Archive of SID

مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره 28، شماره 3، پاییز 1389: 325-314

● **مقاله مروری** کد مقاله: ۰۲۹

بعد از مطالعه این مقاله خوانندگان محترم قادر خواهند بود:

- با ساختار و ویژگی‌های میتوکندری آشنا شوند
- موتاسیون‌های در میتوکندری را دریابند
- پاتوژنز ناشی از موتاسیون‌های میتوکندری را درک کنند

وراثت در ژنوم میتوکندریایی و بیماری‌های مرتبط

دکتر سعید مروتی 1*

1- استادیار گروه ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)

* **نشانی نویسنده مسؤول:** تهران، خیابان ملاصدرا، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله(عج)، مرکز تحقیقات ژنتیک انسانی

تلفکس: 021-88620812

نشانی الکترونیکی:
morovvati@bmsu.ac.ir
morovvati@hotmail.com

چکیده

میتوکندری‌ها در تمام یوکاریوت‌ها وجود دارند و برای بقاء ضروری هستند. وظیفه اولیه آنها پشتیبانی از تنفس هوازی و فراهم کردن انرژی لازم برای مسیرهای متابولیکی است. به دلیل نقش اساسی میتوکندری‌ها در بدن انسان هر گونه نقص در فعالیت میتوکندری می‌تواند پیامدهای وخیمی را به همراه داشته باشد. نقص‌های متابولیسم میتوکندریایی باعث طیف وسیعی از بیماری‌های انسانی می‌شود. بیماری‌های میتوکندریایی می‌توانند ناشی از موتاسیون‌هایی در DNA میتوکندریایی (mtDNA) و یا هسته‌ای (nDNA) باشند. در این مقاله بیماری‌های ناشی از اختلال در ژنوم میتوکندریایی، نحوه توارث آن‌ها و ارتباط ژنوتیپ- فنوتیپ در این بیماری‌ها مورد بررسی قرار گرفته است. درک بهتر توارث میتوکندریایی و الگوی نفوذ موتاسیون در آنها چشم‌انداز مهمی برای مشاوره ژنتیکی دقیق‌تر و روش‌های درمانی مؤثرتر پیش پای ما قرار می‌دهد.

واژگان کلیدی: DNA میتوکندریایی، بیماری‌های میتوکندریایی، وراثت مادری

تاریخ دریافت مقاله: 88/8/2 تاریخ اصلاح نهایی: 89/2/25 تاریخ پذیرش مقاله: 88/12/1

ساختار میتوکندری

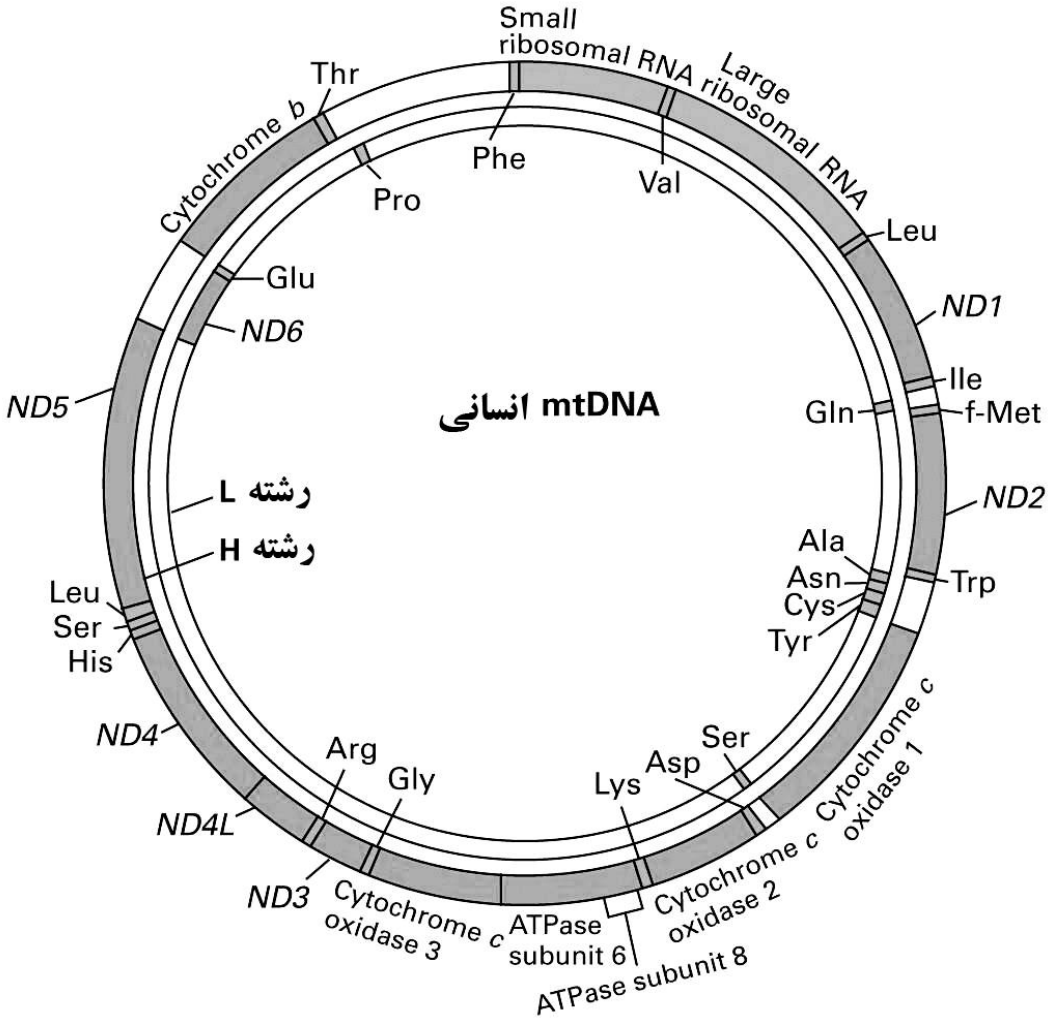
میتوکندری‌ها ساختارهایی درون سلولی هستند که تراکم آن‌ها از بافتی به بافت دیگر متفاوت بوده و وابسته به میزان فسفریلاسیون

[Downloaded from jmciri.ir on 2025-09-15]

www.SID.ir

Archive of SID

اکسیداتیو بافت و به عبارتی وابسته به نیاز بافت به انرژی است. بنابراین نورون‌ها و سلول‌های عضلات قلبی و اسکلتی تراکم بالاتری از میتوکندری را دارا هستند. این مسأله تا حدی بیان‌کننده علت حساسیت این بافت‌ها به نقص‌های وابسته به انرژی ناشی از وجود میتوکندری‌های غیرطبیعی است. میتوکندری‌ها دارای DNA مخصوص به خود می‌باشد. ژنوم کوچک میتوکندریایی تفاوت بسیاری با ژنوم هسته‌ای دارد و از جهاتی بسیار شبیه‌تر به ژنوم باکتریایی است. mtDNA انسان یک ملکول حلقوی دورشته‌ای است که از 16569 جفت باز تشکیل شده و رمزکننده 13 پروتئین، 22 tRNA و 2 rRNA است. (شکل یک)



شکل یک: ساختمان دو رشته‌ای مولکول mtDNA انسانی و محل قرارگیری ژن‌های مختلف بر روی آن

این ژن‌ها برخلاف ژنوم هسته‌ای کاملاً به هم فشرده بوده و DNA بین ژنی بسیار کمی دارند. ژن‌های میتوکندریایی مشابه ژن‌های باکتریایی و برخلاف ژنوم هسته‌ای فاقد اینترون هستند. تمام 13 پروتئینی که توسط mtDNA رمز می‌شوند اجزای زنجیره تنفسی و یا سیستم فسفریلاسیون اکسیداتیو (OXPHOS) بوده و برای انجام طبیعی آن ضروری هستند. 74 پلی‌پپتید دیگر از کمپلکس فسفریلاسیون اکسیداتیو توسط ژنوم هسته‌ای رمز می‌گردند [1]. اغلب عملکردهای میتوکندریایی وابسته به پروتئین‌هایی است که توسط ژنوم هسته‌ای رمز می‌شوند. این بدان معناست که بیماری‌های ناشی از اختلال در عملکرد میتوکندری لزوماً حاصل موتاسیون در mtDNA نیستند. ژنوم میتوکندریایی پیوسته درحال همانندسازی است و زمان همانندسازی آن مستقل از هسته بوده و حتی در سلول‌هایی که تقسیم نمی‌شوند نیز ادامه دارد [2]. توالی DNA میتوکندریایی در افراد و نژادهای مختلف متفاوت

www.SID.ir

[Downloaded from jmciri.ir on 2025-09-15]

Archive of SID

بوده و به شدت پلی‌مورف است. این تفاوت‌ها به نظر می‌رسند در فرایند پیری، استعداد بروز بعضی بیماری‌ها و بیان و بروز بعضی موتاسیون‌های mtDNA مؤثر باشند. این تفاوت‌ها برای بررسی نحوه شکل‌گیری، حرکت و زوال جمعیت‌ها و نژادها بر روی کره زمین و نیز تعیین هویت به کار گرفته شده‌اند [3]. بیماری‌های ناشی از موتاسیون در mtDNA الگوی متمایزی از وراثت را نشان می‌دهند که به دلیل سه ویژگی خاص میتوکندری است: تفکیک تکثیر (replicate segregation)، وراثت مادری و هموپلاسمی و هتروپلاسمی.

الف- تفکیک تکثیر:

نخستین ویژگی منحصربفرد کروموزوم میتوکندریایی فقدان تفکیک شدیداً کنترل شده‌ای است که در کروموزوم‌های هسته‌ای در طی میتوز و میوز دیده می‌شود. بدین معنی که در هنگام تقسیم سلولی کپی‌های متعدد mtDNA در هر میتوکندری تکثیر شده و به طور تصادفی میان میتوکندری‌های سنتز شده جدید تقسیم می‌گردند. میتوکندری‌ها نیز به نوبه خود بطور تصادفی میان دو سلول دختر تقسیم می‌شوند. این پروسه بعنوان تفکیک تکثیر شناخته می‌شود.

ب- وراثت مادری:

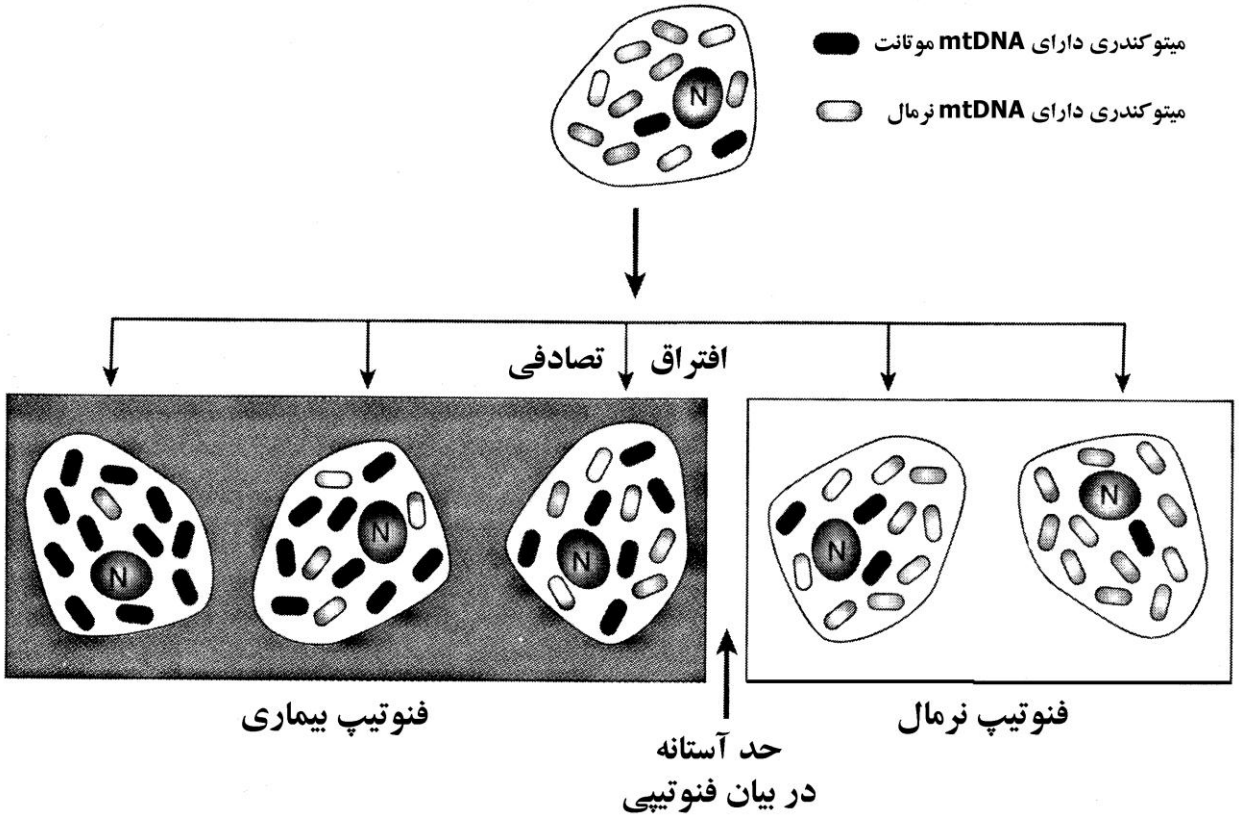
در حین لقاح mtDNA پدری که از طریق اسپرم وارد تخمک می‌شود طی فرایندی از بین رفته و جنین تنها واجد mtDNA مادری است. لذا توارث mtDNA منحصراً مادری است. تخمک پستانداران حاوی حدود یکصد هزار مولکول mtDNA می‌باشد در صورتی که تعداد mtDNA در اسپرم حدود یکصد عدد است. نشان داده شده است که پس از لقاح همانندسازی mtDNA پدری متوقف شده و یا به حدی کم می‌شود که سهم آن در سلول قابل شناسایی نیست. علاوه بر این شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد میتوکندری‌های اسپرم با انتخاب هدفدار در تخمک نابود می‌شوند [4-5] و ناتوانی تخمک در حذف mtDNAهای پدری باعث از بین رفتن جنین در مرحله بلاستوسیست می‌شود [6]. تمام اختلالات ایجاد شده توسط موتاسیون‌های mtDNA هر دو جنس را به میزان مساوی مبتلا می‌سازند. به استثنای LHON که در آن به دلیل علل ناشناخته‌ای اغلب مردها مبتلا می‌گردند. بیماری‌های میتوکندریایی که توسط ژن‌های هسته‌ای ایجاد می‌شوند توارث مندلی دارند. از آنجا که اغلب ژن‌های کنترل کننده اعمال میتوکندری در ژنوم هسته‌ای واقع‌اند، اغلب بیماری‌های ناشی از اختلال در عملکرد میتوکندری از الگوی تیپیک وراثت مندلی پیروی می‌نمایند.

ج- هموپلاسمی و هتروپلاسمی:

بدن هر فرد از میلیاردها سلول تشکیل شده و اغلب سلول‌ها حاوی حداقل هزار ملکول mtDNA هستند که در صدها میتوکندری پخش شده‌اند. در بیشتر موارد توالی این ملکول‌های mtDNA یکسان هستند که به این وضعیت هموپلاسمی گفته می‌شود. وقتی موتاسیونی در mtDNA یک سلول سوماتیک در اثر افزایش سن و عوامل متعدد محیطی مانند رادیکال‌های آزاد ایجاد می‌شود از طریق تفکیک تکثیر، میتوکندری حاوی یک mtDNA موتانت واجد کپی‌های متعددی از ملکول موتانت می‌گردد. با تقسیم سلولی، سلول حاوی مخلوطی از mtDNAهای نرمال و موتانت می‌تواند نسبت‌های متفاوتی از mtDNAهای نرمال و موتانت را میان سلول‌های دختری‌اش پخش نماید که به آن هتروپلاسمی گفته می‌شود. وضعیت اخیر در بسیاری از بیماری‌های میتوکندریایی دیده شده و عموماً حایز اهمیت می‌باشد. از آنجا که بیان فنوتیپی یک موتاسیون در mtDNA بستگی به نسبت mtDNAهای نرمال و موتانت در سلول‌های تشکیل دهنده بافت‌های مختلف دارد، کاهش نفوذ، بیان متغیر و پلیوتروپی همگی از ویژگی‌های تیپیک اختلالات ناشی از موتاسیون در mtDNA هستند. نسبت هتروپلاسمی در میان بافت‌های مختلف و در یک بافت در زمان‌های مختلف می‌تواند متفاوت باشد. این مطلب به توضیح اینکه چرا بیماری‌های حاصل از موتاسیون‌های mtDNA به طور تیپیک دارای نفوذ کم و بیان فوق‌العاده متغیر هستند کمک می‌کند. این مسأله که چه درصدی از mtDNAهای موتان موجب بروز بیماری می‌گردد مطلب مهمی در بیماری‌های میتوکندریایی است. شواهد نشان می‌دهند هتروپلاسمی در mtDNA با یک آستانه فنوتیپی همراه است. (شکل دو)

www.SID.ir
[Downloaded from jmciri.ir on 2025-09-15]

Archive of SID



شکل دو: نمای شماتیک از حد آستانه در بیان فنوتیپی در اختلالات ناشی از موتاسیون در mtDNA

یعنی درصد ملکول‌های mtDNA موتانت در سلول‌های بافت مبتلا باید از یک آستانه بحرانی عبور نماید تا بیماری بالینی ظاهر گردد. بنظر می‌رسد این آستانه برای اختلالات ناشی از حذف حدود 60٪ و برای بیماری‌های ناشی از موتاسیون‌های دیگر حدود 90٪ باشد [7]. آستانه بیان برای ارگان‌های مختلف بسته به میزان نیازشان به انرژی متفاوت بوده و آسیب‌پذیرترین بافت‌ها به ترتیب عبارتند از: سیستم اعصاب مرکزی، عضلات قلبی و اسکلتی، سیستم کلیوی، سیستم آندوکرین و کبد [8]. از سوی دیگر از میان 150 هزار ملکول mtDNA که تخمین زده می‌شود در اووسیت انسان وجود داشته باشند تنها درصد کوچکی در طی مراحل رشد و تکامل تخم باقی مانده و به جنین منتقل می‌شوند. به عبارت دیگر در اووسیت درحال رشد ابتدا تعداد مولکول‌های mtDNA کاهش یافته و متعاقباً تکثیر شده و به تعداد عظیمش در اووسیت بالغ می‌رسد. این کاهش و تکثیر بعدی در mtDNA در طی اووژنز اصطلاحاً bottleneck نامیده می‌شود. لذا گوناگونی که در درصد ملکول‌های mtDNA موتانت در فرزندان مادری با هتروپلاسمی دیده می‌شود تا حدودی ناشی از سمپلینگ بخشی از mtDNA در طی اووژنز است [9]. این پدیده می‌تواند سبب شود مادری بدون علامت با نسبت پایین ملکول‌های موتانت mtDNA صاحب فرزندی بیمار با نسبت بالای mtDNA موتانت شود. هتروپلاسمی در ژنوم میتوکندریایی با موزائیسم در ژنوم هسته‌ای متفاوت است. هتروپلاسمی می‌تواند به فرزندان منتقل شود ولی وضعیت موزائیسم نمی‌تواند به ارث برسد.

موتاسیون‌های mtDNA:

موتاسیون در ژنوم میتوکندریایی با سرعتی حدود 10 برابر ژنوم هسته‌ای رخ می‌دهد. طیف بیماری‌های بالینی ناشی از موتاسیون در mtDNA گوناگون است، گرچه بیماری‌های عصبی عضلانی غالب هستند. شیوع موتاسیون‌های mtDNA حدود 1 در 8000 گزارش شده است [7]. سه نوع موتاسیون در mtDNA شناسایی شده است: 1- موتاسیون‌های missense در نواحی رمزکننده ژن‌ها که منجر به تغییر در فعالیت یک پروتئین فسفریلاسیون اکسیداتیو می‌گردند. 2- موتاسیون‌های نقطه‌ای در ژن‌های tRNA و rRNA که سبب آسیب به سنتز پروتئین میتوکندری می‌شوند. 3- نوآرایی‌هایی که ایجاد حذف یا مضاعف شدگی

[Downloaded from jmciri.ir on 2025-09-15]
www.SID.ir

Archive of SID

می‌نمایند. حذف‌های mtDNA که با بیماری همراهند عموماً منشاء سوماتیک داشته و به ارث نمی‌رسند. علت این امر چندان روشن نیست ولی ممکن است ناشی از این امر باشد که زنان دارای نسبت بالای mtDNA واجد حذف در سلول‌های زایگر فنوتیپ شدیدی داشته و بندرت بارور می‌شوند. حذف‌های mtDNA اولین موتاسیون‌های بررسی شده در بیماری‌های انسانی هستند [10]. اندازه حذف‌ها از یک تا چند هزار باز را شامل می‌شود و می‌تواند در هر ناحیه از ملکول mtDNA واقع شود. شایع‌ترین این جهش‌ها 5 هزار جفت باز طول دارد. حذف‌های بزرگی چون این حذف معمولاً با فنوتیپ‌ها و سندرم‌های ویژه‌ای از جمله سندرم‌های آنسفالومیوپاتی میتوکندریایی همراه است. حذف‌های سوماتیک در mtDNA در نرون‌های دپامینرژیک در Substantia nigra هم در افراد پیر و هم احتمالاً به میزان بیشتر در بیماران پارکینسون شایع می‌باشد. این یافته نشان می‌دهد که حذف‌های سوماتیک در mtDNA علت مهمی در از بین رفتن نرون‌های دپامینرژیک در Substantia nigra در پیری بوده و نیز مطرح کننده این احتمال هستند که فرم تک‌گیر شایع بیماری پارکینسون ممکن است ناشی از تجمع بیش از حد ملکول‌های mtDNA واجد حذف در Substantia nigra و در نتیجه تخریب شدیدتر فسفریلاسیون اکسیداتیو باشد. بعضی بیماران مضاعف شدن‌هایی از mtDNA را دارا هستند. بیش از یکصد نوآرایی مختلف و یکصد جهش نقطه‌ای متفاوت مرتبط با بیماری‌های انسانی در ژن‌های mtDNA توصیف شده‌اند که می‌توانند اغلب ایجاد درگیری در سیستم اعصاب مرکزی و سیستم عصبی عضلانی نمایند [11]. بروز بالینی این جهش‌ها شامل فنوتیپ‌هایی مثل MELAS، MERRF، NARP و LHON است. همچنین سندرم‌های اولیگوسمپتوماتیک هم می‌توانند از جهش‌های نقطه‌ای ناشی شوند مثل دیابت ملیتوس، کاردیومیوپاتی، میوگلوبولینوریا و ناشنوایی حسی‌عصبی. ارتباطات جالب توجه‌ای نیز بین موتاسیون‌های نقطه‌ای mtDNA و برخی بیماری‌ها مانند پارکینسون دیده می‌شود. مواردی از توارث مادری افزایش فشار خون و افزایش کلسترول خون نیز به دلیل موتاسیون‌هایی در mtDNA گزارش شده است [12]. به عنوان مثال مطالعه‌ای در فنلاند شمالی میزان شیوع جهش نقطه‌ای A3243G را 16/3 در 100 هزار تخمین زده است [13]. این جهش در 14٪ موارد کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک، 13٪ موارد اوفتالموپلژیا و 7/4٪ موارد ابتلاء به ناشنوایی ارثی گزارش شده است [1]. این آمارها طبیعت چند سیستمی بیماری‌های میتوکندریایی را نشان می‌دهد. بیش از 90 موتاسیون پاتوژنیک در 20 ژن از 22 ژن tRNA شناسایی شده‌اند که شایع‌ترین علل اختلالات فسفریلاسیون اکسیداتیو بوده و برخی بطور غالب با میوپاتی همراهند و برخی دیگر مانند A3243G ایجاد MELAS می‌نماید [14]. همچنین برخی جایگزینی‌ها در ژن SrRNA12 در حالت هموپلاسمیک در صورت مواجهه فرد با آنتی‌بیوتیک آمینوگلیکوزید ایجاد ناشنوایی حسی‌عصبی پیش‌زبانی (prelingual) می‌نماید.

بیماری‌زایی موتاسیون‌های mtDNA:

سیستم عصبی عضلانی شایع‌ترین قسمتی است که توسط موتاسیون‌های mtDNA مبتلا گردیده و عواقب آن شامل انسفالوپاتی، میوپاتی، آتاکسی، دژنرسانس رتین و از دست دادن عملکرد عضلات خارجی چشم است. میوپاتی میتوکندریایی با فیبرهای عضلانی اصطلاحاً ragged-red مشخص می‌شود که فنوتیپی هیستولوژیکی است که ناشی از پرولیفراسیون ساختمانی و بیوشیمیایی میتوکندری‌های غیرطبیعی در فیبرهای عضلانی است. طیف بیماری‌های میتوکندریایی وسیع بوده و می‌تواند شامل اختلال عملکرد کبد، نارسایی مغز استخوان، دیابت، ناشنوایی و اختلالات دیگر باشد. موتاسیون‌ها در بیماران معمولاً به صورت هتروپلاسمیک است. البته استثنائاً افراد مبتلا به LHON عموماً هموپلاسمیک هستند و برخی اعضای سالم خانواده نیز همان موتاسیون‌های هموپلاسمیک را دارا هستند. همچنین موتاسیون بیماریزایی که به صورت هتروپلاسمیک باعث بروز فنوتیپ آنسفالومیوپاتی در بعضی از اعضای خانواده گردیده، در یک عضو غیرمبتلای خانواده به صورت هموپلاسمیک دیده شده است [15]. محققان به طور فزاینده‌ای این توجیه را که بیماری می‌تواند در اثر ارتباط میان موتاسیون‌های mtDNA با یکدیگر و با ژن‌های هسته‌ای پدید آید را پذیرفته‌اند چرا که شواهد نشان می‌دهد زمینه ژنتیکی فرد روی بیان جهش‌های mtDNA تاثیر داشته و ژن‌های هسته‌ای می‌توانند فنوتیپ بیماری‌های mtDNA را تعدیل نمایند [16]. ایجاد ارتباط میان ژنوتیپ و فنوتیپ در بیماری‌های میتوکندریایی همواره سخت و پیچیده بوده است. به طوری که یک mtDNA موتانت خاص می‌تواند در یک فرد با دیابت و ناشنوایی همراه باشد و در فرد دیگر با انسفالوپاتی و تشنج. از طرف دیگر یک حذف خاص در mtDNA می‌تواند در CPEO، سندرم Kearns-Sayre، سندرم Pearson، بیماری MELAS، دیابت و یا کاردیومیوپاتی دیده شود. همچنین موتاسیون A3243G که احتمالاً متداول‌ترین دلیل بروز بیماری MELAS است می‌تواند در فامیلی به دیابت و ناشنوایی منتهی گردد و در فامیلی دیگر با افتالموپلژیای خارجی

www.SID.ir
[Downloaded from jmciri.ir on 2025-09-15]

Archive of SID

مزمن پیشرونده، کاردیومیوپاتی و یا میوپاتی همراه باشد. از طرف دیگر یک فنوتیپ خاص می‌تواند ناشی از چندین موتاسیون مختلف باشد.

برخی بیماری‌های میتوکندریایی

نوروپاتی ارثی اپتیک لبر (LHON): یکی از شایع‌ترین بیماری‌هایی است که به دلیل موتاسیون در mtDNA رخ می‌دهد و شیوعی حدود 12 در 100 هزار دارد. LHON با از دست دادن تدریجی، حاد و یا نیمه حاد و بدون درد بینایی مرکزی دوطرفه در بالغین جوان همراه است که ناشی از آتروفی عصب اپتیک است. بیماران ممکن است مرد یا زن باشند اما یک افزایش واضح و غیرقابل توضیح نفوذ بیماری در مردان وجود دارد بطوریکه حدود 50٪ مردان و 10٪ زنان ناقل موتاسیون علائم بیماری را ظاهر می‌سازند [7]. هجده موتاسیون نقطه‌ای متفاوت در mtDNA با این بیماری همراه بوده است. سه موتاسیون G11778A در ژن ND4، G3460A در ژن ND1 و T14484C در ژن ND6 از سیستم فسفریلاسیون اکسیداتیو مسئول 95٪ موارد بیماری هستند. این سه موتاسیون هر سه از موتاسیون‌های missense بوده و سه پروتئین مختلف در سیستم انتقال الکترون را مبتلا می‌سازند. در این میان جهش G11778A از همه شایع‌تر است و در 60٪ موارد دیده می‌شود [17]. بیماری عمدتاً در مردان جوان مشاهده می‌شود و بهبود بینایی نیز به ندرت و یا خیلی کم دیده می‌شود، اگرچه بیماران با موتاسیون T14484C معمولاً با امکان بهبودی بیشتری همراه هستند. بررسی‌ها نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو واقعه مهمی در بیماریزایی LHON است و لذا یک درمان زود هنگام آنتی‌اکسیدانی درحین بیماری می‌تواند امکان بهبودی را افزایش دهد. ریسک بروز مجدد در خویشاوندان یک فرد مبتلا به LHON برای برادرها 30٪ و برای خواهرها 8٪ تخمین زده می‌شود [18].

NARP: در این بیماران علائم عبارتند از نوروپاتی، آتاکسی، رتینیت پیگمنتوزا، تاخیر رشد، عقب ماندگی ذهنی و اسیدمی لاکتیک. موتاسیون‌های دخیل در بیماری شامل موتاسیون‌های نقطه‌ای در ژن زیرواحد ATPase 6 هستند.

Leigh syndrome: علائم بیماری عبارتند از نورودژنراسیون پیشرونده زودبروز همراه با هیپوتونی، تاخیر رشد، آتروفی عصب اپتیک و اختلالات تنفسی. موتاسیون‌های دخیل در بیماری شامل موتاسیون‌های نقطه‌ای در ژن زیرواحد ATPase 6 است.

MELAS: علائم بیماری عبارتند از میوپاتی، انسفالوپاتی میتوکندریایی، اسیدوز لاکتیک و اپیزودهای شبه حمله‌ای. این بیماری ممکن است خود را تنها به صورت دیابت قندی و ناشنوایی نشان دهد. شایعترین موتاسیون دخیل در این بیماری موتاسیون نقطه‌ای A3243G در ژن tRNAleu است.

MERRF: علائم بیماری عبارتند از صرع میوکلونیک همراه با فیبرهای عضلانی ragged-red، میوپاتی، آتاکسی، ناشنوایی حسی عصبی و دمانس. شایع‌ترین موتاسیون دخیل در بیماری موتاسیون نقطه‌ای A8344G در ژن tRNAleu است.

ناشنوایی با وراثت مادری: علائم بیماری عبارتند از ناشنوایی حسی عصبی پیشرونده که اغلب بدنبال مصرف آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزید ایجاد می‌گردد و نیز ناشنوایی حسی عصبی غیرسندرمی. موتاسیون‌های دخیل در بیماری عبارتند از A1555G و A7445G در ژن S rRNA12 که در حالت هموپلاسمیک ایجاد بیماری می‌نمایند.

افتالموپلژی خارجی مزمن پیشرونده (CPEO): علائم بیماری عبارتند از آتروفی پیشرونده عضلات خارج چشمی و پتوز. موتاسیون‌های دخیل در این بیماری عبارتند از موتاسیون شایع بیماری MELAS و حذف‌های بزرگ شبیه KSS.

سندرم پیرسون (Pearson syndrome): علائم بیماری عبارتند از عدم کفایت پانکراس، پان‌سیتوپنی، اسیدوز لاکتیک و بروز بیماری KSS در دهه دوم زندگی. موتاسیون دخیل در این بیماری شامل حذف‌های بزرگ در mtDNA است.

Kearns-Sayre syndrome (KSS): علائم این بیماری عبارتند از میوپاتی پیشرونده، پتوز، افتالموپلژی خارجی پیشرونده زودبروز، کاردیومیوپاتی، بلوک‌های قلبی، پیگمانتاسیون شبکیه‌ای، آتاکسی و دیابت. در این بیماری از دست دادن شنوایی، ضعف اندام‌ها، هایپوپاراتیروئیدیسم و کمبود هورمون رشد شایع هستند. تقریباً 20٪ این بیماران دارای درگیری قلبی هستند و از این تعداد معمولاً اکثریت آنها دارای نواقص هدایت عصبی منجر به بلوک پیشرونده قلبی می‌باشند. موتاسیون‌های دخیل در این بیماری عبارتند از حذف‌های بزرگ 5 هزار جفت بازی در ژنوم میتوکندریایی و نیز موتاسیون A3243G در ژن tRNAleu [8].

بیماری پارکینسون: ارتباط میان بیماری پارکینسون و میتوکندری‌ها اولین بار با شناسایی نقص فعالیت کمپلکس I در Substantia Nigra بیماران پارکینسون [19] و به دنبال آن در بافت‌های محیطی این بیماران معلوم گردید [20–22]. مهار کمپلکس I باعث افزایش تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود که در

[Downloaded from jmciri.ir on 2025-09-15]
www.SID.ir

Archive of SID

آسیب اکسیداتیو که در پارکینسون دیده می‌شود نقش دارد. این رابطه دو جانبه است و رادیکال‌های آزاد می‌توانند به زنجیره تنفسی به ویژه کمپلکس‌های I و IV آسیب رسانده و فعالیت آنرا کاهش دهند. در بیماران مبتلا به پارکینسون با توارث مادری که دارای علائمی از قبیل بروز در سن پایین، ناشنوایی و نوروپاتی هستند موتاسیونی در ژن S RNA12 در mtDNA دیده شده است [23]. چند مطالعه دیگر نیز رابطه‌ای را بین هاپلوتایپ‌های mtDNA و ریسک ابتلا به پارکینسون نشان داده‌اند. ارتباط میان نقص‌های میتوکندریایی و بیماری پارکینسون در تلاش برای یافتن درمانی که بتواند روند پیشرفت بیماری را تحت تأثیر قرار دهد مؤثر بوده است. کوآنزیم Q10 که هم فعالیت زنجیره تنفسی را افزایش می‌دهد و هم رادیکال‌های آزاد را پاکسازی می‌کند پیش‌بینی می‌شد که روی پاتوژنز بیماری پارکینسون اثر مثبتی داشته باشد. کارآزمایی بالینی با کوآنزیم Q10 در بیماران پارکینسونی در مراحل اولیه بیماری نشان داده است که تاثیر این دارو در بهبود علائم بالینی در مقایسه با افرادی که 16 ماه بعد از ابتلا به بیماری دارو دریافت کرده‌اند بسیار چشمگیر بوده است [24].

دیابت ملیتوس نوع 2: بررسی‌های میکروواری کاهش بیان ژن‌های OXPHOS را در عضلات اسکلتی بیماران با دیابت قندی نوع 2 نشان می‌دهد [25]. چند موتاسیون مختلف در mtDNA با دیابت مرتبط می‌باشند که اغلب با خصوصیات دیگری مثل ناشنوایی همراهند. شواهدی از اختلال عملکرد میتوکندری در دیابت نوع 2 تیپیک وجود دارد [26] اما هیچیک از واریانت‌های mtDNA بطور عمده با نوع شایع دیابت نوع 2 همراه نبوده است.

فرایند پیری: به نظر می‌آید میتوکندری‌ها در فرایند پیری شرکت داشته باشند. داخل کردن یک نقص در عملکرد Proof-Reading در ژن POLG به صورت هموزیگوس باعث تجمع جهش‌های نقطه‌ای و حذف‌ها در mtDNA شده و ایجاد فنوتیپی شامل کوتاه شدن طول عمر، کاهش وزن، استئوپروز، کیفوز، کاهش چربی زیر پوستی، آلوپسی، کاهش باروری و هایپرتروفی قلبی می‌شود. این نتایج این مسئله را که تجمع موتاسیون‌های mtDNA باعث پیری شده و مستقیماً در فرایند پیری نقش دارند تقویت می‌کند. وجود شواهدی مبنی بر اینکه با هدف قرار دادن کاتالازهای میتوکندریایی که یک آنزیم آنتی‌اکسیدان است و افزایش بیان این آنزیم، طول عمر افزایش یافته و آسیب‌های قلبی و کاتاراکت ناشی از سن کاهش می‌یابد ارتباط میتوکندری‌ها با آسیب‌های سلولی و اختلالات ناشی از رادیکال‌های آزاد و نیز ارتباط آن با پیری بیشتر تأکید می‌گردد [27-28].

سرطان: بعضی از مشاهدات حکایت از وجود موتاسیون‌های متنوع mtDNA در سرطان‌های گوناگون از جمله سرطان کلون [29] و پروستات [30] دارد. در یک گزارش حدود 12٪ بیماران مبتلا به سرطان پروستات در ژن COXI میتوکندری جهش داشته‌اند. در حالی که این ژن در 8٪ افراد نرمال جهش داشته است. در مورد دیگری جهش در ژن ATPase باعث افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و افزایش اندازه تومور شده است [31].

www.SID.ir
[Downloaded from jmciri.ir on 2025-09-15]

Archive of SID

مراجع

1- Schapira AHV. Mitochondrial disease. Lancet 2006; 368: 70–82.

2- Taanman JW, Muddle JR, Muntau AC. itochondrial DNA depletion can be prevented by dGMP and dAMP supplementation in a resting culture of deoxyguanosine kinase-defi cient fi broblasts. Hum Mol Genet 2003; 12: 1839-45.

3- Morovvati S, Modarresi M, Habibi G, Kiarudi Y, Karami A, Peyvandi AA. Sequence analysis of mitochondrial DNA hypervariable regions: an approach to personal identification. Arch Med Res. 2007 Apr; 38(3): 345-9.

4- Sutovsky P, Moreno RD, Ramalho-Santos J, Dominko T, Simerly C, Schatten G. Ubiquitin tag for sperm mitochondria. Nature 1999; 402: 371-72.

5- Sutovsky P, Van Leyen K, McCauley T, Day BN, Sutovsky M. Degradation of paternal mitochondria after fertilization: implications for heteroplasmy, assisted reproductive technologies and mtDNA inheritance. Reprod Biomed Online 2004; 8: 24-33.

6- St John J, Sakkas D, Dimitriadi K, et al. Failure of elimination of paternal mitochondrial DNA in abnormal embryos. Lancet 2000; 355: 200.

7- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson and Thompson Genetics in Medicine. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007; 381-387.

8- Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 5th ed. New York: Churchill Livingstone. 2006; 203-207.

9- Chinnery PF, Howell N, Lightowlers RN, Turnbull DM. MELAS and MERRF. The relationship between maternal mutation load and the frequency of clinically aff ected off spring. Brain 1998; 121: 1889-94.

10- Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. Nature 1988; 331: 717-19.

11- Servidei S. Mitochondrial encephalomyopathies: gene mutation. Neuromuscul Disord 2004; 14: 107-16.

12- Wilson FH, Hariri A, Farhi A, et al. A cluster of metabolic defects caused by mutation in a mitochondrial tRNA. Science 2004; 306: 1190-94.

13- Majamaa K, Moilanen JS, Uimonen S, et al. Epidemiology of A3243G, the mutation for mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: prevalence of the mutation in an adult population. Am J Hum Genet 1998; 63: 447-54.

14- Morovvati S, Nakagawa M, Sato Y, Hamada K, Higuchi I, Osame M. Phenotypes and mitochondrial DNA substitutions in families with A3243G mutation. Acta Neurol Scand. 2002 Aug; 106(2): 104-8.

15- McFarland R, Schaefer AM, Gardner JL, et al. Familial myopathy: new insights into the T14709C mitochondrial tRNA mutation. Ann Neurol 2004; 55: 478-84.

16- Cock.HR, Cooper J, Schapira A. Nuclear complementation in Leber's hereditary optic neuropathy. Neurology 1995; 45: 294.

17- Man PY, Griffi ths PG, Brown DT, Howell N, Turnbull DM, Chinnery PF. The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the North East of England. Am J Hum Genet 2003; 72: 333-39.

18- Harding AE, Sweeney MG, Govan GG, Riordan-Eva P. Pedigree analysis in Leber hereditary optic neuropathy families with a pathogenic mtDNA mutation. Am J Hum Genet 1995; 57: 77-86.

[Downloaded from jmciri.ir on 2025-09-15]

www.SID.ir

Archive of SID

19- Schapira AHV, Cooper JM, Dexter D, Jenner P, Clark JB, Marsden CD. Mitochondrial complex I defi ciency in Parkinson's disease. Lancet 1989; 1: 1269.

20- Parker WD Jr, Boyson SJ, Parks JK. Abnormalities of the electron transport chain in idiopathic Parkinson's disease. Ann Neurol 1989; 26: 719-23.

21- Wallace DC, Shoff ner JM, Watts RL, Juncos JL, Torroni A. Mitochondrial oxidative phosphorylation defects in Parkinson's disease. Ann Neurol 1992; 32: 113-14.

22- Krige D, Carroll MT, Cooper JM, Marsden CD, Schapira AH. Platelet mitochondrial function in Parkinson's disease. The Royal Kings and Queens Parkinson Disease Research Group. Ann Neurol 1992; 32: 782-88.

23- Thyagarajan D, Bressman S, Bruno C, et al. A novel mitochondrial 12SrRNA point mutation in parkinsonism, deafness, and neuropathy. Ann Neurol 2000; 48: 730-36.

24- Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, et al. Eff ects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. Arch Neurol 2002; 59: 1541-50.

25- Mootha VK, Lindgren CM, Eriksson KF, et al. PGC-1alpharesponsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. Nat Genet 2003; 34: 67-73.

26- Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet. 2005; 365(9467): 1333-46. Review.

27- Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, et al. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. Nature 2004; 429: 417-23.

28- Schriner SE, Linford NJ, Martin GM, et al. Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria. Science 2005; 308: 1909-11.

29- Polyak K, Li Y, Zhu H, Lengauer C, et al. Somatic mutations of the mitochondrial genome in human colorectal tumours. Nat Genet 1998; 20: 291-93.

30- Chinnery PF, Samuels DC, Elson J, Turnbull DM. Accumulation of mitochondrial DNA mutations in ageing, cancer, and mitochondrial disease: is there a common mechanism? Lancet 2002; 360: 1323-25.

31- Petros JA, Baumann AK, Ruiz-Pesini E, et al. mtDNA mutations increase tumorigenicity in prostate cancer. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 719-24.

[Downloaded from jmciri.ir on 2025-09-15]

www.SID.ir

Archive of SID

آزمون

1- DNA میتوکندریایی حاوی چند ژن می‌باشد؟

الف) 13 ژن　　ب) 37 ژن

ج) 22 ژن　　د) هیچکدام

2- در مورد ژنوم انسان کدامیک از موارد ذیل صحیح نیست؟

الف) میزان موتاسیون در ژنوم میتوکندریایی دو برابر ژنوم هسته‌ای است.

ب) تعداد کپی‌های ژنوم میتوکندری هزاران برابر ژنوم هسته‌ای است.

ج) ژن‌های میتوکندریایی بر خلاف ژن‌های هسته‌ای فاقد اینترون هستند.

د) منشاء ژنوم میتوکندریایی در هر فرد بر خلاف ژنوم هسته‌ای صرفاً مادری است.

3- کدام گزینه صحیح است؟

الف) عملکردهای میتوکندریایی تماماً وابسته به پروتئین‌هایی است که توسط ژنوم هسته‌ای رمز می‌شوند.

ب) عملکردهای میتوکندریایی تماماً وابسته به پروتئین‌هایی است که توسط ژنوم میتوکندریایی رمز می‌شوند.

ج) اغلب عملکردهای میتوکندریایی وابسته به پروتئین‌هایی است که توسط ژنوم هسته‌ای رمز می‌شوند.

د) اغلب عملکردهای میتوکندریایی وابسته به پروتئین‌هایی است که توسط ژنوم میتوکندریایی رمز می‌شوند.

4- حذف نشدن mtDNAهای پدری توسط تخمک

الف) باعث انتقال صفات پدری به فرزند می‌گردد.

ب) باعث از بین رفتن جنین در مرحله بلاستوسیست می‌شود.

ج) باعث بروز بیماری‌های میتوکندریایی در فرزند می‌گردد.

د) به طور طبیعی در طی لقاح صورت می‌گیرد.

5- بیماری LHON

الف) چون یک بیماری میتوکندریایی است در مرد و زن به یک نسبت مشاهده می‌شود.

ب) چون یک بیماری میتوکندریایی است اغلب زن‌ها را مبتلا می‌سازد.

ج) اغلب مردها را مبتلا می‌سازد.

د) به دلیل ناشناخته‌ای منحصراً مردها را مبتلا می‌سازد.

6- از ویژگی‌های اختلالات ناشی از موتاسیون در mtDNA نیست:

الف) کاهش نفوذ　　ب) بیان متغیر

ج) پلیوتروپی　　د) وراثت مندلی

7- در اختلالات میتوکندریایی آستانه بحرانی برای ظهور علائم بالینی برای بیماری‌های ناشی از موتاسیون‌هایی غیر از حذف چند درصد است؟

الف) ٪50　　ب) ٪60

ج) ٪70　　د) ٪90

8- در اختلالات میتوکندریایی آسیب‌پذیرترین بافت عبارت است از:

الف) سیستم اعصاب مرکزی　　ب) سیستم کلیوی

ج) سیستم آندوکرین　　د) دستگاه گوارش و کبد

9- کدامیک از بیماری‌های زیر ناشی از موتاسیون در mtDNA نیست؟

الف) MELAS　　ب) MERRF

ج) NARP　　د) HD

10- از علائم سندرم پیرسون (Pearson syndrome) نیست:

الف) عدم کفایت پانکراس　　ب) پتوز

ج) پان‌سیتوپنی　　د) اسیدوز لاکتیک

[Downloaded from jmciri.ir on 2025-09-15]
www.SID.ir

Archive of SID

قابل توجه شرکت‌کنندگان در برنامه خودآموزی

شرکت‌کنندگان در برنامه خودآموزی لازم است فرم ثبت‌نام را به‌طور کامل تکمیل و به مهر نظام پزشکی خود ممهور نمایند و پس از مطالعه مقاله خودآموزی بعد از پاسخگویی به سؤالات پرسشنامه و اعلام نظر خود در خصوص مقاله مطالعه شده در فرم‌نظرخواهی، نسبت به ارسال اصل هر سه فرم تکمیل شده حداکثر تا تاریخ 1390/2/25 به آدرس: تهران، خیابان کارگر شمالی، خیابان فرشی‌مقدم (شانزدهم)، روبروی دانشکده کارآفرینی، پلاک 119 صندوق پستی 3759 –11365، تلفن 84130 اقدام نمایند تا در صورت پاسخگویی صحیح به حداقل 70٪ از سؤالات مقاله، گواهینامه شرکت در برنامه خودآموزی صادر و به آدرس مندرج در فرم ثبت‌نام ارسال گردد.

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت آموزشی – اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی

فرم ثبت نام در برنامه خودآموزی

عنوان مقاله: **وراثت در ژنوم میتوکندریایی و بیماری‌های مرتبط** نام نشریه: **مجله علمی سازمان نظام پزشکی**

نام خانوادگی: ..... نام: ..... نام پدر: .....

شماره شناسنامه: ..... صادره از: ..... تاریخ تولد: .....

محل فعالیت: استان: ..... شهرستان: ..... بخش: ..... روستا: .....

نوع فعالیت: ☐ هیأت علمی ☐ آزاد ☐ رسمی ☐ پیمانی ☐ قراردادی ☐ طرح ☐ سایر

مقطع آخرین مدرک تحصیلی و سال اخذ مدرک: .....

رشته تحصیلی در مقاطع: لیسانس: ..... فوق لیسانس: ..... دکترا: .....

تخصص: ..... فوق تخصص: .....

آدرس دقیق پستی: ..... کدپستی: .....

شماره تلفن: ..... شماره نظام پزشکی: .....

امضاء، و مهر متقاضی: تاریخ تکمیل و ارسال فرم:

امضاء و مهر مسؤول ثبت نام

www.SID.ir
[Downloaded from jmciri.ir on 2025-09-15]

Archive of SID

باسمه تعالی
شماره: 6/68638/آ
تاریخ: 89/2/25

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت آموزشی – اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی
مجوز تخصیص امتیاز آموزش مداوم به شرکت‌کنندگان در برنامه‌های خودآموزی

سلام علیکم

احتراماً، بازگشت به نامه شماره 7/6647 مورخ 1389/2/8 در مورد تخصیص امتیاز به مقاله « **وراثت در ژنوم میتوکندریایی و بیماری‌های مرتبط**» به‌استحضار می‌رساند که اعطای **1** امتیاز آموزش مداوم به **پزشکان عمومی و متخصصین داخلی و کودکان و جراحی عمومی و ارولوژی و زنان و زایمان** به عنوان شرکت در برنامه خودآموزی (موضوع نوع پنجم بند 5 ماده 3 ضوابط نحوه اجرای برنامه‌ها) مورد تأیید می‌باشد.

این مجوز از زمان صدور به مدت یک سال اعتبار دارد

کد برنامه: 51000554

کد سازمان برگزار کننده: 11620

لطفاً با گذاردن علامت (×) در زیر گزینه صحیح به سؤالات پرسشنامه مقاله خودآموزی پاسخ دهید:

	الف	ب	ج	د		الف	ب	ج	د
1	☐	☐	☐	☐	16	☐	☐	☐	☐
2	☐	☐	☐	☐	17	☐	☐	☐	☐
3	☐	☐	☐	☐	18	☐	☐	☐	☐
4	☐	☐	☐	☐	19	☐	☐	☐	☐
5	☐	☐	☐	☐	20	☐	☐	☐	☐
6	☐	☐	☐	☐	21	☐	☐	☐	☐
7	☐	☐	☐	☐	22	☐	☐	☐	☐
8	☐	☐	☐	☐	23	☐	☐	☐	☐
9	☐	☐	☐	☐	24	☐	☐	☐	☐
10	☐	☐	☐	☐	25	☐	☐	☐	☐
11	☐	☐	☐	☐	26	☐	☐	☐	☐
12	☐	☐	☐	☐	27	☐	☐	☐	☐
13	☐	☐	☐	☐	28	☐	☐	☐	☐
14	☐	☐	☐	☐	29	☐	☐	☐	☐
15	☐	☐	☐	☐	30	☐	☐	☐	☐

خواهشمند است نظر خود را با گذاردن علامت (×) در زیر گزینه مربوطه اعلام نمایید.

	کاملاً موافقم	تا حدی موافقم	تا حدی مخالفم	کاملاً مخالفم	نظری ندارم
1- محتوای مقاله براساس منابع جدید علمی ارائه شده است.	☐	☐	☐	☐	☐
2- محتوای مقاله با نیازهای حرفه‌ای من تناسب داشته است.	☐	☐	☐	☐	☐
3- محتوای مقاله در جهت تحقق اهداف آموزشی نوشته شده است.	☐	☐	☐	☐	☐
4- در محتوای مقاله شیوایی و سهولت بیان در انتقال مفاهیم رعایت شده است.	☐	☐	☐	☐	☐

سه عنوان پیشنهادی خود را برای ارائه مقالات خودآموزی ذکر نمایید.

1.

2.

3.

همکار گرامی لطفاً با ارائه نظرات و پیشنهادات خود در جهت توسعه کیفی مقالات خودآموزی، برنامه‌ریزان و مجریان برنامه‌های آموزش مداوم را یاری فرمایید.

[Downloaded from jmciri.ir on 2025-09-15]

www.SID.ir