسم قاعده‌ای را نشان داده است. بررسی عضلات اسکلتی، وجود RRFها و فیبرهای فاقد COX را مشخص کرده است. همچنین وجود میتوکندریهای با مورفولوژی غیر نرمال در عضله اسکلتی با استفاده از میکروسکوپ الکترونی اثبات شده است. بررسی‌های تنفس میتوکندریایی، نقص کمپلکس I را نشان داده است. بنابراین جهش $tRNA^{trp}$ نشان می دهد که نقایص تنفسی میتوانند موجب دمانس شوند. این امربا شناسایی جهش MTTQ ADPD 4336G در ژن $tRNA^{Gln}$ که با حدود ۵٪ موارد بیماری آلزایمر با شروع تاخیری مرتبط شده است نیز اثبات شده 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

بیولوژی و ژنتیک بیماری آلزایمر:

بیماری آلزایمر (AD) شایع ترین فرم دمانس با شروع تاخیری است. بیماری آلزایمر از نظر کلینیکی به دو فرم با شروع زود هنگام و تاخیری تقسیم می شود؛ آلزایمر با شروع زود هنگام با جهش در حداقل سه لوکوس مرتبط است: پروتئین پیشساز آمیلوئید (amyloid precursor protein) یا APP بر روی کروموزوم ۲۱، پرسنیلین-۱ (PS-1) بر روی کروموزوم ۱٤ و PS-2 بر روی کروموزوم ۱. APP توسط سکرتاز (که شکست پروتئولیتیک ایجاد می کند) پردازش می شود. تعدادی از موتاسیون های APP که منجر به پردازش نامناسب APP به پپتیدهای Aβ40 و Aβ42 می شود، مشخص شده اند. Presenilin (PS) ها در پردازش APP توسط سکرتاز نقش داشته، بطوریکه نقص در آنها موجب تشکیل پپتیدهای Aβ می‌شود. اطلاعات فعلی حکایت از آن دارند که PS-1 احتمالاً APP گاماسکرتاز و یا کوفاکتور آن است. جهش های اشتباه پاتوژنیک متعددی در ژن PS-1 شناسایی شده اند که مسول اکثر آلزایمرهای با شروع زود هنگام و ۲٪ کل موارد بیماری آلزایمر هستند. مطالعات نقشه ژنتیکی و مقادیر رونویسی مخصوص بافتی، تولید Aβ در AD را مشخص کرده است. رسوب بیش از حد Aβ در مغز بیماران آلزایمری، فرضیه آبشار آمیلوئیدی را در این بیماری مطرح کرده است. آمیلوئید بتا (Aβ)، احتمالاً از طریق تغییر متابولیسم کلسیم یا ایجاد ROS سمی، موجب به هم خوردن هموستاز سلولی می‌شود.

مقادیر بالای ROS موجب نابسامانی نوروفیبریلی می شود بطوریکه نوروفیبریل ها سلول را پر کرده و در نهایت موجب مرگ سلولی می شوند. دلایل محکم این فرضیه

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

مشاهداتی است که نشان می دهند که جهش در هر سه ژن دخیل در بیماری آلزایمر، تولید پپتیدهای Aβ سمی را افزایش می دهد. تحقیقات زیادی پپتید Aβ را در افزایش نفوذپذیری کلسیم سلولی (یا بطور مستقیم و یا بطور غیر مستقیم از طریق کانال‌های کلسیم یا پتاسیم)، دخیل دانسته اند. همچنین Aβ احتمالاً حساسیت میتوکندریهای سلولهای AD را به رادیکال اکسیژن و توکسیسیتی کلسیم، افزایش می‌دهد. علاوه بر این نشان داده شده است که Aβ به Zn^{2+} و Cu^{2+} اتصال می یابد که در این فرم اگر گه شده و موجب تولید ROS به ویژه H_2O_2 می شود.

از آنجاییکه افزایش آسیب اکسیداتیو در مغز بیماران آلزایمری به اثبات رسیده است، بنابراین بسیار محتمل است که پاتوفیزیولوژی تجمع آمیلوئید ناشی از افزایش استرس اکسیداتیو عصبی باشد. در بیماری آلزایمر با شروع تاخیری نیز ژنهای مختلفی نقش دارند که مهمترین آنها ژن آپو E است که مطالعات زیادی بر روی آن انجام گرفته است. ژنهای دیگری که با بیماری آلزایمر با شروع تاخیری مرتبط شده اند عبارتند از: BACE2، TNFα و آلفا- ۲- ماکروگلوبولین (A_2M). علاوه بر این مطالعات متعددی اینترلوکین-۱(IL-1) را نیز با AD مرتبط کرده‌اند.لوکوس دیگری بر روی کروموزوم ۱۰ که با بیماری آلزایمر مرتبط است، مربوط به IDE (Insulin Degrading Enzyme) یا آنزیم تخریب کننده انسولین می باشد؛ این آنزیم احتمالاً در تجزیه Aβ نقش دارد. اخیراً مشخص شده است که آنزیمی بنام نپرولایزین (Neprolysin) در تخریب Aβ نقش دارد. مهار نپرولایزین در مغزرت نرمال، رسوب Aβ را افزایش می دهد. ژن نپرولایزین انسان، پلی مورفیک است.

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

اختلالات میتوکندریایی در AD:

بیماری آلزایمر با اگریگاسیون پروتئین و استرس اکسیداتیو مرتبط است؛ در این بیماری پپتید Aβ در حضور Cu^{2+} اگرگه شده و تولید H_2O_2 می کند. بیماریهای ناشی از نقایص فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی مغزی و سیستمیک و نیز موتاسیونهای خاص mtDNA، با برخی موارد AD مرتبط شده اند. از آنجاییکه میتوکندری در تولید انرژی، هموستازکلسیم، متابولیسم ROS و آپوپتوز، نقش اساسی دارد بنابراین میتوکندریها با همان مکانیسم پاتوفیزیولوژیکی موجب AD می شوند. مطالعات متعددی اختلالات فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی را در هر دو بیماری AD و PD نشان داده اند. آنالیز هیستولوژیکی مغز بیماران AD، تغییراتی را در مورفولوژی میتوکندریایی نشان داده است. مطالعات با استفاده از PET، کاهش انتقال گلوکز را در بیماران AD مشخص کرده است که این مساله نشاندهنده یک نقص بیو انرژتیک است. همچنین در مغز این بیماران فعالیت پیروات دهیدروژناز، ۳۰٪ و نسبت ADP به O_2، ۴۲٪ کاهش دارد که نشاندهنده جدا شدن نسبی فسفریلاسیون از اکسیداسیون است. مهار تدریجی کمپلکس IV در موش ها بوسیله تزریق سدیم آزاید، موجب اختلال یادگیری در آنها شده و کاهش قابل توجهی را در اکسیداسیون گلوکز و گلوتامین و تجمع کلسیم در فیبروبلاست های پوست مبتلایان AD ایجاد می کند. فیبروبلاست‌های پوست افراد نرمال که با جدا کننده CCCP مواجه شده اند، افزایش ده برابری در اپی‌توپهایی که توسط Abها شناسایی می شوند و همچنین افزایش ۱۵۷ برابری در پروتئینی که توسط آنتی بادی منوکلونال اختصاصی AD شناسایی می شود،

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

نشان می‌دهند. گونه های فعال اکسیژن (ROS) نیز در بیماری آلزایمر دخیلند؛ آنها هم موجب آسیب نورونی می شوند و هم اینکه اگریگاسیون پپتید آمیلوئید بتارا کاتالیز می‌کنند. بیماران AD مکرراً با نقایص نسبی کمپلکس IV تنفسی (COX)، در پلاکت‌ها و میتوکندریهای مغزی گزارش شده اند. از آنجاییکه این نقایص کمپلکس IV قادر به انتقال از بیماران AD به سلولهای کشت شده از طریق فیوژن است، لذا آنها با اشکالات mtDNA مرتبطند. رنگ آمیزی هیستو شیمیایی COX در مغز بیماران AD، کاهش قابل توجهی را در فعالیت آن نشان داده است. همچنین اختلالات تنفسی میتوکندریایی و اختلال در پیروات دهیدروژناز نیز گزارش شده است. به همراه این نقایص بیوشیمیایی، رونویسی بسیاری از ژن‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو DNA میتوکندری و هسته در مغز بیماران AD کاهش می‌یابد. اهمیت میتوکندری و استرس اکسیداتیو در بیماری آلزایمر با تیمار کردن سیناپتوزوم‌های مغزی و آستروسیت های کشت شده با پپتید Aβ مشخص شده است. تیمار سیناپتوزوم های کورتیکال غنی از میتوکندری با آمیلوئید بتا، Fe^{2+}، یا مهار کننده کمپلکس II (۳- نیتروپروپیونیک اسید، 3NP)، مصرف گلوکز و گلوتامات و $\Delta\Psi$ میتوکندریایی را کاهش و تولید ROS میتوکندریایی را افزایش می دهد و بیان پروتئین‌های استرسی HAP 70، HSP60 و GRP78 را تحریک می کند. همچنین اثرات زیانبخش این مواد در حیواناتی که از نظر رژیمی محدود می شوند، کاهش می یابد. پروتئین پیش ساز آمیلوئید (APP) به هم اکسیژناز-۲ (HO-2) متصل می شود. هم اکسیژنازها بیلی روبین را به یک آنتی اکسیدان و منوکسیدکربن می‌شکنند. اتصال APP به HO-2 اثرات آنتی اکسیدانی آنرا مهار می‌کند. چنانچه APP واجد موتاسیونهای AD باشد، این مهار به مقدار زیادی تشدید می‌گردد.

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

تیمار آستروسیت های کورتکسی با پپتیدهای Aβ، HO-1 را القا می کند که هم را تجزیه کرده و موجب برداشت آهن غیر همی بوسیله میتوکندریها و فعال شدن mtPTP می شود. این اثرات آستروسیتی بوسیله تیمار با دگزامتازون (dexamethasone) که القای HO-1 را مهار می کند و سیکلوسپورین A که mtPTP را پایدار می کند، مهار می شود. القای HO-1، موجب القای MnSOD می شود و این القا می تواند توسط آنتی اکسیدانهای آسکوربیک اسید و ملاتونین بلوک شود. این نتایج توکسیسیتی Aβ را مستقیماً به استرس اکسیداتیو میتوکندریایی و فعال شدن mtPTP لینک می دهند که این عمل با واسطه گری HO-1 انجام می شود. HO-1 یک پروتئین پاسخ به استرس است (Stress Response Protein) که هم را به CO و بیلی وردین تجزیه می کند. بیلی وردین به بیلی روبین تبدیل می شود که ویژگیهای جمع‌آوری (Scavenging) رادیکال آزاد را داراست. تصور می شود که CO به COX میتوکندریایی متصل شده و آنرا مهار می کند که این مساله موجب توقف زنجیره انتقال الکترون و افزایش تولید ROS می شود. تجزیه هم، موجب آزاد شدن آهن می‌شود که به نظر می رسد توسط میتوکندریها در mtPTP برداشت می شود. افزایش آهن درون میتوکندری، تولید OH را از طریق واکنش فنتون تحریک می کند و افزایش استرس اکسیداتیو میتوکندریایی، توسط القای MnSOD جبران می شود.

بیماری آلزایمر ناشی از جهش های mtDNA:

اگر میتوکندری نقش مهمی در بیماری آلزایمر دارد؛ این انتظار وجود دارد که برخی از واریانت های توالی mtDNA در شروع و پیشرفت آن تاثیر گذار باشند. این فرضیه

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

توسط مطالعاتی که نشان می‌دهند، احتمال به ارث رسیدن بیماری آلزایمر از مادر ۳/۶-۱/۷ برابر بیشتر از پدر است، تایید می شود و این مساله نشان می دهد که احتمالاً برخی از واریانت های mtDNA، ریسک فاکتورهای AD هستند؛ همچنانکه ثابت شده است که نقایص فسفریلاسیون اکسیداتیو بیماران AD از طریق سیتوپلاسم قادر به انتقال است. یک واریانت mtDNA مرتبط با AD، جهش A به G در ژن $tRNA^{Gln}$ در موقعیت 4336 است. این واریانت در ۵/۲٪ بیماران AD و PD و ۰/۷-۰/٤ درصد کنترل ها یافت شده است. در یک مطالعه، موتاسیون 4336 در ٦ درصد بیماران AD و ۰/۳ درصد کنترل ها و در مطالعه ای دیگر این جهش در ۳/٦ درصد موارد AD، ۸/۷ درصد موارد PD و صفر درصد کنترل ها، یافت شده است. البته گزارشات محدودی نیز وجود دارند که این جهش در بیماران و کنترل ها یافت نشده و یا درصد جهش در کنترل ها بیشتر از بیماران AD بوده است. در بررسی های اولیه mtDNA های بیماران AD و PD، واریانت های متعدد دیگری شامل یک موتاسیون اشتباه در ND1 در موقعیت 3397، یک جهش ١٦ srRNA و یک اضافه شدن در ژن ١٢srRNA در موقعیت ٩٦٥-٩٥٦ یافت شده است. یکی دیگر از مشاهداتی که نقش میتوکندری را در بیماری AD تایید می کند، افزایش ١٥ برابری میزان جهش سوماتیک mtDNA کورتکس مغز بیماران آلزایمر نسبت به کنترلهای همسن است. با این حال این افزایش در برخی مطالعات ثابت نشده است. یکی از این مطالعات که اخیراً انجام شده است؛ هیچ افزایشی را در حذف های mtDNA نشان نداده است؛ البته این مطالعه بیماران با سن بیش از ۷۰ سال را مورد آزمایش قرار داده است و می دانیم حذف های mtDNA در افراد مسن احتمالاً بدلیل تخریب آپوپتوتیک سلولهای واجد نسبت بالای

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

موتاسیونهای حذفی از دست می رود. یک تغییر A به G در ژن ND2 ژنوم میتوکندری درموقعیت 5460 نیز با AD مرتبط دانسته شده بود اما بعداً متوجه شدند که یک پلی مورفیسم است. تعیین توالی ناحیه ای mtDNAهای بیماران AD کانادایی و کنترل ها، رده ای از mtDNA را مشخص کرده است که واجد ریسک بالایی برای AD است.

دیس کندوپلازی متافیزی یا هیپوپلازی مویی- غضروفی ناشی از جهش‌های RNase MRP: (۲۰)

کندرودیس پلازی متافیزی یا هیپوپلازی مویی- غضروفی (CHH)، یک اختلال اتوزومی مغلوب است که با قامت کوتاه نامتناسب، موی هیپوپلاستیک، شل شدگی لیگامانی، نقص ایمنی، آنمی هیپوپلاستیک و دیس پلازی عصبی روده همراه است. این مشکلات می توانند بصورت مگاکولون مادرزادی ظاهر شده و به لنفوماو یا سایر سرطانها متمایل شود. این بیماری ناشی از جهش هایی در ژن RNase MRP میتوکندریایی (این ژن توسط RNA پلی مراز III رونویسی می شود و بر روی کروموزوم ۹ قرار دارد) است. دو گروه از موتاسیون ها شناسایی شده اند: موتاسیونهای حذفی بین راه انداز و جایگاه شروع رونویسی که موتانهای null ایجاد می کند و موتاسیونهای تعویض باز در ساختار RNA. چهار موتاسیون ساختاری شناسایی شده‌اند: دو جهش که موجب تغییر باز در لوپهای تک رشته ای می شود و یک تعویض باز و یک اضافه شدن دو بازی که اجزای دو رشته ای RNA را تحت تاثیر قرار می دهند. پاتوفیزیولوژی این بیماری هنوز مشخص نیست، چرا که RNase MRP هم در هستک و هم در پردازش رونوشت زنجیره mtDNA L به منظور ایجاد پرایمر

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

جهت سنتز زنجیره mtDNA L واجد عملکرد است. با این حال جالب است که بسیاری از نشانه ها و علائم مرتبط با این بیماری، در سایر بیماریهای میتوکندریایی نیز دیده می شوند. بنابراین ممکن است نقص و کمبود میتوکندریایی، نقش مهمی را در فرایند این بیماری ایفا کند.

بیماریهای مولتی فاکتوریال و mtDNA: (۲، ۱۹، ۲۰، ۲٤، ۲۵، ۳۰، ٤۷)

بیماریهای مولتی فاکتوریال خاصی نیز ممکن است با mtDNA مرتبط باشند. بیماریهای مولتی فاکتوریال معمول متعددی نظیر دیابت ملیتوس، اپیلپسی و استروک تا کنون با نقایص mtDNA مرتبط شده اند. ارتباط سایر بیماریها نیز با مطالعات فامیلی و ژنتیکی اپیدمیولوژیکی قابل بررسی است. این مطالعات، یک گرایش مادری را در انتقال صرع و تشنج نشان داده است. بعلاوه هرچه وقوع صرع در والدین زودتر اتفاق بیفتد، احتمال وقوع آن در بچه ها بیشتر است. از آنجائیکه صرع ها، تظاهرات کلینیکی شایع موتاسیونهای tRNA ژنوم میتوکندری نظیر موتاسیون MTTL1 MELAS 3243G و MTTK MERRF 8344G هستند، بنابراین منطقی به نظر می رسد که سایر موتاسیونهایی که سنتز پروتئین mtDNA را تحت تاثیر قرار می دهند، احتمالاً در ایجاد و صرع دخالت دارند. فشارخون بالا، استروک و میگرین (migraine) نیز احتمالاً با موتاسیونهای mtDNA مرتبطند. میگرین و استروک، تظاهرات شایع موتاسیونهایی مثل MTTL1 MELAS 3243G هستند که سنتز پروتئین mtDNA را تحت تاثیر قرار می‌دهند. علاوه بر این بررسی‌های هیستولوژیکی رگهای خونی بیماران MTTL1 MELAS 3243G، تغییرات مورفولوژیکی قابل توجهی را در سلولهای

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

اندوتلیال و عضلات صاف رگی و نیز افزایش تعداد میتوکندریهای بزرگ با آرایش‌های کریستالی غیر نرمال را نشان داده است. رگهای خونی SDH^+ و COX^- نیز در موتاسیون MTTK MERRF8344G مشاهده شده‌اند. از آنجاییکه مهار زنجیره تنفسی تولید رادیکال اکسیژن را افزایش می‌دهد و رادیکال‌های اکسیژن گشاد کننده عروقی NO را غیرفعال می‌کنند بنابراین منطقی است که جهش‌های mtDNA می‌توانند سبب افزایش فشار خون شوند. جهش‌های mtDNA همچنین در اختلالات روانی نیز نقش دارند. بیمارانی با افتالموپلژیای خارجی پیشرونده ناشی از سندرم حذف متعدد گزارش شده‌اند که اختلالات شدیدی شامل افسردگی (depression)، آپاتی (بی‌تفاوتی)، خستگی مفرط و بی‌خوابی داشته‌اند. این اختلالات شدید روانی شامل افسردگی و تحریک‌پذیری غیرطبیعی در اعضای متعدد مبتلایان LHON نیز مشاهده شده‌اند. تحقیقات بعدی بر روی این افراد (بیماران LHON که علاوه بر مشکلات نورولوژیک، مشکلات روانی نیز داشتند) نشان داد که آنها واجد موتاسیونهای $MTND_6$ LHON 14484C و $MTND_1$ LHON 4160C هستند.

جهش‌های سوماتیک mtDNA در بیماریهای دژنراتیو، سرطان و پیری:

(٤، ٥، ٦، ١٣، ٢٠، ٢٤، ٣١، ٣٥، ٣٧، ٣٨، ٤٣ و ٥٣)

یک ویژگی مشترک بسیاری از بیماریهای mtDNA این است که آنها شروع تاخیری داشته و پیشرونده هستند. بیماران متولد شده با موتاسیون‌های تعویض باز، کم و بیش واجد ژنوتیپ هتروپلاسمیک هستند؛ اما با توجه به اینکه آنها با این ژنوتیپ به دنیا می‌آیند، مشخص نیست که چرا بیان دچار تاخیر می‌شود. فرضیه مطرح شده برای این

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

تاخیر در بیان این است که اغلب موتاسیون‌های میتوکندریایی که به ارث می‌رسند جهت مهار فنوتیپی فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری ناکافی هستند؛ به عبارت دیگر فسفریلاسیون اکسیداتیو را تا آن اندازه مهار نمی‌کنند که به صورت فنوتیپی ظاهر شود. با این حال تجمع جهش‌های سوماتیک در بافت‌های Post-mitotic نقص ارثی فسفریلاسیون اکسیداتیو را تشدید کرده و در نهایت موجب بیان فنوتیپی می‌شوند. نوآرایی‌های ناشی از تجمع جهش‌های تعویض باز و جهش‌های نوآرایی mtDNA در بافت‌های Post-mitotic در اثر افزایش سن، با این فرضیه سازگار است. کاهش مقادیر آنزیم‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی با افزایش سن نیز اثبات شده است. بنابراین جهش‌های سوماتیک mtDNA هم در شروع و هم در پیشرفت بیماریهای mtDNA و نیز در پروسه‌های افزایش سن و پیری مهم هستند.

تجمع جهش‌های سوماتیک mtDNA مرتبط با سن:

تجمع موتاسیونهای سوماتیک mtDNA با افزایش سن، در بافت‌های Post-mitotic انسان، با کاهش آنزیم‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی ناشی از افزایش سن، ارتباط دارد. مشخص شده است که فعالیت آنزیم‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو در عضله اسکلتی، کبد و مغز انسان و پریمات با افزایش سن دچار کاهش می‌شود. حذف معمول ۵kb‌ی در موقعیت 4977np در این بافت‌ها ارزیابی شده و مشخص شده است که این حذف با افزایش سن در عضله اسکلتی، قلب، عضله چشمی خارجی، جسم قاعده‌ای، کورتکس مغز و سایر بافت‌ها تجمع می‌یابد. بیشترین میزان این حذف در مغز یافت می‌شود جایی که میزان حذف در آن از افراد جوان تا پیر، بیش از ۱۰ هزار

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

برابر افزایش می‌یابد، بطوریکه این حذف ۵ کیلوبازی در جسم قاعده‌ای افراد ۸۰ ساله بیشترین میزان بوده و بیش از ۱۰ درصد است و در کورتکس حدود ۳-۲٪ است. در مقابل میزان این حذف در مخچه انسان کمتر از ۰/۰۰۰۱ درصد است. با استفاده از تکنیک‌های آزمایشگاهی این مساله اثبات شده است که با افزایش سن، میزان نوآرایی‌های mtDNA افزایش می‌یابد، بطوریکه میزان mtDNAهای نوآرایی شده و هتروژن در افراد مسن بیشتر است. علاوه بر نوآرایی‌های mtDNA، موتاسیون‌های تعویض باز نیز با افزایش سن در بافت‌های Post-mitotic تجمع می‌یابند. با این حال موتاسیونهای خاص mtDNA در بین بافت‌ها متفاوت است. تجمعات قابل توجه موتاسیونهای پاتوژنیک MTTK MERRF 8344G ، MTTL1 MELAS 3243G و MTTG CIPO 10006 G، در افراد پیر (و نه جوان) گزارش شده‌اند. در تحقیقات مختلفی که بر روی موتاسیون‌های تعویض باز در مغز انجام شده‌اند، طیفی از موتاسیون‌های نقطه‌ای و نیز حذف و اضافه‌های تک‌بازی در لوپ D را گزارش کرده‌اند؛ بطوریکه ٤١-٣٥٪ ملکولها در حداقل یک موقعیت متفاوتند. موتاسیونهای هتروپلاسمیک در نواحی کد کننده بسیاربسیارکم گزارش شده‌اند. مشخص شده است که در بین سنین ۲۸ تا ۹۹ ساله، موتاسیونهای نقطه‌ای، ۲/۵ برابر و موتاسیون‌های حذف و اضافه ده برابر افزایش می‌یابند. آنالیز توزیع جهش‌های سوماتیک mtDNA در عضله اسکلتی افراد سالخورده، نشان می‌دهد که جهش‌ها به صورت ناحیه‌ای لوکالیز، می‌شوند و بنابراین احتمالاً به صورت کلونی امپلیفای می شوند ؛ درست مثل موتاسیون های نوآرایی CPEO-KSS که به صورت ناهمسان در فیبرهای عضلانی توزیع می شوند. بررسی های هیتسولوژیکی بافت های عضلانی افراد مسن ، وجود

□□□

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

نواحی COX مثبت و منفی را به صورت پریودیک نشان داده است. مشخص شده است که هر ناحیه COX منفی واجد کلونی از mtDNA واجد حذف است و یا کمبود mtDNA دارد. مطالعات مشابه دیگری نشان داده اند که ممکن است برخی سلولها واجد مقادیر بالایی از نوآرایی های mtDNA باشند در حالی که سایرین فقط mtDNA نرمال داشته باشند. این یافته ها نشان می دهند که موتاسیون های سوماتیک mtDNA، بصورت خودبخودی و تصادفی در سلولها رخ می دهند، اما پس از وقوع به صورت انتخابی تکثیر یافته و موجب کمبود تنفسی می شوند. این فاز رپلیکاسیون تصاعدی بوده و نشان می دهد که چرا جهش های حذفی خاص mtDNA با گذشت زمان به صورت تصاعدی افزایش می یابند.

علت میزان بالای موتاسیون در mtDNA، مشخص نشده است. با این حال تولید و تجزیه متعاقب محصولات اکسیداسیون DNA شامل تیمین گلیکول و ۸- هیدروکسی -۲- داکسی گوانوزین (8-OHdG)، یک عامل احتمالی موتاسیون های جدید است. ایجاد ۸-oHdG شایع ترین فرم آسیب اکسیداتیو mtDNA است؛ با این حال 8-OHdG احتمالاً موتاژن اصلی و عمده mtDNA نیست؛ چرا که موتاسیونهای تعویض باز transvtion ژنوم میتوکندری حدود ۲۰ برابر موتاسیونهای تعویض باز transversion است در حالیکه 8-OHdG، وقوع جهش های تعویض باز transversion را افزایش می دهد. همچنین محصولات اکسیداسیون mtDNA، موجب اشتباهات رپلیکاسیونی نیز می شوند که این مسأله موجب افزایش موتاسیونهای نوآرایی mtDNA می شود.

□□□

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

به نظر می رسد که mtDNA استعداد خاصی برای آسیب توسط رادیکال اکسیژن دارد. زنجیره تنفسی میتوکندری، منبع اصلی تولید گونه های فعال اکسیژن است و mtDNA به غشای داخلی میتوکندری در مجاورت کمپلکس های فسفریلاسیون اکسیداتیو متصل است. این تمایل mtDNA به آسیب اکسیداتیو در مطالعات متعددی اثبات شده است. در موش های جوان گزارش شده است که mtDNA حدود ۱۶ برابر بیشتر از DNA هسته ای 8-OHdG دارد و این میزان در موش های پیر، سه برابر دیگر افزایش می‌یابد(۱۹ برابر). امروزه مقادیر 8-OHdG ژنوم میتوکندری ، ۱۰ برابر nDNA تخمین زده می شود. بطور مشابه مقادیر mtDNA 8-OHdG مغز انسان ، ده برابر بیشتر از nDNA بوده و با افزایش سن افزایش می یابد. گزارش شده است که مقادیر 8-OHdG در mtDNAهای دیافراگم، عضله قلبی و مغز انسان با افزایش سن افزایش می یابد و 8-OHdG و حذف ۷/٤ کیلوبازی قلب انسان، با افزایش سن باکینتیک تصاعدی یکسانی افزایش می یابند. مستعد بودن mtDNA به آسیب اکسیداتیو احتمالاً دلالت بر آن دارد که mtDNA در ترمیم DNA ناکارآمد و ناقص است. هر چند mtDNA نمی تواند دیمرهای تیمین را ترمیم نماید اما میتوکندری واجد اوراسیل DNA گلیکوزیلاز، آپورین اندونوکلئاز (AP اندونوکلئاز) و آنزیم های ترمیم پیریمیدین گلیکولهاست. وجود فعالیت های ترمیمی دیگری نیز با استفاده از تکنیک‌های آزمایشگاهی به اثبات رسیده است (مجاور کردن سلولهای کشت شده با عوامل ایجاد کننده آسیب DNA، خالص سازی DNA ژنومیک، هضم با اندونوکلئازهای اختصاصی هر نوع آسیب و سپس مونیتورینگ حذف جایگاههای اختصاصی اندونوکلئازی از سلول بااستفاده از تکنیک سادرن بلات ژل آگاروز قلیایی)

□□□

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

با استفاده از این تکنیک ها مشخص شده است که میتوکندریها نمی توانند دیمرهای پیریمیدینی را ترمیم کنند اما آنها قادرند 8-OHdG و عوامل آلکیله کننده را ترمیم نمایند. میتوکندریها نمی توانند کراس لینک های درون زنجیری پلاتینی سیس را ترمیم کنند؛ اما آنها قادرند این پیوندهای بین زنجیری (inter-strand) را ترمیم کنند؛ که این مورد بیانگر وجود ترمیم recombinational است.

با وجود تمایل بالای میتوکندریها به آسیب، جالب است که آنها برخی سیستم های ترمیمی فعال را حفظ کرده اند. احتمالاً میزان ترمیم به گونه ای تنظیم می شود که برای نگهداری DNA های میتوکندریایی به فرم سالم تا بعد از سن تولید مثل کافی باشد؛ چرا که در این مرحله دیگر نگهداری بافت های والدین ضروری نیست. به هر حال میزان بالای جهش در میتوکندری را می توان ناشی از ۱- ایجاد رادیکال آزاد فراوان بدلیل وجود ETC ۲- کمبود و نقص سیستم های ترمیمی و ۳- ساختار خاص DNA میتوکندری که فاقد هیستونها و سایر پروتئین های محافظ است؛ دانست.

آنمی سیدروبلاستیک ایدیوپاتیک :

موتاسیونهای سوماتیک mtDNA ممکن است در تایپ های سلولی خاصی ایجاد شده و موجب تظاهرات بالینی مشخص شوند. یکی از موارد ممکن چنین پدیده ای ، آنمی سیدروبلاستیک ایدیوپاتیک است. آنمی سیدروبلاستیک، با تشکیل ناکافی هم و تجمع زیاد آهن در میتوکندریهای رده اریترو بلاستی مشخص می شود. یک یافته شایع ، آنمی همراه با سیدروبلاست های حلقوی است که در سندرم مغز استخوانی- پانکراسی پیرسون نیز دیده می شود. آنمی سیدروبلاستیک با تجمع پروتوپورفیرین IX

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 رسوب آهن فریک $(Fe)^{3+}$در میتوکندریها همراه است. به منظور تشکیل هم، آهن بایستی به فرم احیای آن یعنی Fe^{2+} و توسط آنزیم فروچیلاتاز به پروتوپورفیرین IX وارد شود. احیای آهن توسط زنجیره انتقال الکترون انجام می شود. بنابراین آنمی سیدروبلاستیک می تواند ناشی از اختلالات میتوکندریایی باشد . کشف دوموتاسیون اشتباه جدید در ژن COI ژنوم میتوکندری در بیماران واجد آنمی سیدروبلاستیک، دخیل بودن اختلالات میتوکندریایی را در ایجاد آنمی سیدروبلاستیک تأیید می کند. بیمار اول واجد موتاسیون T6721C بوده است که متیونین ۲۷۳ را به ترئونین تبدیل می کند. این جهش در رده میلوئیدی هتروپلاسمیک بوده ولی در سایر بافت های بیمار یا در مادر و دختر وجود نداشته است. بیمار دوم واجد موتاسیون T6742C بوده است که ایزولوسین ۲۸۰ را به ترئونین تبدیل می کند. این جهش نیز هتروپلاسمیک گزارش شده است. بنابراین به نظر می رسد که این جهش های سوماتیک که در مغز استخوان ایجاد می شوند؛ می توانند موجب بد کاری فیزیولوژیک سلولهای نسل های بعد شوند.

بیماری ایسکمی قلبی و کاردیومیوپاتی اتساعی :

ایسکمی قلبی بدلیل تشکیل پلاک های آترواسکلروتیک در شریانهای کرونری قلب، ایجاد می شود. هنگامی که شریانها منقبض می شوند، پلاک ها شریان را مسدود کرده و جریان خون به قلب را متوقف کنند بدین ترتیب میتوکندریهای قلب با فقدان اکسیژن مواجه می شوند. در غیاب اکسیژن ، زنجیره انتقال الکترون متوقف شده و اسیدهای چرب واکی‌ولانهای احیا افزایش می یابند؛ در این حالت ناقلین الکترون کاملاً

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

احیا می شوند. هنگامی که شریان کرونری متسع می شود، جریان خون قلب برقرار شده و اکسیژن عرضه می شود (reperfusion). در این هنگام الکترونهای موجود در یوبی سمیکینون احیا، مستقیماً به اکسیژن داده می شود، که موجب ایجاد ناگهانی و سریع آنیون سوپراکسید می شود. آنیون سوپراکسد در عرض یک دقیقه از پرفیوژن مجدد، سریعاً به H2O2 و OH^{i} (رادیکال هیدروکسیل) تبدیل می شود. این سیکل‌ها مداوم رادیکالهای اکسیژن موجب آسیب غشاها، پروتئین ها و DNA میتوکندریایی می شود. درجه بالای آسیب DNA میتوکندری در ایسکمی های قلبی مزمن، با اندازه گیری میزان حذف ۵ کیلو بازی معمول اثبات شده است. افراد دچار کاردیومیوپاتی اتساعی ناشی از ischemia-reperfusion مزمن ، بین ۲۲۰۰-۸ برابر بیشتر از کنترل های همسن، واجد حذف mtDNA هستند. همچنین میزان حذف های 7436bp و 10423bp همزمان با حذف ۵ کیلو بازی افزایش می یابد. در ایسکمی های قلبی شاهد القای هماهنگ ژنهای فسفریلاسیون اکسیداتیو هسته ای (شامل ژنهای ANT1 ، ANT3 و ATP سنتاز β) و میتوکندریایی (شامل MTCYB ، (۱۲srRNA) MTRNR و (۱٦srRNA) MTRNR2) هستیم. این یافته ها نشان می دهند که ایسکمی قلبی مزمن و پرفیوژن مجدد، موجب تخریب شدید mtDNA های قلبی شده و ظرفیت بیوانرژتیک را کاهش می دهد. این امر به نوبهٔ خود با القای بیوژنزمیتوکندریایی جبران می شود. افزایش حذف ۵ کیلو بازی mtDNA در بیماران کاردیومیوپاتی اتساعی ایدیوپاتیک نیز گزارش شده است. همچنین نوآرایی های متعددی در بیوپسی های میوکارد و اندوکارد بیماران کاردیومیوپاتی اتساعی، مشخص شده است. بطور مشابه افزایش موتاسیونهای نوآرایی و تعویض باز در قلب نوزادان

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

دچار سندرم مرگ ناگهانی نوزادی (sudden infant death syndrome) نیز گزارش شده است. همچنین ۲۱۲ حذف مختلف در قلب یک کودک با کاردیومیوپاتی اتساعی خانوادگی (در مقابل ۵ حذف در کنترل همسن) شناسایی شده است. علاوه بر این هم این بیمار و هم بیمار دچار کاردیومیوپاتی هایپروترفیک هر دو واجد یک تغییر A به G در ۱۲srRNA (در موقعیت ۸۲۷) می باشند، که یک نوکلئوتید حفاظت شده را تغییر می دهد. بنابراین کاهش انرژی میتوکندریایی احتمالاً یک فاکتور مهم درنارسایی قلبی است.

بیماریهای نورودژنراتیو؛ PD و HD و AD:

از آنجاییکه PD (بیماری پارکینسون)، HD (بیماری هانتینگتون) و AD (بیماری آلزایمر) همگی با اختلالات فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی و افزایش تولید ROS مرتبطند؛ لذا احتمال دارد میزان جهش های سوماتیک mtDNA نیز در آنها افزایش پیدا کند. اگر چنین فرضی صحیح باشد بنابراین احتمال دارد، تجمع موتاسیون های mtDNA در این بیماریها نقش داشته باشد و حتی یک فاکتور اساسی و مهم در پاتوفیزیولوژی این بیماریها باشد. جهت بررسی این احتمال، مطالعات متعددی وجود جهش های سوماتیک mtDNA در این بیماریها را تحقیق کرده اند.

بیماری پارکینسون و بیماری هانتینگتون :

نقش جهش های سوماتیک mtDNA در بمیار پارکینسون هنوز مشخص نیست. بررسی وجود حذف ۵ کیلو بازی در ۵ بیمار PD (۷۷-۵۱ ساله) و ٦ کنترل (۷۳-۳۸ ساله) وجود حذف را در استریاتوم هر پنج بیمار نشان داده است در حالیکه فقط دو

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

کنترل مسن این حذف را دارا بوده اند. در یک بیمار ۷۳ ساله میزان حذف ۵ کیلو بازی استریاتوم ، ده برابر میزان آن در یک کنترل ۳۸ ساله بوده است که البته این تفاوت احتمالاً از تفاوت سنی ناشی شده است. آنالیز این حذف ۵ کیلو بازی در جسم سیاه و عضله اسکلتی ، تفاوتی را نشان نداده است. متأسفانه هیچکدام از این مطالعات، اثرات از دست رفتن نورونی توسط آپوپتوز را در نظر نگرفته اند. حذف ۵ کیلوبازی همچنین در پلاکت های بیماران مسن PDشناسایی شده است که در کنترل های همسن بیماران یافت نشده است: البته این حذف در پلاکت های بیماران PD جوان شناسایی نشده است . بنابراین اینکه آیا وقوع جهش های سوماتیک mtDNA در PD افزایش می یابد یا نه ، هنوز نامشخص است.

مشخص شده است که میزان حذف mtDNA در نواحی کورتکس بیماران HD افزایش می یابد. حذف ۵ کیلو بازی در لوب های قشری فرونتال و تمپورال ۲۲ بیمار HD به ترتیب ۵ و ۱۱ برابر نسبت به کنترل های همسن آنها افزایش می یابد. لوب اکسی پیتال کورتکس و هستهٔ پوتامن تفاوت قابل توجهی نداشته است هر چند که فقدان حذف در هسته های پوتامن بیماران HD می تواند بدلیل از دست رفتن شدید نورونهای عقدهٔ قاعده ای در مراحل نهایی بیماری باشد. در مطالعهٔ دیگری میزان حذف ۵ کیلو بازی در هستهٔ پوتامن، کورتکس و هستهٔ کودیت سه بیمار HD ۳۹-۳۶ ساله و سه کنترل ۴۲-۲۷ ساله، هیچ تفاوتی را در هستهٔ کودیت (دمدار) نشان نداده است در حالیکه میزان حذف ۵ کیلو بازی در پوتامن وکورتکس بیماران HD ، ۱۰۰۰ برابر کمتر از کنترل ها بوده است. چنین کاهش قابل توجه جهش های سوماتیک mtDNA در مغز، به احتمال زیاد ناشی از آپوپتوز انتخابی و از دست رفتن سلولهای

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

واجد میزان بالای حذف در mtDNA است؛ بنابراین درصد کلی mtDNAهای موتانت کم است اما به هزینهٔ از بین رفتن گستردهٔ سلولها در بافت.

بیماری آلزایمر: بیماری آلزایمر و اختلالات حرکتی نیز، همچنانکه قبلاً اشاره کردیم، با نقایص فسفریلاسیون اکسیداتیو و موتاسیونهای خاص mtDNA مرتبط شده اند. اختلالات فسفریلاسیون اکسیداتیو، زنجیره انتقال الکترون را مهار می کند. بدین ترتیب جریان الکترون کاهش یافته و ایجاد رادیکال اکسیژن افزایش می یابد که این مسأله ممکن است موجب افزایش جهش های سوماتیک mtDNA در نواحی خاص مغز شود. میزان 8-OHdG در mtDNA های مغز بیماران AD ، ۲۰ برابر بیشتر از DNA هسته ایست. همچنین افزایش قابل توجهی در مقادیر در 8-OHdG در mtDNA های کورتکس پاریتال بیماران AD نسبت به کنترل ها وجود دارد که اینها فرضیه فوق را تأیید می کنند. این افزایش آسیب اکسیداتیو با افزایش حدود ۱۵ برابری حذف ۵ کیلو بازی در نواحی کورتیکال بیماران AD که قبل از سن ۷۵ سالگی فوت می کنند (نسبت به کنترل های همسن) همراه است اماحذف های کورتیکال در بیمارانی که بعد از سن ۷۵ سالگی می میرند، ۵ برابر کاهش دارد (نسبت به کنترل های همسن). این شواهد نشان می دهند که بسیاری از بیماران آلزایمر، افزایش جهش های سوماتیک mtDNA دارند و هنگامی که نورون ها مقادیر کافی از mtDNAهای موتانت را انباشته می کنند، می میرند و موجب از دست رفتن mtDNAهای موتانت و البته دمانس می شوند.

□□□

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

موتاسیونهای سوماتیک mtDNA در سایر بیماریهای کمپلکس:

جهش های سوماتیک mtDNA، در تعداد زیادی از بیماریهای دژنراتیو مورد تحقیق و مطالعه قرار گرفته اند. گزارش شده است که حذف های mtDNA در پیری ، پوست در معرض نور، کبد افراد الکلی، تخمدان زنان یائسه و اسپرم با تحرک کم ، افزایش می یابد. این مشاهدات، این فرضیه را که تجمع موتاسیونهای سوماتیک mtDNA با انـواع مختلف فرایندهای دژنراتیو مرتبط است؛ تأیید می کنند.

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

موتاسیون‌های سوماتیک در سرطان:

موتاسیونهای سوماتیک mtDNA در تومورهای مختلف نیز شناسایی شده اند. اولین موتاسیون مشخصاً پاتولوژیک mtDNA که در یک سلول سرطانی شناسایی شدهت است عبارتست از: حذف ٢٦٤ جفت بازی در زیر واحد ND1 در یک سرطان سلول کلیوی (RCC). این موتاسیون موجب حذف جفت باز ۳۳۲۳ تا ۳۵۸۸ می شود که از هر دو طرف توسط توالی تکراری «CCT» احاطه شده است. این حذف موجب کاهش اندازه ژن ND1 ژنوم میتوکندری و در نتیجه حذف آمینواسیدهای ۷ تا ۹٤ از پلی پپتید ND1 می شود .در این کارسینوما حدود۵۰ درصد mtDNA های تومور واجد حذف بوده اند؛ در حالیکه این حذف در mtDNAهای غیر توموری وجود نداشته است.

انواع موتاسیونهای تعویض باز نیز در mtDNAهای سرطان شناسایی شده اند. آنالیز رده های سلولی سرطان کولورکتال، موتاسیون های mtDNA را در هفت نمونه از ۱۰ نمونه نشان داده است. ۱۲ موتاسیون در تومور بیماران شناسایی شده است که در بافت های نرمال آنها یافت نشده است. ۸ جهش از این جهش ها در ژنهای کد کنندهٔ پروتئین (PCG Protein coding genes) رخ داده است. ۱۱ جهش از این ۱۲ جهش، موتاسیون های تعویض بازو یک جهش اضافه شدن یک جفت باز (one base-pair insertion) بوده است. این موتاسیون insertion، یک نوکلئوتید Aرا در موقعیت 12418 درژن ND5 اضافه کرده و موجب تغییر قالب بعد از آمینو اسید ۲۸ می‌شود. (K28 Frameshift) . یکی از موتاسیون های تعویض باز موجب ایجاد کدون خاتمه

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

در ژن COI می شود. دیگر موتاسیونهای تعویض باز شامل جهش های اشتباه در ژنهای COII ، COIII ، CYTB و ND1 هستند. همچنین یک موتاسیون در ژن srRNA ۱۲ و سه موتاسیون در ژن srRNA ۱٦ وجود داشته است. ۱۰ موتاسیون از ۱۲ موتاسیون ، هموپلاسمیک بوده اند که این امر نشان دهندهٔ این است که آنها در بافت توموری کاملاً انتخابی هستند. انتخابی بودن این mtDNA های موتانت با استفاده از فیوژن سلولهای توموری واجد mtDNA های موتانت با سلولهای واجد مقادیر زیاد mtDNA نرمال به اثبات رسیده است؛ بطوریکه mtDNAها در عرض ۱۵ تا ٦۰ روز به فرم موتانت شیفت پیدا می کنند. بنابراین موتاسیون های مضر mtDNA بایستی مزیت داخل سلولی قابل توجهی نسبت به ژنوم نرمال داشته باشد. موتاسیونهای سوماتیک mtDNA در ۱٤ تومور مثانه (bladder tumor) ۱۳ تومور سر و گردن و ۱٤ تومور ریه مورد مطالعه قرار گرفته اند. این مطالعات، ۳۹ جهش سوماتیک اکتسابی را در ٦٤درصد از تومورهای مثانه، ٤٦ درصد از تومورهای سر و گردن و ٤۳٪ از تومورهای ریه مشخص کرده اند. اغلب این جهش ها تغییرات کوچکی در ناحیهٔ کنترل کننده یا تعویض بازهایی در ناحیه کد کننده هستند. تنها چهار مورد از جهش ها از نظر عملکردی با اهمیت بوده اند. یک سرطان مثانه واجد حذفی در ژن سیتوکروم b در موقعیت ۱٥٦٤۲ np بوده که با حذف هفت آمینواسید همراه بوده است. سرطان مثانه دیگری واجد یک جهش اشتباه در ژن ND3 در موقعیت T10321C بوده است که موجب تغییر والین به آلانین می شود. دو مورد از تومورهای سر و گردن نیز واجد جهش اشتباه بوده اند که این جهش ها عبارتنداز : موتاسیون C10822T که موجب تبدیل ترئونین به متیونین در ژن ND1 می شود و موتاسیون Glll50A که موجب

□□□

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

تبدیل آلانین به ترئونین در ژن ND4 می شود. جالب است که اغلب این موتاسیونهای mtDNA، هموپلاسمیک بوده اند که این مسأله بیانگر این است که این موتاسیونهای مضر، قویاً برای سلول انتخابی هستند. مطالعهٔ سرطانهای پروستات نیز موتاسیونهای mtDNA را نشان داده است. در یک تحقیق ۵ تومور پروستات واجد جهش های تازه ای بوده اند که توالی ژنهای mtDNA را تغییر داده اند. جهش G۵۹۴۹A در انتهای ژن COI، که کدون گلایسین را به کدون خاتمه تبدیل می کند؛ در یک تومور پروستات یافت شده است. این جهش در تومور هموپلاسمیک بوده اما در بافت های نرمال بیمار یافت نشده است. این تومور همچنین واجد دوموتاسیون اشتباه دیگر در رده زایا (germline) بوده است که عبارتند از: موتاسیون A۱۴۷۶۹G در ژن سیتوکروم b که آسپاراژین را به سرین تبدیل می کند و جهش T۸۹۳۲C در ژن ATPase6 که پرولین را به سرین تبدیل می کند. این دو موتاسیون هم در تومور و هم در اپی تلیال نرمال بیمار وجود داشته است. موتاسیونهای اشتباه جدید در ژن COI سایر تومورهای پروستات نیز هم در تومور و هم در اپی تلیوم اطراف آن گزارش شده است. مطالعات متعددی نقش پاتوفیزیولوژیکی این موتاسیون های ژنهای میتوکندریایی را اختلال در زنجیره تنفسی و افزایش تولید rROS توسط میتوکندری عنوان کرده اند. بدین ترتیب ترشح H_2O_2 توسط میتوکندری افزیش یافته و H_2O_2 بعنوان یک میتوژن عمل کرده و موجب افزایش پرولیفراسیون (هایپرپرولیفراسیون) سلولها می شود. این فرضیه میتوژنی، بوسیلهٔ مطالعهٔ سلولهای پروستات که در آنها mtDNAهای موجود با mtDNAهای واجد جهش های پاتوژنیک شناخته شده جایگزین شده اند، تأیید شده است. این مطالعات نشان داده اند که سلولهای سرطان پروستات واجد mtDNAهای

□□□

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

موتانت، ۵۰ درصد سریعتر رشد می کنند و نیز چهار برابر کاهش در آپوپتوز دارند، تخریب کروموزومی آپوپتوتیک (apoptotic chromosomal degradation) در آنها کاهش یافته و تولید ROS سلولی افزایش می یابد. این تحقیقات و تحقیقات متعدد دیگر اثبات کرده اندکه نقص نسبی تنفسی موجب تسریع شدید سرعت رشد تومور می شود و این امر علت هموپلاسمیک بودن این جهش های سوماتیک mtDNA را روشن می کند. بنابراین موتاسیون در ژنهای آنزیم های فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری، با افزایش تولید ROS و H_2O_2 بعنوان میتوژن و محرک رشد، موجب ترانسفورماسیونهای سلولی می شود.

نتیجه گیری :

آنچه تاکنون مورد بررسی قرار گرفته و روشن شده است، حکایت از آن دارد که میتوکندری واجد نقشی اساسی در بیماریهای دژنراتیو، سرطان و پیری است. این اثرات مختلف از طریق حالت رداکس سلولی که توسط میتوکندری و از طریق اکسیداسیون و احیای $NADH,H^+$ و NAD^+ حفظ می شود؛ با همدیگر مرتبط هستند.

www.kandoocn.com

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

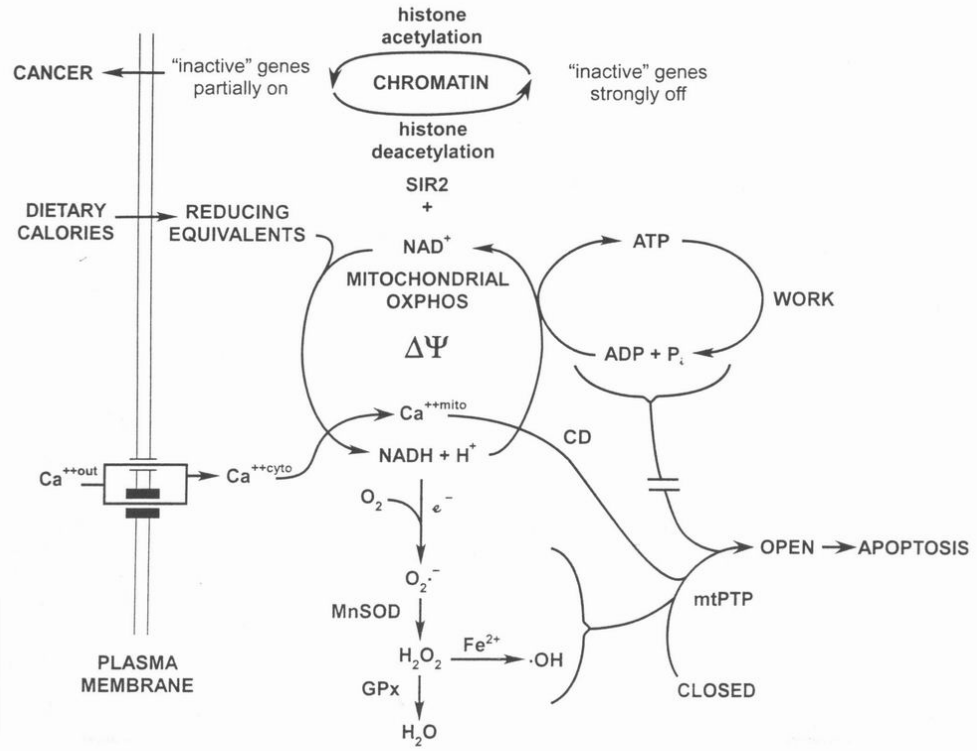


Fig.6 Metabolic pathway showing the central role of mitochondrial NADH oxidation-reduction in regulation ATP production, ROS generation, apoptosis, and neoplastic transformation leading to cancer.

شکل ٦

انرژی غذایی وارد میتوکندری شده و اکی ولانیهای احیا را جهت احیای NAD^+ به $NADH,H^+$ تأمین می کند. سپس $NADH,H^+$ مجدداً توسط میتوکندری اکسید شده و $\Delta\Psi$ ایجاد می کند. $\Delta\Psi$ حاصله صرف سنتز ATP از ADP و Pi شده و یا صرف جذب کاتیونهایی مثل ca^{2+} می شود. موقعی که فعالیت سلول بالاست، ATP به طور فعال هیدرولیز شده و موجب افزایش ADP سلول می شود که توسط ANT به داخل ماتریکس منتقل می شود. ADP افزایش یافته در ماتریکس، مجدداً و به خرج $\Delta\Psi$ فسفریله می شود که این عمل با اکسیداسیون $NADH,H^+$ به NAD^+ توسط زنجیرهٔ انتقال الکترون همراه است . هنگامیکه انرژی غذایی از میزان لازم جهت کار سلول بیشتر می شود، تمامی ADPها به ATP فسفریله می شوند، $\Delta\Psi$ هایپرپلاریزه می شود و NAD^+ تدریجاً به $NADH,H^+$ احیا می شود. زیاد شدن اکی‌ولانهای احیای

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

NADH ، موجب احیای ETC می شود. که این امر انتقال الکترون به O_2 و ایجاد $O2^{\bar{0}}$ را تحریک میکند. آنیون سوپراکساید میتوکندریایی با غشاها، پروتئین ها و DNA میتوکندریایی واکنش داده و موجب آسیب آنها می شود. همچنین $O2^{\bar{0}}$ توسط MnSOD میتوکندریایی به H_2O_2 تبدیل می شود. H_2O_2 به هسته نشت پیدا کرده و سبب القای موتاسیون در nDNA شده و پروتئین PARP را جهت شروع تخریب NAD^+ فعال می کند. علاوه بر این تجمع موتاسیونهای سوماتیک mtDNA نیز زنجیره انتقال الکترون را مهار کرده و تولید ROS را تحریک می کند. همچنین آسیب غشای پلاسمایی یا تحریک گیرنده‌های NMDA نورونها توسط گلوتامات، کلسیم سیتوزولی را افزایش داده که متعاقباً افزایش غلظت آن در میتوکندری را به دنبال دارد. کلسیم اضافی به سیکلوفیلین D متصل شده؛ استرس اکسیداتیو را افزاش داده و $\Delta\Psi$ را کاهش می دهد که همگی به mtPTP اثر کرده و در نهایت موجب نفوذپذیری و از دست رفتن سلول در نتیجهٔ آپوپتوز می شوند. این از دست رفتن سلولی موجب نقص و از بین رفتن بافت و ارگان و نارسایی سیستمیک می شود. کاهش NAD^+ سلول چه از طریق احیای آن به $NADH,H^+$ و چه تخریب توسط PARP، موجب مهار پروتئین خاموش کنندهٔ کروماتین هسته ای SIR2 می شود. Nuclear chromatine silencing protein با استفاده از NAD^+ بعنوان سوبسترا، گروههای استیل هیستون‌ها را شکسته و بنابراین ژنهای «off» را غیر فعال نگه می دارد. ژنهای off ژنهایی هستند که رونویسی آنها قدغن بوده و در حالت عادی خاموش و غیر فعالند مثل انکوژن ها. در غیاب SIR2 فعال ، هیستونهای نوکلئوزومی به میزان زیادی استیله شده و موجب رونویسی غیر مجاز ژنهایی می شود که در حالت طبیعی نباید رونویسی شوند(ژنهای off)؛ فرایندی که ویژگی خاص بافت های پیراست. این فرایند نه تنها پروتئین های

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

ساختاری را فعال می کند بلکه قادر است پروتوانکوژنهای غیرفعال را نیز فعال نماید. این فعال شدن رونویسی ، تغییر پروتوانکوژن‌ها در اثر H_2O_2 به تدریج احتمال ایجاد سرطان را افزایش می دهد. اکنون این مدل توضیح می دهد که چرا محدودیت های کالریک (تغذیه ای) نه تنها طول عمر (Longevity) را افزایش می دهد بلکه ریسک سرطان را نیز کاهش می دهد. باکاهش دریافت کالری وتعادل اکی‌ولانهای احیا با هیدرولیز ATP وابسته به کار و فعالیت، NAD^+ به فرم اکسید باقی خواهد ماند. بعبارت دیگر هر چه فعالیت بیشتر باشد، هیدرولیز ATP بیشتر بوده و بنابراین تبدیل ADP به ATP نیز افزایش می یابد که این مهم مستلزم تبدیل اکی‌ولانهای احیا به اکسیددر ETC است. این عمل ایجاد الکترونهای مازاد و تولید ROS ناشی از آن را برطرف کرده و بنابراین استرس اکسیداتیو، ایجاد جهش در mtDNA، از دست رفتن سلول توسط آپوپتوز و آسیب DNA هسته ای و فعال شدن آن توسط H_2O_2 را به حداقل می رساند. همچنین حفظ ذخیرهٔ NAD^+،SIR2 را کاملاً فعال نگه داشته و بنابراین فعال شدن انکوژنها را ساپرس می کند. بنابراین بیماری میتوکندریایی و نقش میتوکندری در سرطان و پیری را می توان در نتیجه اثر متقابل دو فاکتور ژنتیکی میتوکندریایی در نظر گرفت: ۱- به ارث رسیدن موتاسیونهای مضر mtDNA یا nDNA در یک ژن میتوکندری ۲- تجمع وابسته به سن موتاسیونهای سوماتیک mtDNA که موجب نقص میتوکندری ، افزایش تولید ROS و آپوپتوز می شوند. هر شخص با آرایشی از الل های mtDNA و nDNA که ظرفیت بیوانرژتیک آغازین او را تعیین می کند، متولد می شود. اگر فردی یک ژنوتیپ انرژتیک به ارث ببرد او ظرفیت انرژی آغازین بالایی را دارا خواهد بود که از حداقل آستانهٔ انرژتیک موردنیاز بافت‌هایش ، بیشتراست. چنانچه فردی یک موتاسیون مضر به ارث ببرد، ظرفیت

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

انرژتیک آغازین او پایین و تولیدROS بالا خواهد بود. همچنانکه سن فرد افزایش می یابد، موتاسیونهای سوماتیک mtDNA در سلولهای post-mitotic تجمع یافته و تولید انرژی بافتی او کمتر و میزان تولید ROS بیشتر می شود. در نهایت اینکه نقایص میتوکندریایی ارثی و سوماتیک در مجموع ظرفیت انرژتیک بافتی را از آستانهٔ بیوانرژتیک پایین تر آورده و موجب آپوپتوز و نارسایی ارگانی و نیز با فعال کردن پروتوانکوژنهای nDNA موجب سرطان می شوند.

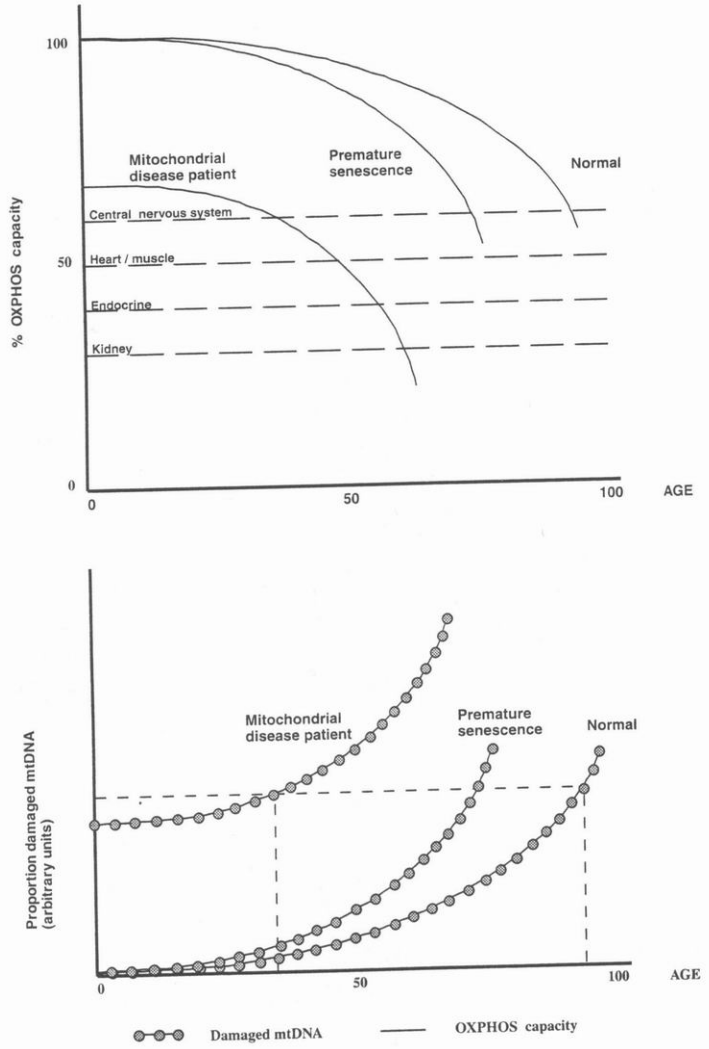


Fig.7 Hypothesis relating the acquisition of mitochondrial DNA (mtDNA) mutations (inherited and somatic) to the age-related decline of oxidative phosphorylation (OXPHOS) and the progression of OXPHOS diseases and senescence. The dashed horizontal lines in both panels represent tissue-specific expression thresholds. The top panel shows the age-related decline of OXPHOS in individuals born with a normal OXPHOS genotype, a mutant OXPHOS gene, and an increased mtDNA somatic mutation rate. The bottom panel shows the relative levels of defective mtDNA with age for each of these individuals. Reproduced from Wallace (1995a) Mitochondical DNA variation in human evolution, degenerative disease, and aging. Am J Hum Genet 57: 201–223. © University of Chicago Press.

شکل ۷

□□□

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

این مکانیسم پاتوفیزیولوژیکی نشان می دهد که بیماری میتوکندریایی، سرطان و پیری همگی می توانند با استراتژیهای معمول درمان شوند. این استراتژیها می توانند شامل موارد زیر باشند: افزایش تولید انرژی ، حذف ROS توکسیک با داروهایی مثل MnTBAP و یا مهار mtPTP و به تعویق انداختن مرگ سلولی ناشی از آپوپتوز. امیدواری وجود دارد که چنین روشهایی موجب بهبود وضعیت بالینی بیماران میتوکندریایی و سرطانی در آینده ای نه چندان دور شوند.

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 ۶۶۴۱۲۶۰-۰۵۱۱ تماس حاصل نمایید

منابع:

1- Allen J.C., Midhailovskay I.E., Sukernik R.I., Wallace D.C.; The role of mtDNA background in disease expression: a new primary LHON mutation associated with western eurasian haplogroup J. Hum Genet; 2002; 110(2): 130-138.

2- Alcolado J.C., thomas A.W.; Maternally inherited diabetes mellitus: the role of mitochondrial DNA defects. Diabet Med; 1995;12:102-108.

3- Brown M.D., Voljavec A.S., latt M.T., Wallace D.C.; Leber's hereditary optic neuropathy: A model for mitochondrial neurodegenerative disease. FASEB.J; 1992b; 6: 2791-2799.

4- Bianca J.C., Rene F.M., Jeroen G., Marianne d.,Hubert J.;Mutation analysis of the entire mitochondrial genome using denaturing high performance liquid chromatography. Nucleic Acids Research; 2000; Vol. 28; No.20 : 89.

5- Bruno C.,Martinuzzi A., Tang y.;A stop-codon mutation in the human mtDNA cytochromeC oxidaseI gene disrupts the functional struture of complex IV. Am.J. Hum. Genet.; 1999; 65:611-620.

6- Brown M.D., Wallace D.C.; Molecular basis of mtDNA disease. J.Bioenerg. Biomembr; 1994a; 26: 273-289.

7- Brown M.D., Shoffner J.M., Kim Y.L.; Mitochondrial DNA sequeca analysis of four Alzheimer's and parkinson's disease patients. Am.J. Hum. Genet; 1996; 61: 283-289.

8- Bindoff L.A., Brich M.,parker W.D., Tunbull D.M.; Mitochondrial function in parkinson's disease. Lancet; 1989;2:49.

9- Brockington M.,Alsanjari N.,Sweeny M.G.,Harding A.E.; kearns-sayre syndrome associated with mitochondrial DNA deletion or duplication:A molecular genetic and pathological study. J.Neurol. sci; 1995; 131: 78-87.

10- Brennan W.A., Bird E.D., Aprille J.R.; Regional mitochondrial respiratory activity in Huntington's disease brain. J.Neurochem.; 1985;44: 1948-1950.

www.kandoocn.com

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

11- Bindoff L.R., Howell N.,Poulton J.; Abnormal RNA processing associated With a novel tRNA mutation in mitochondrial DNA:A potential disease mechanism. J.Biol. chem.; 1993;268 : 19559-564.

12- Blin O.,Desnuelle C., Rascol O.; Mitochondrial respiratory failure in skeletal muscle from patients with parkinson's disease and multiple system atrophy. J. Neurol. Sci.; 1994; 125:95-101.

13- Bofol D., Scacco S.C., Solarino G., Papa s.; Decline with age of the respiratory chain activity in human skeletal muscle. Biochim.Biophys. Acta.; 1994; 1226:73-82.

14- Bonilla E., Tanji K., Hirano M., Vu t.H., Dimauro s., schon E.A.; Mitocondrial involvement in Alzheimer's disease. Biochim. Biophys. Acta; 1999; 1410:171-182.

15- Boulet L., karpati G., shoubridge E.A.; Distribution an thre shold expression of the $tRNA^{Lys}$ mutation in skeletal muscle of patients with myoclonic epilepsy and ragged- red fibers (MERRF). Am.j.Hum. Genet.; 1992; 51 :1187-1200.

16- Cann R.L., stoneking M., Wilson A.c.; Mitochondrial DNA and Human evolution. Nature; 1987;325:31-36.

17- Case J.T.,Wallace D.C.; Maternal inheritance of mitochondrial DNA polymorphisms in cultured human fibroblasts. Somatic Cell Genetic; 1981;7:103-108.

18- Carelli V.,Ghelli A.,RattaM.; Leber's hereditary optic neuropathy: Biochemical effect of 11778/ND4 and 3460/ND1 mutations and correlation with the mitochondrialgenotype. Neurology; 1997; 48:1623-1632.

19- Chinnery P.F., Turnbull D.M.; Mitochondrial DNA disease. Lancet; 1999 ; 354: 17-21.

20- David L.R imoin, Michael C.,Reed E.; EMERY and RIMOIN'S principles and practice of Medical Genetics. Fourth edition;2001.

21- Dumoulin R.,Lopez R.F., Barker W.W.; Anovel gly 290 asp mitochondrial cytb mutation linked to a complex III deficieny in proressive exercise intolerance. Molecular and cellular probes; 1996 ; 10:389-391.

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

22- Enriguez J.E., chomy A., and Attardi G.; MtDNA mutation in MERRF syndrome causes defective aminoacylation of $tRNA^{Lys}$ and premature translation termination. Nature. Genet.;1995; 10: 47-55.

23- Francesca O., Michele R., Anna M., Pietro T., Gabriella S.; Pathogenic role of mtDNA duplications in mitochondrial disease associated with mtDNA deletions. American Journal of Medical Genetics; 2003;118(3): 247-254.

24- Houshmand M.;Mitochondrial DNA mutations, pathogenicity and inheritance. Iranian Journal of Biotechnology; 2003; vol.1; No.1.

25- Herman A.C., Benttage and Giuseppe Attaydi; Relationship of genotype to phenotype in fibroblast-derived transmitochondrial cell lines carrying the 3243 mutation associated with the MELAS encephalomyopathy: shift towords mutamt genotype and role of mtDNA copy number. Human Molecular Genetics; 1996 ; 5(2):197-205.

26- Josep L.; Pathology of the mitochondrion. Autonomous university of Barcelona, Barcelona, spain; 2003.

27- Johns D.R.,Neufeld M.J., porrk R.D.; An ND mitochondrial DNA mutation associated with leber hereditary optic neuropathy. Biochem. Biophys. Res. Commun.; 1992a; 187:1551-1557.

28- Kadowaki T., Sakura H., Otabe S.; Asubtype of diabetes mellitus associated with a mutation in the mitochondrial gene. Muscle and Nerve; 1995;3:137-141.

29- Kanamori A., Tanaka K., Umezava S.; Insuline resistance in mitochondrial gene mutation. Diabetes care; 1994; 17: 778-779.

30- King M.P., Koga Y.,Davidson M.,Schon E.A.; Defects in mitochondrial protein syntesis and respiratory chain activity segregate with the $tRNA^{Leu(uuR)}$ mutation associatod with mitochondrial myopathy, encephalopathy, Lactic acidosis, and strock like episodes. Mol. Cell. Biol.; 1992; 12:480-490.

31- Lu C.Y., Lee H.C.,Fahn H.J., Wei Y.H.; Oxidative damage elicited by imbalance of free redical scavenging. Enzymes is

www.kandoocn.com

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

associated with large- scale mtDNA deletions in aging human skin-skin. Mutat,Res.; 1999; 25(2):11-21.

32- Lenaz G.; Role of mitochondria in oxidative stress and aging Biochim. Biophys. Acta.; 1998; 1366: 53-67.

33- Lee H.C., wei Y.H.; Mutation and oxidative damage of mtDNA and defective turnover of mitochondria in human aging. J.Formos. Med.Assoc.; 1997; 96:770-800.

34- Lois A.,Tully C., Barbara C., Levin; Human mitochondrial Genetics. Biotechnology and Genetic Engineering Reviews; 2000; Vol.17.

35- Lee H.C., Wei Y.H.; Mitochondrial alterations, cellular response to oxidative stress and defective degradation ot proteins in aging. Biogerontology; 2001; 2(4): 231-240.

36- Myabayashi S.,Nakamura R., Tada K.; Defects of mitochondrial respiratory enzymesincloned cells from MELAS fibroblasts. J. Inher. Metab. Dis.; 1992;15:797-802.

37- MtDNA in aging, cancer and mitochondrial disease. Innovita Research Fundation; 2003.

38- MtDNA change during aging. Innovita ,Research Fundation; 2003.

39- Rew D.A.; Mitochondrial DNA , human evolution and the cancer genotypo. EJSO; 2001; 27:209-211.

40- Rew D-A.; Tahe evolutionary biology of aging, death and human malignancy. Eur.J.Surg. Oncol.; 1998;24:568-72.

41- Richardson A.; Increased oxidative damage is correlated to alterd mitochondrial function in heterozygous manganese superoxide dismutase knockout mice. J.Biol. chem.; 1998; 237: 28510-28515.

42- Schon E.A., Hirano M., Dimauro S.; Mitochondrial encepha lomyopathies: clinical and Molecular analysis. J.Bioenerg. Biomem.; 1994; 26: 291-29.

43- Sastre J., pallardo F.V., Vina J.; Mitochondrial oxidative stress plays a key role in aging and opoptosis. IUBMB Life; 2000; 49(5): 427-35.

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

44- Sastre J.,Pallardo F.V., Garcia d.,Vina J.; Mitochondria, oxidative stress and aging. Free, Radic. Res; 2000; 32(3): 189-198.

45- Wei Y.H., Lee H.C.; oxidative stress, mitochondrial DNA mutation and Impairment of antioxidant enzumes in aging. Exp. Biol. Med.; 2002; 227(9): 671-820.

46- Wei Y.H., Ma Y.S., Lee H.C., Lu C.Y.; Mitochondrial theory of aging matures- roles of mtDNA mutation and oxidative stress in human aging. Zhonghua. Yi. Xue. Za. Zhi (taipei); 2001; 64(5):259-70.

47- Wallac D.C.; Mitochondrial DNA mutations in diseases of energy metabolism. J.Bioenery. Biomem; 1994;26 : 241-250.

48- Wei Y.H.; oxidative stress and mitochondrial DNA mutations in human aging. Proc. Soc. Exp.Biol. Med.; 1998; 217(1):53-63.

49- Wallace D.C.;Mitochondrial DNA sequence Variation in human evolution and disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.; 1994;91:8739-8746.

50- White F.A., Bunn C.L.; Segregation of mtDNA in Human somatic cell by hybrides. Mol. Gen. Genet.; 1984; 197; 453-46.

51- Yoshino H.,Nakagave Y., Kondo T.,mizuno Y.; Mitochondrial complex I and II activities of lymphocytes and platelets in parkinson's disease. J. Neur., Trans. Parrkinsons. Dis. Dement. Sect.; 1992; 2: 27-34.

52- Zeviani M., Muntono F., Savarese N.;A MERRF MELAS over lap syndrome associated with a new point mutation in the mitochondrial DNA tRNA ^{Lys} gene. Eur.J.Hum. Genet.; 1993; 1: 80-87.

53- Zhang C., Baumer A., Maxwell R.J., Nagley p.; Multiple mtDNA deletions in an elderly human individual. FEBS; 1992:4-8.

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 11:27:00 PM
Change Number: 1
Last Saved On:
Last Saved By: hadi tahaghoghi
Total Editing Time: 0 Minutes
Last Printed On: 4/1/2012 11:27:00 PM
As of Last Complete Printing
Number of Pages: 124
Number of Words: 23,188 (approx.)
Number of Characters: 132,176 (approx.)

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