# فولیکولوژنز، توارث و بیماری‌های میتوکندریایی–مقاله مروری

اکرم علیزاده [۱](Ph.D)، راحله ناصریان مقدم [*۱](M.Sc)، سمیرا سیستانی [۱](M.Sc)، رقیه حسینی کیا [۲](M.Sc)، سجاد عوبری [۳و۴](B.Sc)، فرهاد کیان‌آرا [*۱و۴](M.Sc)

۱- گروه مهندسی بافت و علوم سلولی کاربردی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲- دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۳- بخش هماتولوژی و بانک خون، آزمایشگاه بیمارستان امام حسین، مرکز بهداری غرب، کرمانشاه، ایران

۴- مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، پژوهشکده فناوری سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۸۹۱۸۳۳۵۸۷۷۶+ farhadobari@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۹/۲۷

## چکیده

**هدف: میتوکندری‌های تخمک از اندام‌های منحصر به فرد جمعیت پایه در جوانه اولیه هستند. تخمک‌ها در تخمدان پستانداران پس از تولد، طی فولیکولوژنز به‌وجود می‌آیند و دارای نقش اساسی در تولید انرژی و فرآیندهای سلولی از جمله متابولیسم و انتقال سیگنال هستند. هر میتوکندری حاوی ۵-۱۰ کپی از ژنوم میتوکندری بوده از این‌رو هر سلول حاوی چند صد تا هزاران ژنوم میتوکندریایی است. در اکثر موجودات من‌جمله انسان، میتوکندری پدری که از طریق اسپرم وارد تخمک شده، هرگز به فرزندان منتقل نمی‌شود، بنابراین الگوی وراثت ژنوم میتوکندری الگوی مادری دارد.**

**مواد و روش‌ها: مقالات مرتبط از بانک‌های اطلاعاتی** WILY ONLINE LIBRARY، ISI Web of Sceince، Link Springer، Sciencedirect، Pubmed **از سال ۱۹۶۳ تا ۲۰۲۲ که در آن‌ها الگوهای توارثی، وراثت مادری، میتوکندری، بیماری‌های میتوکندریایی جست‌وجو و مورد مطالعه قرار گرفتند.**

**یافته‌ها: یافته‌ها حاکی از آن است که حذف میتوکندری پدری و مکانیسم‌های وابسته به یوبی کوییتون، پروتئازوم و اتوفاژی، موجب تخریب میتوکندری پدری و جلوگیری از انتقال ژنوم میتوکندری می‌شود. بیماری‌های میتوکندریایی از تغییرات میتوکندری در بافت‌های بالغ و تفاوت‌های حاصل در تظاهرات بالینی بوده، بنابراین مکانیسم‌های واسطه‌ای در رابطه بین تنوع ژنتیکی و بیماری‌های انسانی، عمدتاً به دلیل مشکلات در مدل‌سازی، هنوز یک معما است.**

**نتیجه‌گیری: بیماری‌های میتوکندریایی ناشی از موتاسیون ژنوم میتوکندری در الگوی مادری ناشی از جهش در میتوکندری در سندرم‌های ملاس، مرف، نارپ، بیماری لی سندرم‌های اولیگوسمپتوماتیک، دیابت ملیتوس،کاردیومیوپاتی، میوگلوبولینوریا و ناشنوایی حسی- عصبی دیده می‌شوند. بنابراین شناخت این جهش می‌تواند در آینده هدف ژن درمانی قرار گیرد.**

**واژه‌های کلیدی: الگوهای توارثی، بیماری‌های میتوکندریایی، میتوکندری، وراثت مادری**

## مقدمه

۱- فولیکولوژنز و بلوغ تخمک.

تخمک‌های پستانداران در جنین ماده به‌صورت اولیه در سلول‌های زایا (PGCs) شروع به رشد می‌کنند. در جنین موش، سلول‌های زایا روی جنین در روز ۵ . ۶ (E6.5) ایجاد شده و به سرعت شروع به تکثیر و مهاجرت به سمت خط الراس گنادها کرده که به اطراف حدود روزهای ۵ . ۱۰ (E10.5) می‌رسند. حالا اووگونیا، تکثیر را ادامه داده و به دلیل ناقص بودن سیتوکینز، لانه‌های سلول‌های زایا را تشکیل می‌دهند و به تدریج وارد میوز شده که از روزهای ۵ . ۱۳ (E13.5) شروع می‌شود، در این مرحله تبدیل به تخمک می‌شوند. در نهایت، تخمک‌های اولیه در مرحله دیپلوتن پروفاز I میوز توقف می‌کنند [۴-۱]. در موش لانه‌های سلول‌های زایا در قبل از تولد شروع به سازمان‌دهی مجدد به فولیکول‌های اولیه می‌شوند، این حالت در حدود روزهای ۵ . ۱۷ (E17.5) شروع می‌شود [۵]. در تخمدان پس از تولد، فولیکول‌ها واحد عملکردی تخمک بالغ و سلول‌های حمایت‌کننده آن هستند. در طی رشد جنین انسان، سلول‌های زایا در هفته‌های ۴ و ۵ مهاجرت کرده و تا پایان هفته ۲۵ تقریباً ۷ میلیون اوگونیا در تخمدان جنین و مجموعه فولیکول‌ها ایجاد می‌شود، معمولاً این روند از دوران میان‌سالی شروع و تا سه ماهه سوم ادامه می‌یابند [۶]. در فولیکول‌ها



[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]

مرحله بلوغ با فولیکول‌های اولیه مشخص شده و ذخیره تخمدانی را تشکیل می‌دهند که قبل یا در زمان تولد در اکثر پستانداران ایجاد می‌شود [۳،۴،۷]. با رشد فولیکول‌ها، حجم تخمک بیش از ۱۰۰ برابر آن افزایش می‌یابد و ذخیره mRNA های مادر، پروتئین‌ها، سوبستراهای متابولیک، و اندامک‌ها برای حمایت از لقاح و قبل از لانه‌گزینی توسعه می‌یابند [۸]. به این بلوغ، بلوغ سیتوپلاسمی گفته می‌شود که به نوبه خود برای حمایت از بلوغ هسته‌ای مورد نیاز است. در چرخه میانی تخمک‌گذاری هورمون لوتئینه‌کننده (LH) و هورمون محرک فولیکول (FSH) افزایش و فولیکول‌ها میوز را در قبل از تخمک‌گذاری آغاز می‌کنند. وزیکول ژرمینال (هسته تخمک) شکسته می‌شود، کروموزوم‌ها با دوک میوز هدایت می‌شوند و اولین تقسیم میوز رخ می‌دهد، اکسترود اولین جسم قطبی است که بیرون انداخته می‌شوند. این تقسیم سلولی موفق، بلوغ هسته‌ای در چرخه میانی را تشکیل می‌دهند. هورمون لوتئینه‌کننده و افزایش هورمون محرک فولیکول تخمک‌گذاری و شروع مجدد میوز را در قبل از تخمک‌گذاری آغاز می‌کنند [۲،۸]. این تقسیم سلولی موفق، بلوغ هسته‌ای را در چرخه میانی را تشکیل می‌دهند. همه این وقایع ذکر شده در بالا از شروع، سرگیری و تکمیل میوز، از طریق توسعه قبل از لانه‌گزینی مستلزم وجود انرژی است، که از سلول‌های گرانولوزا و کومولوس حمایت‌کننده یا مستقیماً از میتوکندری تخمک مشتق شده است [۲،۹،۱۰]. میتوکندری‌ها اندامک‌های یک‌پارچه و بسیار تخصصی هستند که مسئول تولید انرژی، سیگنال‌دهی سلولی، هموستاز سلولی، تنظیم ژن، القای توقف سلولی و آپوپتوز هستند. میتوکندری شامل زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری داخلی است. غشایی که در یک گرادیان الکتروشیمیایی که اشاره به پتانسیل غشای آسمیتوکندری است را ایجاد می‌کنند. میتوکندری تخمک فراوان‌ترین اندامک در بالغین است [ ۱۵-۱۱].

سلول‌های زایای تخمک حاوی جمعیت پایه‌دار تنها ۱۰ میتوکندری است که با بالغ شدن تخمک، این جمعیت به حدود ۱۰۰۰۰۰ افزایش می‌یابد. میتوکندری در هر تخمک انسان سالم حاوی ۳۰۰۰۰۰-۴۰۰۰۰۰ در زمان تخمک‌گذاری است [۱۷-۱۵،۲]. در طول فولیکولوژنز، تخمک به حمایت سلول‌های گرانولوزا و کومولوس بستگی دارد. پس از تخمک‌گذاری، شکاف بین سلول‌های تخمک و کومولوس شکسته شده و سلول‌ها را ترک می‌کنند. تخمک‌ها وابسته به ذخایر متابولیک خود برای حفظ و پشتیبانی قبل از لانه‌گزینی هستند. در نتیجه، هر گونه نقص در میتوکندری یا عملکرد آن‌ها به راحتی روی تخمک پس از تخمک‌گذاری اثر گذاشته و تصور می‌شود که یکی از دلایل اصلی ناباروری زنان و حاملگی غیرطبیعی کروموزومی باشد [۱۶]. اووسیت با داشتن چند کریستا (Cristae) و طبیعت نسبتاً ساکن میتوکندری با میتوکندری سلول سوماتیک متفاوت است [۲۰-۱۸]. با این حال، میتوکندری‌ها منبع تامین انرژی اصلی در تخمک بوده، که با اکسیداسیون پیرووات بیش‌ترین استفاده را در تولید ATP در طول فولیکولوژنز و اکسیداسیون اسیدهای چرب (β اکسیداسیون) بعد از تخمک‌گذاری دارند [۲۵-۱۸،۱۴،۲۱]. در طول فولیکولوژنز، میتوکندری تخمک به طور همگن توزیع می‌شوند. در هنگام تجزیه وزیکول ژرمینال، میتوکندری‌ها در اطراف میوز به‌صورت دوک قرار می‌گیرند. هنگامی که میوز I با موفقیت کامل شد، میتوکندری با میتوکندری‌های قطبی در مناطق قشری که کم‌تر از میتوکندری‌های قطبی در اطراف دوک است، دچار سازماندهی مجدد خواهند شد [۲،۸،۱۸،۱۹]. با این حال، نتیجه این است که میتوکندری‌ها بسیار قطبی شده در ناحیه زیر قشری در تخمک MII قرار دارند، اخیراً به این علت از نظر تجربی زیر سوال رفته است [۲۹-۲۶]. به‌طور گسترده پذیرفته شده که سلامت و کیفیت یک تخمک به شدت به سلامت، تعداد و کیفیت میتوکندری تخمک بستگی دارد [۱۸،۳۰،۳۱].

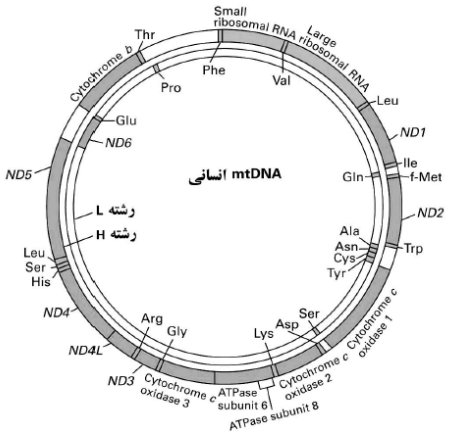
سلامت یا کیفیت میتوکندری می‌تواند به تعداد بی‌شماری از پارامترها از جمله، پتانسیل غشای میتوکندری، تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS)، تعداد کپی ژنوم میتوکندریای (mtDNA) و هم‌چنین نسبت ATP/ADP بستگی دارد. اکسیژن فعال با افزودن الکترون به اکسیژن مولکولی، تولید رادیکال آنیون سوپراکسید (SO)، هیدروژن پراکسید (H2O2) و رادیکال هیدروکسیل (•OH) ایجاد می‌کند. در نتیجه، میتوکندری تولیدکنندگان اصلی اکسیژن فعال در سلول از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو هستند. توجه به این نکته مهم است که اکسیژن فعال در حالت فیزیولوژیک سطوح پایینی را دارند و در مولکول‌های سیگنالینگ سلولی ضروری هستند. تحت شرایط استرس اکسیداتیو، هنگامی که اکسیژن فعال افزایش می‌یابد، مدارهای ردوکس سلولی دچار مختل شده، هموستاز سلولی را مختل کرده و به درشت مولکول‌های سلول آسیب می‌رسانند. میتوکندری در سلول‌های سوماتیک مدت‌هاست که به عنوان اهداف حساس سموم زیست محیطی با شواهدی از ترکیبات طبیعی سمیت خود را با تأثیر بر ژنوم میتوکندری اعمال می‌کنند یک‌پارچگی، مهار پروتئین‌ها در طول زنجیره انتقال الکترون، اصلاح و فعال کردن مسیرهای پیش آپوپتوز ایفای نقش می‌کنند. اخیراً، میتوکندری تخمک توجه خود را به فولیکولوژنز، ساختار، توارث و

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]

بیماری‌های میتوکندریایی جلب کرده است. هدف این بررسی خلاصه کردن دانش فعلی در مورد فولیکولوژنز، توارث میتوکندری و بیماری‌های میتوکندریایی که می‌تواند پیامدهای سلامتی گسترده‌تری به دنبال خواهند داشت [۳۷-۳۲،۲۶].

**۲- ساختار میتوکندری تخمک**

میتوکندری‌ها در تمام یوکاریت‌ها وجود دارند و برای بقاء ضروری هستند. وظیفه اولیه آن‌ها پشتیبانی از تنفس هوازی و فراهم کردن انرژی لازم جهت مسیرهای متابولیکی است. به دلیل نقش اساسی میتوکندری‌ها در بدن انسان هر گونه نقص در فعالیت میتوکندری می‌تواند پیامدهای وخیمی به همراه داشته باشد. نقایص متابولیسم میتوکندری باعث طیف وسیعی از بیماری‌ها می‌شود. بیماری‌های میتوکندریایی می‌توانند ناشی از جهش ژنوم میتوکندری و یا هسته‌ی (nDNA) باشند. درک بهتر توارث میتوکندری و الگوی نفوذ جهش در آن‌ها چشم‌انداز مهمی برای مشاوره ژنتیکی دقیق‌تر و روش‌های درمانی موثرتر پیش پای ما قرار می‌دهد. میتوکندری‌ها ساختارهای درون سلول هستند که تراکم آن‌ها از بافتی به بافت دیگر متفاوت بوده و وابسته به میزان فسفریلاسیون بافت و به عبارتی وابسته به نیاز بافت به انرژی است. بنابراین نورون‌ها و سلول‌های عضلانی قلبی و اسکلتی تراکم بالاتری از میتوکندری را دارا هستند. این مسئله تا حدی بیان‌کننده علت حساسیت این بافت‌ها به نقایص وابسته به انرژی ناشی از وجود میتوکندری‌های غیر طبیعی است. میتوکندری‌ها دارای ژنوم مخصوص به خود می‌باشند. ژنوم کوچک میتوکندریایی تفاوت بسیاری با ژنوم هسته‌ای دارد و از جهاتی بسیار شبیه‌تر به ژنوم باکتریایی است. ژنوم میتوکندری انسان یک مولکول حلقوی دورشته‌ای است که از ۱۶۵۶۹ جفت باز تشکیل شده و رمزکننده ۱۳ پروتئین tRNA22 و rRNA2 است(شکل ۱) [ ۳۸].




شکل ۱. ساختمان دو رشته ای ژنوم میتوکندری انسانی و محل قرارگیری ژنهای مختلف [ ۳۸]

این ژن‌ها برخلاف ژنوم هسته‌ای کاملاً به هم فشرده بوده و ژنوم (DNA) بین ژنی بسیار کمی دارند. ژن‌های میتوکندریایی مشابه ژن‌های باکتریایی و برخلاف ژنوم هسته‌ای فاقد اینترون هستند. تمام ۱۳ پروتئین که توسط ژنوم میتوکندری رمزدهی می‌شوند اجزای زنجیره تنفسی و یا سیستم فسفوریلاسیون اکسیداتیو (OXPHOS) بوده و برای انجام طبیعی آن ضروری هستند.

۷۴ پلی پپتید دیگر از کمپلکس فسفریلاسیون اکسیداتیو توسط ژنوم هسته‌ای رمزدهی می‌شوند [۳۸،۳۹]. اغلب عملکردهای میتوکندریایی وابسته به پروتئین‌هایی است که توسط ژنوم هسته‌ای رمزدهی می‌شوند. این بدان معناست که بیماری‌های ناشی از اختلال در عملکرد میتوکندری لزوماً حاصل جهش در ژنوم میتوکندریایی نیست. ژنوم میتوکندریایی پیوسته در حال همانندسازی هستند و زمان همانندسازی آن مستقل از هسته بوده و حتی در سلول‌هایی که تقسیم نمی‌شوند نیز ادامه دارد [۳۸،۴۰]. توالی ژنوم میتوکندریایی در افراد نژادهای مختلف متفاوت بوده و به‌شدت پلی مورف هستند. این تفاوت‌ها به نظر می‌رسد در فرآیند پیری، استعداد بروز بعضی بیماری‌ها و بیان بروز بعضی جهش‌های ژنوم میتوکندری موثر باشند. این تفاوت‌ها برای بررسی نحوه شکل‌گیری، حرکت زاول جمعیت‌ها و نژادها بر کره زمین و نیز تعیین هویت به کار رفته شده‌اند [۳۸،۴۱]. بیماری‌های ناشی از جهش در ژنوم میتوکندری الگوی متمایزی از وراثت را نشان می‌دهند، که به دلیل سه ویژگی خاص میتوکندری است:

۲-۱- تفکیک تکثیر (Replicate Segregation)

۲-۲- وراثت مادری (Maternal Iinheritance)

۲-۳- هموپلاسمی و هتروپلاسمی (Homoplastic and Hetroplasmic)

**۲-۱- تفکیک تکثیر**

اولین ویژگی منحصربه‌فرد 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 ژنوم میتوکندری در هر میتوکندری تکثیر شده و به طور تصادفی میان میتوکندرهای سنتز شده جدید تقسیم می‌گردند. میتوکندری‌ها نیز به نوبه خود به طور تصادفی میان دو سلول دختر تقسیم می‌شوند. این پروسه به‌عنوان تفکیک تکثیر شناخته می‌شود [۳۸].

**۲-۲- وراثت مادری**

درحین لقاح ژنوم میتوکندری پدری از طریق اسپرم وارد تخمک می‌شود و طی فرآیندی از بین رفته و جنین تنها واجد ژنوم میتوکندری مادری می‌شود. لذا توارث ژنوم میتوکندری منحصراً مادری است. تخمک پستانداران حاوی حدود



[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]

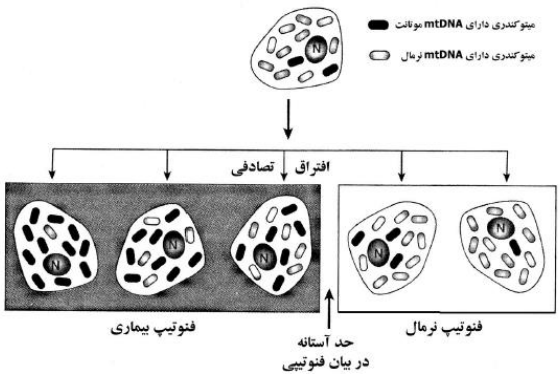
یکصدهزار مولکول ژنوم میتوکندری می‌باشد، در صورتی که تعداد ژنوم میتوکندری در اسپرم حدود یکصد عدد است. نشان داده شده است که پس از لقاح همانندسازی ژنوم میتوکندری پدری متوقف شده و یا به حدی کم می‌شود که سهم آن در سلول قابل شناسایی نیست. علاوه بر این شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد میتوکندرهای اسپرم با انتخاب هدف‌دار در تخمک نابود می‌شوند [۳۸،۴۲،۴۳]. ناتوانی تخمک در حذف ژنوم میتوکندری پدری باعث از بین رفتن جنین در مرحله بلاستوسیست می‌شود [۴۴]. تمام اختلالات ایجاد شده توسط جهش‌های ژنوم میتوکندری هر دو جنس را به میزان مساوی مبتلا می‌سازند. به استثنای بیماری لی (LHON) که در آن به دلیل علل ناشناخته‌ای اغلب مردها مبتلا می‌گردند [۳۸].

بیماری‌های میتوکندریایی که توسط ژن‌های هسته‌ای ایجاد می‌شوند توارث مندلی دارند. از آن‌جا که اغلب ژن‌های کنترل‌کننده اعمال میتوکندری در ژنوم هسته‌ای واقع‌اند، اغلب بیماری‌های ناشی از اختلال در عملکرد میتوکندری از الگوی تیپیک وراثت مندلی پیروی می‌کنند.

**۳-۲- هموپلاسمی و هتروپلاسمی**

بدن هر فرد از میلیاردها سلول تشکیل شده و اغلب سلول‌ها حاوی حداقل هزار مولکول ژنوم میتوکندری است که در صدها میتوکندری پخش شده‌اند. در بیش‌تر موارد توالی مولکول‌های ژنوم میتوکندری یکسان هستند که این وضعیت هموپلاسی گفته می‌شود. وقتی جهشی در ژنوم میتوکندری یک سلول سوماتیک در اثر افزایش سن و عوامل متعدد محیطی مانند رادیکال‌های آزاد ایجاد می‌شود از طریق تفکیک تکثیر، میتوکندری حاوی یک ژنوم میتوکندری جهش یافته واجد کپی‌های متعددی از مولکول جهش‌یافته می‌گردد. با تقسیم سلولی، سلول حاوی مخلوطی از ژنوم میتوکندری نرمال و جهش‌یافته می‌تواند نسبت‌های متفاوتی از ژنوم میتوکندری نرمال و جهش‌یافته را در میان سلول‌های دختری پخش نمایند. که به آن هتروپلاسمی گفته می‌شود. وضعیت اخیر در بسیاری از بیماری‌های میتوکندریایی دیده شده و عموماً حائز اهمیت می‌باشند. از آن‌جا که بیان فنوتیپی یک جهش در ژنوم میتوکندری بستگی به نسبت ژنوم میتوکندری‌های نرمال و جهش‌یافته در سلول‌های تشکیل‌دهنده بافت‌های مختلف دارد، کاهش نفوذ، بیان متغیر و پلئوتروپی همگی از ویژگی‌های تیپیک اختلالات ناشی از جهش در ژنوم میتوکندری 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 جهش‌های ژنوم میتوکندری به طور تیپیک دارای نفوذ کم و بیان فوق‌العاده متغیر هستند کمک می‌کند. این مسئله که چه درصدی از ژنوم میتوکندری موجب بروز بیماری می‌گردد مطلب مهمی در بیماری‌های میتوکندریایی است. شواهد نشان می‌دهند هتروپلاسمی در ژنوم میتوکندری با یک آستانه فنوتیپی همراه است. یعنی درصد مولکول‌های ژنوم میتوکندری جهش‌یافته در سلول‌های بافت مبتلا باید از یک آستانه بحرانی عبور نماید تا بیماری بالینی ظاهر گردد [۳۸].

به‌نظر می‌رسد این آستانه برای اختلالات ناشی از جهش‌های دیگر حدود ۹۰٪ باشد [۴۵]. آستانه بیان برای ارگان‌های مختلف بسته به میزان نیازشان به انرژی متفاوت بوده و آسیب‌پذیرترین بافت‌ها به ترتیب عبارت‌اند از سیستم اعصاب مرکزی، عضلات قلبی و اسکلتی، سیستم کلیوی، سیستم آندوکرین و کبد [۴۶] هستند. از سوی دیگر از میان ۱۵۰ هزار مولکول ژنوم میتوکندری که تخمین زده می‌شود در اووسیت انسان وجود داشته تنها درصد کوچکی در طی مراحل رشد و تکامل تخم باقی مانده و به جنین منتقل می‌شوند. به عبارت دیگر در اووسیت در حال رشد ابتدا تعداد مولکول‌های ژنوم میتوکندری کاهش یافته و متعاقباً تکثیر شده و به تعداد عظیمش در اووسیت بالغ می‌رسد. این کاهش و تکثیر بعدی در ژنوم میتوکندری در طی اووژنز اصطلاحاً bottleneck نامیده می‌شود. لذا گوناگونی که درصد مولکول‌های ژنوم میتوکندری جهش‌یافته در فرزندان مادری با هتروپلاسمی دیده می‌شوند تا حدودی ناشی از بخشی از ژنوم میتوکندری در طی اووژنز است [۳۸،۴۷]. این پدیده می‌تواند سبب شود مادر بدون علامت با نسبت پایین مولکول‌های جهش‌یافته ژنوم میتوکندری صاحب فرزندی بیمار با نسبت بالای ژنوم میتوکندری جهش‌یافته شود. هتروپلاسمی در ژنوم میتوکندری یا موزائیسم در ژنوم هسته‌ای متفاوت است. هتروپلاسمی می‌تواند به فرزندان منتقل شود ولی وضعیت موزائیسم نمی‌تواند به ارث برسد (شکل ۲) [۳۸].




شکل۲ . نمای شماتیک از حد آستانه در بیان فنوتیپی در اختلالات ناشی از جهش در ژنوم میتوکندری[۳۸ ]

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]

**۳- جهش‌های ژنوم میتوکندریایی**

جهش در ژنوم میتوکندریایی با سرعتی حدود ۱۰ برابر ژنوم هسته‌ای رخ می‌دهد. طیف بیماری‌های بالینی ناشی از جهش در ژنوم میتوکندری گوناگون است، گرچه بیماری‌های عصبی-عضلانی غالب هستند. شیوع جهش‌های ژنوم میتوکندری حدود ۱ در ۸۰۰۰ گزارش شده است [۴۵]. سه نوع جهش در ژنوم میتوکندری شناسایی شده است:

الف- جهش‌های missense در نواحی رمزدهنده در ژن‌ها که منجر به تغییر در فعالیت یک پروتئین فسفریلاسیون اکسیداتیو می‌گردند.

ب- جهش‌های نقطه‌ای در ژن‌های RNA انتقالی (tRNA) و RNA ریبوزومی (rRNA) که سبب آسیب به سنتز پروتئین میتوکندری می‌شوند.

ج- نوآرایی‌هایی که ایجاد حذف یا مضاعف‌شدگی می‌نمایند.

حذف‌های ژنوم میتوکندری 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 بالایی ژنوم میتوکندری واجد حذف در سلول‌های زایگر بوده و به‌ندرت بارور می‌شوند. حذف‌های ژنوم میتوکندری اولین جهش‌های بررسی شده در بیماری‌های انسانی هستند [۴۸]. اندازه حذف‌ها از یک تا چند هزار بار شامل می‌شود و می‌توانند در هر ناحیه از مولکول ژنوم میتوکندری واقع شود. شایع‌ترین جهش‌ها ۵ هزار جفت باز طول دارد. حذف‌های بزرگی چون حذف معمولاً با فنوتیپ‌ها و سندرم‌های ویژه‌ای از جمله سندرم‌های آنسفالومیوپاتی میتوکندریایی همراه است. حذف‌های سوماتیک در ژنوم میتوکندری در نورون‌های دپامیرژیک در توده سیاه (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 ژنوم میتوکندری علت مهمی در از بین رفتن نرون‌های دپامیرژیک در توده سیاه در پیری بوده و نیز مطرح‌کننده این احتمال هستند که فرم تک‌گیر شایع بیماری پارکینسون ممکن است ناشی از تجمع بیش از حد مولکول‌های ژنوم میتوکندری واجد حذف در توده سیاه و در نتیجه تخریب شدیدتر فسفریلاسیون اکسیداتیو باشد. بعضی بیماران مضاعف شدن‌هایی در ژنوم میتوکندری را دارا هستند. بیش از یک‌صد نوآرایی مختلف و یک‌صد جهش نقطه‌ای متفاوت مرتبط با بیماری‌های انسانی در ژنوم میتوکندری توصیف شده‌اند که می‌توانند اغلب ایجاد درگیری در سیستم اعصاب مرکزی و سیستم عصبی-عضلانی نمایند [۳۸،۴۹]. بروز بالینی این جهش‌ها شامل فنوتیپ‌هایی مثل:

NARP (Neuropathy, Ataxia, Retinitis Pigmentosa Syndrome)-
MERRF (Myoclonus Epilepsy with Ragged-Red Fibers)-
MELAS (Neuropathy, Ataxia, Retinitis Pigmentosa Syndrome)-
LHON (Leber Hereditary Optic Neuropathy)

است. هم‌چنین سندرم‌های اولیگوسمپتوماتیک هم می‌توانند از جهش‌های نقطه‌ای ناشی شوند که می‌توان به دیابت ملیتوس، کاردیومیوپاتی، میوگلوبولینوریا و ناشنوایی حسی-عصبی اشاره نمود. ارتباطات جالب توجه‌ای نیز بین جهش‌های نقطه‌ای ژنوم میتوکندری و برخی بیماری‌ها مانند پارکینسون دیده می‌شود. مواردی از توارث مادری افزایش فشار خون و افزایش کلسترول خون نیز به دلیل جهش‌هایی در ژنوم میتوکندری گزارش شده است [۵۰]. به عنوان مثال مطالعه‌ای در فنلاند میزان شیوع جهش نقطه‌ای A3243G را ۱۶/۳ در ۱۰۰ هزار تخمین زده است [۵۱]. این جهش در ۱۴٪ موارد کاردیومیوپاتی هایپر تروفیک، ۱۳٪ موارد اوفتالموپلاژیا و ۴٪ موارد ابتلاء به ناشنوایی ارثی گزارش شده است [۳۹]. این آمار طبیعت چند سیستمی بیماری‌های میتوکندریایی را نشان می‌دهد. بیش از ۹۰ جهش پاتوژنیک در ۲۰ ژن از ۲۲ ژن tRNA شناسایی شده‌اند که شایع‌ترین اختلالات فسفریلاسیون اکسیداتیو بوده و برخی به‌طور غالب با میوپاتی همراهند و برخی دیگر مانند A3243G ایجاد سندرم ملاس (MELAS) می‌نمایند [۳۸،۵۲]. هم‌چنین برخی جایگزینی‌ها در ژن SrRNA12 در حالت هموپلاسمیک در صورتی مواجه فرد با آنتی‌بیوتیک آمینو گلیکوزید ایجاد ناشنوایی حسی-عصبی پیش زبانی (Preligual) می‌نماید [۳۸].

**۴- بیماری‌زایی جهش‌های ژنوم میتوکندریایی**

سیستم عصبی- عضلانی شایع‌ترین قسمتی است که توسط جهش‌های ژنوم میتوکندری مبتلا گردیده و عواقب آن شامل آنسفالوپاتی، 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 غیر طبیعی در فیبرهای عضلانی است. طیف بیماری‌های میتوکندریایی وسیع بوده و می‌تواند شامل اختلال عملکرد کبد، نارسایی مغز استخوان، دیابت، ناشنوایی و اختلالات دیگر باشد. جهش‌ها در بیماران معمولاً به صورت هتروپلاسمیک هستند و برخی اعضای سالم خانواده نیز جهش‌های هموپلاسمیک را دارا هستند. هم‌چنین جهش بیماری‌زایی که به‌صورت هتروپلاسمیک باعث بروز فنوتیپ آنسفالومیوپاتی در بعضی از اعضای خانواده گردیده، در یک عضو غیر مبتلای

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]

خانواده به صورت هموپلاسمیک دیده می‌شود [۳۸،۵۳]. محققان به‌طور فزآینده‌ای این توجیه را که بیماری می‌تواند در اثر ارتباط میان جهش‌های ژنوم میتوکندری با یک‌دیگر و با ژن‌های هسته‌ای پدید آید را پذیرفته‌اند چرا که شواهد نشان می‌دهد زمینه ژنتیکی فرد روی بیان جهش‌های ژنوم میتوکندری تاثیر داشته و ژن‌های هسته‌ای می‌توانند فنوتیپ بیماری‌های ژنوم میتوکندری را تعدیل نمایند [۵۴]. ایجاد ارتباط میان ژنوتیپ و فنوتیپ در بیماری‌های میتوکندریایی همواره سخت و پیچیده بوده است. به‌طوری‌که یک ژنوم میتوکندری جهش‌یافته خاص می‌تواند در یک فرد با دیابت و ناشنوایی و در فرد دیگر با آنسفالوپاتی و تشنج همراه باشد. از طرف دیگر یک حذف خاص در ژنوم میتوکندری می‌تواند در افتالموپلاژی خارجی مزمن پیش‌رونده، سندرم کرنس- سه یر (Kearns-Sayer)، سندرم پیرسون (Pearson Syndrome)، سندرم ملاس (MELAS)، دیابت و یا کاردیومیوپاتی دیده شود. هم‌چنین جهش A3243G که احتمالاً متداول‌ترین دلیل بروز سندرم ملاس است می‌تواند در گروهی به دیابت و ناشنوایی منتهی گردد و در گروه دیگری با افتالموپلاژیای خارجی مزمن پیش‌رونده، کاردیومیوپاتی و میوپاتی همراه باشد. از طرف دیگر یک فنوتیپ خاص می‌تواند ناشی از چندین جهش مختلف باشد [ ۳۸].

**۵- برخی بیماری‌های میتوکندریایی**

**۱-۵- نوروپاتی ارثی عصب بینایی لبر (LHON)**

نوروپاتی ارثی عصب بینایی لبر (LHON) بیماری ارثی با ضعف بینایی چشم‌ها و فقدان دید مرکزی همراه است. علت اولیه فقدان دید، جهش در ژنوم میتوکندریایی است. اگر چه تأثیر فاکتورهای ژنتیکی یا اپی‌ژنتیکی ثانویه ناشناخته‌ای نیز در نوروپاتی آن پیشنهاد می‌شود. این مطالعه برای اولین بار پلی‌مورفیسم ژن‌های فولات و ریسک فاکتور ژنتیکی ثانویه بیماری لبر را در صورت وجود مورد بررسی قرار می‌دهد. پلی‌مورفیسم‌های معمول ژن‌های متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) (C677T, A1298C) و متیونین سنتاز ردوکتاز (MTRR) (A66G) در ۲۱ نمونه بیمار و ۱۵۰ نمونه کنترل مورد مطالعه قرار گرفت. ارتباط معنی‌داری بین سندرم لبر با پلی‌مورفیسم C677T ژن MTHFR ($P<۰۰/۱$) و A66G ژن MTRR ($P<۰۰/۱$) و ارتباطی منفی با پلی‌مورفیسم A1298C ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز مشاهده شد. این مطالعه اولین گزارشی است که نقش مهم پلی‌مورفیسم‌های C677T و A66G را در اتیولوژی سندروم لبر بیان می‌کند و بدین صورت می‌تواند در فهم بهتر مکانیسم‌های دخیل در تخریب نورونی، فقدان بینایی در لبر و درمان بیماران کمک کند. این بیماری بیش‌تر در دهه سوم زندگی و در جوانان اتفاق می‌افتد اما ندرتاً در کودکان نیز دیده می‌شود.

بیماری لبر، در یک چشم یا در هر دو چشم به‌صورت قرینه بروز پیدا می‌کند که اگر یک چشم در ابتدا درگیر باشد چشم دیگر هفته‌ها و ماه‌ها تحت تأثیر قرار می‌گیرد و نهایتاً بینایی هر دو چشم به شدت دچار مشکل می‌شود. به‌طوری‌که دید مرکزی تحت تأثیر قرار گرفته و به عنوان مثال توانایی مطالعه، رانندگی، تشخیص چهره افراد و... تحت تأثیر قرار می‌گیرد. این کاهش بینایی نهایتاً منجر به مرگ سلول‌های عصبی می‌شود و دریافت اطلاعات بینایی توسط مغز دچار مشکل می‌گردد. بنابراین ابتلاء به بیماری مادرزادی لبر که نوعی اختلال در عصب باصره چشم بوده و منجر به کوری می‌شود، این بیماری در مردان شایع‌تر است. در فرد مبتلا به لبر بلافاصله تغییرات گوناگونی ایجاد شده و عروق خونی این ناحیه از چشم نیز باریک و تنگ می‌شود. بیماری لبر با تاری چشم و کاهش دید آغاز شده و در نهایت منجر به کوری در افراد می‌شود. توصیه شده افراد برای درمان به موقع بیماری‌های چشمی باید هر سال به منظور معاینه چشم‌ها به متخصص مراجعه کرده و هر گونه تاری چشم و اختلال بینایی را کاملاً جدی بگیرند. این بیماری به دلیل جهش در ژنوم میتوکندری رخ می‌دهد و شیوعی حدود ۱۲ در هزار دارد. بیماری لبر با از دست دادن تدریجی، حاد و 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 غیر قابل توضیح نفوذ بیماری در مردان وجود دارد، به‌طوری‌که حدود ۵۰٪ مردان و ۱۰٪ زنان ناقل جهش علائم بیماری را ظاهر می‌سازند [۴۵]. هجده جهش نقطه‌ای متفاوت در ژنوم میتوکندری با این بیماری همراه بوده است. سه جهش G11778A در ژن ND4 ,G3460A در ژن T14484C, ND1 در ژن ND6 از سیستم فسفریلاسیون اکسیداتیو مسئول ۹۵٪ موارد بیماری هستند. این سه جهش از جهش‌های missense بوده و سه پروتئین مختلف در سیستم انتقال الکترون را مبتلا می‌سازد. در این میان جهش G11778A از همه شایع‌تر است و در ۶۰٪ موارد دیده می‌شود [۵۵]. بیماری عمدتاً در مردان جوان مشاهده می‌شود و بهبود بینایی نیز به ندرت یا خیلی کم دیده می‌شود، اگر چه بیماران با جهش T14484C معمولاً با امکان بهبودی بیش‌تر همراه هستند. بررسی‌ها نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو واقعه مهمی در بیماری‌زایی لبر است و لذا یک درمان زودهنگام آنتی‌اکسیدانی در حین بیماری می‌تواند امکان بهبودی را

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]

افزایش دهد. خطر بروز مجدد در خویشاوندان یک فرد مبتلا به لبر در برادرها ۳۰٪ و در خواهرها ۸٪ تخمین زده می‌شود [۶۲-۵۶].

**۲-۵- سندرم نارپ (NARP)**

سندرم نارپ با ژنوم میتوکندری مرتبط است. جهش در ژن MT-ATP6 موجب بروز نوروپاتی، آتاکسی و رتینیت پیگمنتوزا می‌شود. این ژن، ساختِ پروتئینی را کد می‌کند که برای عملکرد طبیعی میتوکندری ضروری است. کار میتوکندری آن است که با استفاده از اکسیژن و قند ساده، آدنوزین تری‌فسفات (ATP) بسازد که حامل اصلی انرژی در بدن انسان است. پروتئین MT-ATP6، جزئی از ساختمان آنزیم ATP Synthase است که در آخرین مرحله از تولید آدنوزین تری‌فسفات (ATP) نقش دارد. در نتیجه، جهش ژنِ MT-ATP6، موجب تغییر ساختاری و عملکردی در آنزیم ATP Synthase شده و در نهایت، بدن با کاهش تولید ATP مواجه می‌شود. هنوز مشخص نشده که چگونه اختلال تولید ATP، موجب بروز نابینایی، ضعف عضلانی و سایر نشانه‌های اختصاصی این بیماری می‌شود. از آن‌جایی که سندرم نارپ یک اختلال میتوکندریال است، فقط از مادر به ارث می‌رسد و هر دو جنس مؤنث و مذکر را هم مبتلا می‌کند. شدت بیماری، بستگی به درصد و میزان درگیری میتوکندری‌های در هر سلول دارد. مثلاً بیش‌تر مبتلایان به نارپ، در ۷۰ تا ۹۰ میتوکندری‌های سلولیشان، جهش اختصاصی MT-ATP6 را دارا هستند. اگر این جهش در بیش از ۹۰ تا ۹۵٪ میتوکندری‌های بدن موجود باشد، به‌جای سندرم نارپ، عارضه دیگری به نام بیماری لی (Leigh Syndrome) در فرد بروز می‌کند. از آن‌جایی که این دو بیماری در نتیجه تغییرات ژنتیکی مشابهی ایجاد می‌شوند و ممکن است در افراد گوناگونی از یک خانواده دیده شوند، برخی محققان معتقدند که این بیماری‌ها، دو طیف گوناگون از یک اختلال ژنتیکی واحد بوده و دو بیماری مجزا از هم محسوب نمی‌شوند [۵۵،۵۶].

**۳-۵- سندرم لی (Leigh Syndrome)**

جهش در ژنوم میتوکندری و هم‌چنین ۳۰ ژن در ژنوم هسته‌ای از جمله ژن SURF1 و چند فاکتور ساخت سیتوکروم C از جمله دلایلِ مطرح در ایجاد بیماری لی هستند. احتمالاً اختلال در فسفریلاسیون اکسیداتیو که طی آن سلول‌های بدن به ساخت منبع اصلی انرژی خود یعنی آدنوزین تری‌فسفات می‌پردازند، به دلیلِ جهش در ژنوم میتوکندریایی یا ژن‌هایی در ژنوم هسته‌ای است. جهش ژن‌های ژنوم هسته، نقش مهم‌تری دارد، اما گاهی نمی‌توان، نوع جهش ژنی را در افراد مبتلا، به‌دقت مشخص کرد. در بیماری لی، از ۵ کمپلکس پروتئینی دخیل در فسفریلاسیون اکسیداتیو، ۴ پروتئین دچار اختلال می‌شود که یا به دلیل اشکالات ساختاری پروتئین است یا اشتباه در ترکیب‌بندی این کمپلکس‌های پروتئینی است. به هر تقدیر، دلایل ژنتیکی بیماری هرچه که باشد، پروتئین‌های دخیل در فسفریلاسیون اکسیداتیو نمی‌توانند نقش کلیدی خود را ایفا کنند و به ویژه سلول‌های حیاتی در ساقه مغز و عقده‌های قاعده‌ای مغز تحت تأثیر این واقعه قرار می‌گیرند. این تغییرات سبب می‌شود تا سلول‌ها، دچار کاهش مزمن انرژی شده و در نهایت از بین بروند و بدین ترتیب، دستگاه عصبی مرکزی و عملکرد حرکتی آن دچار اختلال می‌شود. قلب و عضلات بدن نیز که عموماً نیازمند مقادیر زیاد انرژی هستند، دچار مرگ سلولی تدریجی می‌شوند [۵۵].

**۱-۳-۵- جهش‌های ژنوم میتوکندری**

۲۰ تا ۲۵٪ موارد بیماری را شامل می‌شود. اطلاعات ژنتیکی ژنوم میتوکندری، در ساخت چندین آنزیم کلیدی در تولید ATP نقش دارد. شایع‌ترین نوع جهش ژنی در بیماری لی مرتبط با میتوکندری‌ها، «جهش نقطه‌ای» در نوکلئوتید ۸۹۹۳ در ژن MT-ATP6 است. سایر موارد، شامل جهش در ژن‌های MTND2، MTND3، MTND5 و MTND6 است. ژنوم میتوکندری، همواره از مادر به ارث می‌رسد (چه در فرزند مذکر و چه مؤنث) و نوعی وراثت غیرمندلی است و هرگز از پدر به ارث نمی‌رسد [۵۷].

**۲-۳-۵- جهش ژنوم هسته‌ای**

۷۵ تا ۸۰٪ موارد بیماری را شامل می‌شود. ژنوم هسته‌ای، بخش اعظمِ ژنوم جانداران را تشکیل می‌دهد و اگر سندرم لی به دلیل جهش در این ژن‌ها باشد، توارث آن به صورت «اتوزومال مغلوب» بروز می‌کند. این جهش، کمپلکس چهارم فسفریلاسیون اکسیداتیو و سیتوکروم اکسیداز سی (COX) را مختل می‌کند و شایع‌ترین نوع آن، جهش در ژن «SURF1» است که در بازوی بلند کروموزوم ۹ قرار گرفته است. جهش‌های ژنی در SURF1 زیرگروه‌های متفاوتی دارد و در برخی از آن‌ها، علائم بیماری در سنین بالاتری خود را نشان می‌دهند و روند بیماری در افراد مبتلا، بسیار متغیر است. نوع دیگری از جهش ژنی که در بیماری لی رخ می‌دهد، جهشی است که عملکرد پروتئین «پیرووات د هیدروژناز» را مختل می‌کند که یکی از آنزیم‌های مهم راه گلیکولیز است. سایر انواع جهش ژن‌های هسته‌ای در بیماری لی در این مکان‌ها رخ می‌دهند شامل:

- کروموزوم ۲: ژن‌های BCS1L و NDUFA10

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]

- کروموزوم ۵: ژن‌های SDHA، NDUFS4، NDUFAF2 و NDUFA2
- کروموزوم ۸: ژن NDUFAF6
- کروموزوم ۱۰: ژن COX15
- کروموزوم ۱۱: ژن‌های NDUFS3، NDUFS8 و FOXRED1
- کروموزوم ۱۲: ژن‌های NDUFA9 و NDUFA12
- کروموزوم ۱۹: ژن NDUFS7

بسیاری از این ژن‌ها، کمپلکس اول فسفریلاسیون اکسیداتیو را تحت کنترل دارند [۵۷].

**۴-۵- سندرم ملاس (MELAS Syndrome)**

سندرم ملاس (MELAS Syndrome) نام یک بیماری میتوکندریال است که مشتمل آنسفالوپاتی اسیدوز لاکتیک و «حملات سکته‌مانند» است. این بیماری نخستین بار در سال ۱۹۸۴ میلادی به شکل کنونی توصیف شد و از آن‌جایی که به دلیل نقص در ژنوم میتوکندری‌ها است، صرفاً از مادر به ارث می‌رسد. این بیماری در هر دو جنس مذکر و مؤنث دیده می‌شود و بخش‌های مختلفی از بدن را درگیر می‌کند. در بسیاری از موارد رشد کودک و تکامل طبیعی خود را دارد که ناگهان علائم بیماری آغاز می‌شود. علائم اولیه شامل ضعف عضلانی و درد، سردردهای راجعه، بی‌اشتهایی، استفراغ و تشنج است. بیش‌تر بیماران قبل از ۴۰ سالگی دچار حملاتی شبیه سکته مغزی می‌شوند. علائم سکته مغزی در آغاز، موقتی است و بهبود می‌یابند، اما با تکرار حملات سکته، احتمال آسیب دائمی به مغز وجود دارد که شامل کوری، اختلالات حرکتی و فراموشی است. در اغلب این بیماران، تجمع اسید لاکتیک وجود دارد که منجر به «اسیدوز لاکتیک» شده و علائمی چون استفراغ، شکم‌درد، خستگی شدید، ضعف عضلانی، بی‌اختیاری مدفوع و تنگی‌نفس را در پی دارد. برخی علائم دیگر که شیوع کم‌تری دارد، شامل میوکلونوس (اسپاسم عضلانی)، عدم هماهنگی عضلانی، آتاکسی، کاهش شنوایی، مشکلات قلبی و کلیوی، دیابت، صرع و عدم توازن هورمونی است.

ژن‌های جهش‌یافته در سندرم ملاس عبارتند از:

- NADH دهیدروژناز: MT-ND1 و MT-ND5 که در تبدیل اکسیژن به قندهای ساده و انرژی دخیلند.
- RNA حامل: MT-TH، MT-TL1 و MT-TV جهش در MT-TL1.

مسئول ۸۰٪ موارد بیماری است. این بیماری پیش‌رونده است و درمان شناخته‌شده‌ای ندارد و تنها می‌توان علائم بیماری را بهبود بخشید. برخی درمان‌های کمک‌کننده عبارتند از تجویز کوآنزیم Q ۱۰، ویتامین ب۳، ویتامین ب۲، ال-آرژنین و سوکسینات. است. شایع‌ترین جهش دخیل در این بیماری جهش نقطه‌ای A3243G در ژن tRNAleu است [۵۸].

**۵-۵- سندرم مرف (MERRF)**

سندرم مرف با علائم زیر بروز می کند:

- صرع پیش‌رونده میوکلونیک
- فیبرهای قرمز ناصاف که در واقع میتوکندری‌های معیوبی هستند که در زیر سارکولم فیبرهای ماهیچه‌ای تجمع می‌یابند و با رنگ‌آمیزی «گوموری تریکروم»، به رنگ قرمز در می‌آیند.
- کوتاهی قد
- ناشنوایی
- اسیدوز لاکتیک
- عدم توانایی در انجام فعالیت‌های بدنی
- ضعف در دید شب

این بیماری در ۸۰٪ موارد، به دلیل جهش نقطه‌ای در جایگاه ۸۳۴۴ ژنوم میتوکندریایی است که همیشه از مادر به ارث می‌رسد. این جهش موجب گسیختگی ژن سازنده tRNA-Lys شده و ساخت پروتئین‌های ضروری جهت فسفریلاسیون اکسیداتیو را مختل می‌کند [۷۰-۶۲].

برخی از ژن‌های درگیر در این بیماری عبارتند از:

الف- MT-TK

ب- MT-TL1

پ- MT-TH

ت- MT-TS1

ث- MT-TS2

ج- MT-TF

شایع‌ترین موتاسیون دخیل در بیماری جهش نقطه‌ای A8344G در ژن tRNAIeu است.

جهش‌های دخیل در بیماری عبارتند از A1555G و A7445G در ژن sRNA12 که در حالت هموپلاسمیک ایجاد بیماری می‌نمایند [۷۱،۷۲].

**۶-۵- افتالموپلاژی خارجی مزمن پیش‌رونده (CPEO)**
(Chronic Progressive External Ophthalmoplegia)

علائم بیماری عبارتند از آتروفی پیش‌رونده عضلات خارج چشمی و پتوز است. جهش‌های دخیل در این بیماری عبارتند از جهش شایع بیماری ملاس و حذف‌های بزرگ شبیه سندرم کرنس – سه یر رخ می‌دهد.

ژنوم میتوکندری که از مادر منتقل می‌شود، پروتئین‌هایی را رمزگذاری می‌کند که برای زنجیره تنفسی مورد نیاز و برای تولید آدنوزین تری‌فسفات (ATP) حیاتی هستند. حذف یا جهش در بخش‌های ژنوم میتوکندری منجر به عملکرد معیوب فسفوریلاسیون اکسیداتیو می‌شود. ممکن است در بافت‌های

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]

بسیار اکسیداتیو مانند ماهیچه‌های اسکلتی و بافت قلب آشکار شود. با این حال، عضلات خارج چشمی حاوی حجمی از میتوکندری هستند که چندین برابر بیش‌تر از هر گروه عضلانی دیگری است. به این ترتیب، این منجر به علائم چشمی ترجیحی افتالموپلاژی خارجی مزمن پیش‌رونده می‌شود. چندین ناهنجاری ژنوم میتوکندری وجود دارد که باعث افتالموپلاژی خارجی مزمن پیش‌رونده می‌شود. یک جهش در یک ناحیه حفاظت شده از tRNA میتوکندری در نوکلئوتید ۳۲۴۳ قرار دارد که در آن یک انتقال نوکلئوتید A به G وجود دارد. این جهش با هر دو افتالموپلاژی خارجی مزمن پیش‌رونده و آنسفالومیوپاتی میتوکندری، اسیدوز لاکتیک و اپیزودهای مشابه سکته مرتبط است. یک حذف رایج که در یک سوم بیماران افتالموپلاژی خارجی مزمن پیش‌رونده یافت می‌شود، یک قطعه ۴۹۷۷ جفت باز است که بین تکرار ۱۳ جفت باز یافت می‌شود. ژنوم میتوکندری که تحت تأثیر قرار می‌گیرد ممکن است یک حذف یک یا چند نقطه‌ای همراه با حذف ژنوم هسته‌ای باشد. یک مطالعه نشان داده شده که حذف ژنوم میتوکندریایی که در بیماران افتالموپلاژی خارجی مزمن پیش‌رونده دیده می‌شود، دارای حذف ژنوم هسته‌ای ژن Twinkle است که پروتئین میتوکندری خاصی را کد می‌کند.

این‌که آیا یک بافت تحت تأثیر قرار گرفته است یا نه به میزان نیازهای اکسیداتیو در رابطه با میزان حذف ژنوم میتوکندری مرتبط است. در بیش‌تر موارد، افتالموپلاژی خارجی مزمن پیش‌رونده به دلیل حذف یا تکثیر پراکنده در ژنوم میتوکندری رخ می‌دهد. با این حال، انتقال از مادر تنها با نتایج کمی ظاهر می‌شود. افتالموپلاژی خارجی مزمن پیش‌رونده به دلیل حذف یا تکثیر پراکنده در ژنوم میتوکندری رخ می‌دهد. هم توارث اتوزومال غالب و هم توارث اتوزومال مغلوب ممکن است رخ دهد، وراثت اتوزومال مغلوب شدیدتر است. اشکال غالب و مغلوب افتالموپلاژی خارجی مزمن پیش‌رونده می‌تواند ناشی از جهش‌های ژنتیکی در ژن ANT1، POLG، POLG2 و PEO1 باشد [۷۳-۷۷].

**۷-۵- سندرم پیرسون (Pearson Syndrome)**

سندرم پیرسون یکی از نقائص میتوکندریایی است که موجب کم‌خونی سیدروبلاستیک و اختلالات برون‌ریزی لوزالمعده می‌شود. سایر نشانه‌های بالینی شامل اختلال رشد کودک، فیبروز لوزالمعده‌ای، دیابت نوع یک، اختلالات عضلانی-عصبی و مرگ زودرس (در دوران شیرخوارگی) است. عده اندکی از بیماران تا زمان بلوغ زنده می‌ماند که آن‌ها هم دچار علائم «سندرم کرنس-سه‌یر» می‌شوند. علت این بیماری بسیار نادر، حذف ژنی در ژنوم میتوکندریایی است و تاکنون، کم‌تر از ۱۰۰ مورد از آن در سرتاسر جهان گزارش شده است. این بیماری نخستین بار توسط متخصص خون و سرطان کودکان «دکتر هاوارد پیرسون» در سال ۱۹۷۹ میلادی توصیف شد و علت ژنتیکی آن یک دهه بعد کشف شد [۷۸،۷۹].

**۸-۵- سندرم کرنس-سه‌یر (Kearns-Sayre Syndrome)**

سندرم کرنس- سه‌یر در اثر پدیده حذف ژنی در ژنوم میتوکندریایی رخ می‌دهد. ژنوم میتوکندریایی انحصاراً از مادر به ارث می‌رسد. این DNA ۳۷ ژن دارد و به صورت یک کروموزوم حلقوی با ۱۶/۵۶۹ جفت باز در میتوکندری قرار گرفته است. از این تعداد ژن، ۱۳ تای آن‌ها مسئول ساخت پروتئین‌های زنجیره انتقال الکترون، ۲۲ تایشان در ساخت RNA حامل و ۲ عدد هم در ساخت RNA ریبوزومی شرکت دارند. آن ۱۳ ژنی که پروتئین‌های زنجیره انتقال الکترون را کد می‌کنند، در فسفرگیری اکسایشی دخیل هستند. هر گونه جهش در این ۱۳ ژن، سبب می‌شود که چرخه تولید انرژی در میتوکندری مختل شود و بیش‌ترین اثر آن هم در سلول‌هایی مشاهده می‌شود که شدیداً وابسته به «متابولیسم بی‌هوازی» در ارگان‌های هم‌چون مغز، ماهیچه‌های اسکلتی، ماهیچه‌های قلبی، اندامک‌های حسی و کلیه دیده می‌شود. درک این موضوع در شناخت علائم بیماری‌های میتوکندریال مهم است. به‌جز محل و شدت جهش ژنی، عوامل دیگری هم در بروز علائم این‌گونه بیماری‌ها دخیل هستند. میتوکندری‌ها در جریان چرخه سلولی، چه در دوران جنینی و چه در سال‌های آتی، در حال تولید و بازسازی هستند. اما از آن‌جایی که جهش‌های ژنتیکی غالباً در دوران جنینی رخ می‌دهند، فقط سلول‌هایی دارای میتوکندری معیوب خواهند بود که در دوران جنینی، دچار جهش شده باشند و بقیه سلول‌ها، میتوکندری سالم خواهند داشت. در نتیجه، گسترش میتوکندری‌های معیوب در بدن و بافت‌های مختل آن، درست نخواهد بود. به این پدیده هتروپلاسمی (ناهمگونی) می‌گویند که یک ویژگی مهم بیماری‌های میتوکندریایی محسوب می‌شود. این‌که کدام عضو بدن، چه میزان میتوکندری معیوب دارد، بسته به این دارد که جهش ژنی در چه زمانی از حیات و در کدام بافت بدن رخ داده است، به همین دلیل است که دو فرد مبتلایی که عیناً یک جهش ژنی دارند، ممکن است علائم و نشانه‌های بسیار متفاوتی از هم داشته باشند. در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۲ میلادی توسط دکتر فیشل، دکتر قدسیان و همکاران انجام شد، دو بیمار گزارش شد که دقیقاً حذف ژنی مشابهی در ۴/۹۷۷ bp داشتند، اما علائم‌شان به‌کلی با یک‌دیگر متفاوت بود. یکی از آن‌ها علائم کلاسیک سندرم



[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]

کرنس- سه‌یر را داشت و دیگری علائمی کاملاً متفاوت داشت که امروزه به نام سندرم پیرسون شناخته می‌شود. آن‌چه که موضوع را پیچیده‌تر می‌کند آن است که سندرم پیرسون در برخی موارد و با گذشت زمان، تبدل به سندرم کرنس- سه‌یر می‌شود. پژوهش‌های سال‌های اخیر نشان داده است که پدیده دوپلیکاسیون ژنوم میتوکندریایی هم نقش مهمی در علائم ظاهری بیمار دارد. این پدیده در سندرم کرنس- سه‌یر و سندرم پیرسون دیده می‌شود اما در «افتالموپلاژی خارجی مزمن پیش‌رونده» وجود ندارد. اندازه حذف ژنی در سندرم کرنس- سه‌یر متغیر و در حدود ۱/۳ تا ۸ kb است. محل آن هم در ژنوم میتوکندیال متفاوت است. شایع‌ترین نوع حذف ژنی ۴/۹ kb است که از محل استقرار ۸۴۶۹ تا به محل ۱۳۱۴۷ رخ می‌دهد و در ۳/۱ بیماران کرنس- سه‌یر دیده می‌شود [۴۶].

**۹-۵- بیماری پارکینسون (Parkinson's Disease)**

تحقیقات نشان داده است که پارکینسون، حاصل تعاملی پیچیده میان عوامل ژنتیک و عوامل محیطی است. حدود ۱۵٪ افراد مبتلا به پارکینسون، خویشاوند درجه اول مبتلا به پارکینسون هستند و ۵ تا ۱۰٪ افراد مبتلا به پارکینسون بیماری‌هایی دارند که به خاطر جهش در یکی از چند ژن مشخص ایجاد می‌شوند. داشتن یکی از این جهش‌های ژنتیکی ممکن است به‌تنهایی منجر به بیماری نشود و عوامل ریسک‌زای دیگر بر شانس ابتلای فرد به پارکینسون، سن بروز بیماری، شدت و پیشرفت آن موثرند. تا کنون، جهش ژنتیکی در حداقل ۱۱ ژن به‌صورت اتوزوم غالب و ۹ ژن به‌صورت اتوزوم مغلوب شناخته شده که در ایجاد پارکینسون موثرند. ژن‌های غالب اتوزومال شامل *SNCA*، *PARK3*، *UCHL1*، *LRRK2*، *GIGYF2*، *HTRA2*، *EIF4G1*، *TMEM230*، *CHCHD2*، *RIC3* و *VPS35* هستند. ژن‌های مغلوب اتوزومال عبارتند از *PRKN*، *PINK1*، *PARK7*، *ATP13A2*، *PLA2G6*، *FBXO7*، *DNAJC6*، *SYNJ1* و *VPS13C* . که برخی ژن‌ها مربوط به ژن‌های جنسی هستند یا الگوهای وراثتی ناشناخته دارند از جمله PARK10، PARK12 و PARK16 حذف ژن ۲۲ q11 نیز با بیماری پارکینسون مرتبط است. شکلی از اتوزوم غالب را با جهش‌های ژن LRP10 همراه دانسته‌اند. حدود ۵٪ مبتلایان پارکینسون، دچار جهش در ژن GBA1 هستند. این جهش در افراد عادی کم‌تر از ۱٪ است. در صورت وجود این جهش، ریسک ابتلا به پارکینسون ۲۰ تا ۳۰ برابر است. پارکینسون مرتبط با این جهش، همان مشخصات بالینی شناخته‌شده را دارد اما در سن پایین‌تر بروز می‌کند و افت شناختی و حرکتی سریع‌تری را رقم می‌زند. این ژن، تولیدکننده آنزیم گلوکوسربروزیداز است. سطح پایین این آنزیم منجر به بروز بیماری گوشه که یکی از بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومال می‌شود. جهش ژن SNCA نیز در ابتلا به پارکینسون مهم است زیرا پروتئین مرتبط با آن یعنی آلفا-سینوکلئین، ماده اصلی تشکیل‌دهنده جسم لویی است که در مغز مبتلایان پارکینسون جمع می‌شود. جهش در برخی ژن‌ها از جمله SNCA، LRRK2 و GBA جزو عوامل ریسک‌زا در ایجاد پارکینسون انفرادی (یعنی غیرخانوادگی) شناخته شده است. جهش در ژن LRRK2، شایع‌ترین دلیل شناخته‌شده در ابتلا به پارکینسون خانوادگی و انفرادی است، ٪۵ در افراد دارای تاریخچه خانوادگی پارکینسون، و ٪۳ در موارد انفرادی دیده می‌شود. جهش در ژن GBA بزرگ‌ترین ریسک ژنتیک در ابتلا به پارکینسون است. چندین ژن مربوط به بیماری پارکینسون، در عملکرد لیزوزوم‌ها (اندامک‌هایی که محصولات زائد سلولی را هضم می‌کنند) نقش دارند. برخی موارد پارکینسون ممکن است به دلیل بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومال که توانایی سلول برای شکستن آلفا-سینوکلئین را کاهش می‌دهد، ایجاد شوند [۶۵-۵۹].

**۱۰-۵- دیابت میلتوس نوع۲**

بررسی‌های میکرواری کاهش بیان ژن‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو را در عضلات اسکلتی بیماران با دیابت قندی نوع ۲ نشان می‌دهد [۶۳]. (چند جهش مختلف در ژنوم میتوکندری با دیابت مرتبط می‌باشند که اغلب با خصوصیات دیگری مثل ناشنوایی همراهند. شواهدی از اختلال عملکرد میتوکندری در دیابت نوع ۲ تیپیک وجود دارد [۶۶] اما هیچ‌یک از واریانت‌های ژنوم میتوکندری به‌طور عمده با نوع شایع دیابت نوع ۲ همراه نبوده است.

**۱۱-۵- فرآیند پیری**

به نظر می‌آید میتوکندری‌ها در فرآیند پیری شرکت داشته باشند. داخل کردن یک نقص در عملکرد Proof Reading - در ژن POLG به‌صورت هموزیگوت باعث تجمع جهش‌های نقطه‌ای و حذف‌ها در ژنوم میتوکندری شده و ایجاد فنوتیپی شامل کوتاه شدن طول عمر، کاهش وزن، استئوپروز، کاهش چربی زیر پوستی، آلوپسی، کاهش باروری و هایپرتروفی قلبی می‌شود. این نتایج این مسئله را که تجمع جهش‌های ژنوم میتوکندری باعث پیری شده مستقیماً در فرآیند پیری نقش دارند. 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

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]

رادیکالی‌های آزاد و نیز ارتباط آن با پیری بیش‌تر تاکید می‌گردد [۶۷،۶۸].

در دهه‌های گذشته، نظریه رادیکال‌های آزاد میتوکندری در پیری (MFRTA) محبوب‌ترین نظریه‌ای بوده که سعی در توضیح روند پیری دارد. این تئوری اکسیژن فعال میتوکندری را به عنوان عامل اصلی پیری نشان می‌دهد. با توجه به نسخه اصلی (Mitochondrial Free Radical Theory of Ageing ((MFRTA)، بافت‌های پیر میتوکندری‌ها را با سرعت بالا تولید می‌کنند. آسیب ناشی از اکسیژن فعال به میتوکندری، از جمله آسیب ژنوم میتوکندری، و به سلول منجر به اختلال عملکرد بافت و اندام و ارگانیسم می‌شود. تحقیقات جدیدتر عناصر جدیدی را به این نظریه اضافه کرد. نقش مضر اکسیژن فعال تأیید شد و اهمیت آن‌ها در تخصیص مولکول‌ها شواهد جدیدی پیدا کرد. علاوه بر این، ژنوم میتوکندری نه تنها به‌عنوان یک هدف اکسیژن فعال، بلکه به‌عنوان تقاطع عوامل مختلفی که پیری را تعدیل می‌کنند، توجه را به خود جلب می‌کند. نظریه‌های دیگر پیری به عوامل دیگری برای توضیح ارگانیسم با افزایش سن اشاره می‌کنند. به عنوان مثال، عدم تنظیم سیگنال‌دهی هورمونی می‌تواند به طور قابل توجهی بر طول عمر تأثیر بگذارد. این مورد سیگنالینگ فاکتور رشد انسولین و شبه انسولین (IGF1) است که اختلالات آن، به ویژه در حیوانات، با افزایش طول عمر و حفظ بهبود فعالیت میتوکندری و میزان متابولیک مرتبط است. تئوری‌های دیگر به کاهش سیستم ایمنی وابسته به سن، با افزایش متعاقب بیماری‌ها، یا تجمع پروتئین‌های متقاطع، که منجر به آسیب سلولی و بافتی می‌شود، اشاره می‌کنند. اگرچه MFRTA به خودی خود می‌تواند بیش‌تر موارد را توضیح دهد. پدیده‌های مرتبط با افزایش سن، وجود بسیاری از عوامل دیگر که احتمالاً عامل زوال ارگانیسم هستند، تأکید می‌کنند که پیری یک پدیده پیچیده و چندوجهی است [۷۵-۶۹].

به نظر می‌رسد مقدار کل جهش ژنوم میتوکندری نیز در بافت‌های مختلف متفاوت است، ماهیچه‌های اسکلتی و قلبی، کبد و کلیه که بیش‌تر تحت تاثیر جهش‌های ژنوم میتوکندری سوماتیک در مقایسه با سایر اندام‌ها، مانند پوست و ریه‌ها هستند. مغز و قلب موش‌ها به طور قابل توجهی جهش‌های نقطه‌ای را در ژنوم میتوکندری افراد مسن نسبت به موش‌های جوان، اما با سرعت‌های متفاوت، بروز می‌کنند. به نظر می‌رسد مغز تحت تأثیر مقدار بیش‌تری از جهش‌ها، به ویژه در مراحل نسبتاً جوان (کم‌تر از ۲۴ ماه) قرار می‌گیرند. از سوی دیگر، آزمایش‌های توالی‌یابی نشان داد که کبد موش جهش‌های ژنوم میتوکندری را در دو سال اول زندگی بروز نمی‌کند [۶۸].

**۱۲-۵- سرطان (Cancer)**

متابولیسم تومورهای جامد با تولید بالای لاکتات در حین رشد در اکسیژن (گلیکولیز هوازی) همراه هستند که نشان می‌دهد تومورها ممکن است نقص در عملکرد میتوکندری داشته باشند. میتوکندری‌ها انرژی سلولی را با فسفوریلاسیون اکسیداتیو تولید می‌کنند، گونه‌های اکسیژن فعال را به عنوان یک محصول جانبی تولید می‌کنند و آپوپتوز را از طریق منافذ انتقال نفوذپذیری میتوکندری (mtPTP) تنظیم می‌کنند. میتوکندری‌ها از هر دو ژنوم هسته‌ای و میتوکندری تشکیل شده‌اند [۷۹-۷۴]. ۳۷ ژن در ژنوم میتوکندری ژن ضروری فسفریلاسیون اکسیداتیو را کد می‌کنند، هزاران نسخه در هر سلول وجود دارد و میزان جهش بسیار بالایی دارد. در انسان، جهش‌های شدید ژنوم میتوکندریایی منجر به بیماری چند سیستمی می‌شود، در حالی که به نظر می‌رسد برخی پلی‌مورفیسم‌های عملکردی خاص جمعیت به انسان اجازه داده‌اند تا با محیط‌های جدید سازگار شوند. جهش در ژن‌های میتوکندری کدگذاری شده با ژنوم هسته‌ای برای فومارات هیدراتاز و سوکسینات دهیدروژناز با لیومیوم‌ها و پاراگانگلیوماهای رحم مرتبط است و سلول‌های سرطانی نشان داده‌اند که هگزوکیناز II را القاء می‌کنند که تولید آدنوزین تری فسفات (ATP) را برای تولید گلیکولیز فسفریلاسیون اکسیداتیو مهار می‌کنند. جهش‌های ژنوم میتوکندری در نوکلئوتیدهای ۱۰۳۹۸ و ۱۶۱۸۹ با سرطان سینه و سرطان آندومتر مرتبط است. جهش‌های سوماتیک ژنوم میتوکندری تومور از جهش‌های درج-حذف شدید و جهش‌های خاتمه زنجیره تا جهش‌های نادرست خفیف متغیر است. با کمال تعجب، از ۱۹۰ جهش ژنوم میتوکندری سوماتیکی خاص تومور گزارش شده، ۷۲٪ نیز انواع توالی ژنوم میتوکندری هستند که در جمعیت عمومی یافت می‌شوند. این جهش‌ها شامل ۵۲٪ جهش‌های نادرست RNA پیامبرسوماتیک تومور، ۸۳٪ جهش‌های RNA حامل، ۳۸٪ جهش‌های rRNA، و ۸۵٪ جهش‌های ناحیه کنترل است. برخی از ارتباطات ممکن است منعکس‌کننده خطاهای توالی ژنوم میتوکندری باشند، اما تجزیه و تحلیل چندین جهش نادرست جسمی خاص تومور با همتایان جمعیتی مشروع به نظر می‌رسد. بنابراین، جهش‌های ژنوم میتوکندری در تومورها ممکن است به دو دسته اصلی تقسیم شوند:

۱) جهش‌های شدیدی که فسفریلاسیون اکسیداتیو را مهار می‌کنند، تولید اکسیژن فعال را افزایش می‌دهند و تکثیر سلول‌های تومور را افزایش می‌دهند.

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]

۲) جهش‌های خفیف‌تر که ممکن است به تومورها اجازه دهند تا با محیط‌های جدید سازگار شوند. اولی ممکن است در طول اکسیژن‌رسانی بعدی تومور از بین برود در حالی که دومی ممکن است ثابت شود. از این‌رو، به نظر می‌رسد اختلال عملکرد میتوکندری عاملی در علت‌شناسی سرطان باشد، بینشی که ممکن است رویکردهای جدیدی را برای تشخیص و درمان پیشنهاد کند [۶۹].

## بحث و نتیجه‌گیری

مطالعات نشان داده که ژنوم میتوکندری پدری، طی لقاح از طریق اسپرم وارد تخمک می‌شود. این ژنوم طی فرآیندی از بین رفته و جنین تنها واجد ژنوم میتوکندری مادری می‌شود، لذا توارث ژنوم میتوکندری منحصراً مادری است. گفتنی است به جز لبر که اغلب در مردها دیده می‌شود تمام اختلالات ایجاد شده توسط جهش‌های ژنوم میتوکندری هر دو جنس را به میزان مساوی مبتلا می‌سازند. از طرفی درصد ژنوم میتوکندری جهش‌یافته در فرزندان مادری با هتروپلاسمی دیده می‌شوند که تا حدی ناشی از بخشی از ژنوم میتوکندری در طی اووژنز می‌باشد. از این‌رو مادر بدون علامت با نسبت پایین مولکول‌های جهش‌یافته ژنوم میتوکندری صاحب فرزندی بیمار با نسبت بالای ژنوم میتوکندری جهش‌یافته هستند. حذف‌های ژنوم میتوکندری که با بیماری همراهند عموماً منشاء سوماتیک داشته و حذف در ژنوم میتوکندری موجب از بین رفتن نورون‌های دپامیرژیک در توده سیاه شده، از این‌رو احتمال می‌رود که فرم غالب بیماری‌ها ممکن است ناشی از تجمع بیش از حد مولکول‌های ژنوم میتوکندری واجد حذف در توده سیاه و در نتیجه تخریب شدیدتر فسفریلاسیون اکسیداتیو باشد. جهش در میتوکندری در سندرم‌های ملاس، مرف، نارپ و بیماری لی نیز دیده می‌شود. همچنین سندرم‌های اولیگوسمپتوماتیک، دیابت ملیتوس، کاردیومیوپاتی، میوگلوبولینوریا و ناشنوایی حسی- عصبی هم می‌توانند ناشی از جهش‌های نقطه‌ای باشد. شواهد نشان می‌دهد زمینه ژنتیکی فرد روی بیان جهش‌های ژنوم میتوکندری تاثیر داشته و ژن‌های هسته‌ای می‌توانند فنوتیپ بیماری‌های ژنوم میتوکندری را تعدیل نمایند. ایجاد ارتباط میان ژنوتیپ و فنوتیپ در بیماری‌های میتوکندریایی همواره سخت و پیچیده بوده، به طوری‌که یک ژنوم میتوکندری جهش‌یافته خاص می‌تواند در یک فرد با دیابت و ناشنوایی و در فرد دیگر با آنسفالوپاتی و تشنج همراه باشد. از آن‌جا که ژنوم میتوکندری از مادر برای زنجیره تنفسی و برای تولید آدنوزین تری فسفات حیاتی هستند از این‌رو حذف یا جهش در بخش‌های ژنوم میتوکندری منجر به عملکرد معیوب فسفوریلاسیون اکسیداتیو می‌شود. نظریه رادیکال‌های آزاد در میتوکندری در پیری سعی در توضیح روند پیری داشته از این‌رو مقدار کل جهش ژنوم میتوکندری در بافت‌های مختلف اعم از ماهیچه‌های اسکلتی و قلبی، کبد و کلیه بیش‌تر تحت تاثیر جهش‌های ژنوم میتوکندری سوماتیک، در مقایسه با سایر اندام‌ها، مانند پوست و ریه‌ها هستند. هم‌چنین مطالعات نشان می‌دهد که تومورهای جامد با تولید بالای لاکتات در حین گلیکولیز هوازی گویای نقص در عملکرد میتوکندری همراه هستند. در آپوپتوز نیز میتوکندری‌ها از طریق گونه‌های اکسیژن فعال در نفوذپذیری میتوکندری مؤثر هستند. از این‌رو جهش در ژنوم میتوکندریایی صرف نظر از جهش‌های میتوکندری در اختلالات ذکر شده دیده می‌شود.

## تشکر و قدردانی

بدینوسیله از حمایت های علمی و عملی گروه مهندسی بافت و علوم سلولی کاربردی دانشگاه علوم پزشکی سمنان و همچنین مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه که ما را در انجام این تحقیق یاری کردند، صمیمانه تشکر می نمایم.

## مشارکت و نقش نویسندگان

ایده اولیه مقاله مربوط به خانم دکتر اکرم علیزاده و خانم راحله ناصریان مقدم بود. خانم سمیرا سیستانی، خانم رقیه حسینی‌کیا و آقای سجاد عوبری از نویسندگان این مقاله در جمع‌بندی و ترجمه مقالات مربوطه نقش داشتند. ویرایش، گردآوری و نگارش مقاله به عهده آقای فرهاد کیان‌آرا بود. گفتنی است که مقاله مربوطه توسط تمامی نویسندگان ویرایش شده است.

## منابع

[1] Pepling ME, Spradling AC. Female mouse germ cells form synchronously dividing cysts. Development 1998; 125: 3323-3328.
https://doi.org/10.1242/dev.125.17.3323
PMid:9693136

[2] Collado-Fernandez E, Picton HM, Re D. Metabolism throughout follicle and oocyte development in mammals. Int J Dev Biol 2012; 56: 799-808.
https://doi.org/10.1387/ijdb.120140ec
PMid:23417402

[3] Findlay JK, Hutt KJ, Hickey M, Anderson RA. How is the number of primordial follicles in the ovarian reserve established? Biol Reprod 2015; 1: 93-97.
https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.133652
PMid:26423124

[4] Wear HM, McPike MJ, Watanabe KH. From primordial germ cells to primordial follicles: A review and visual representation of early ovarian development in mice. J Ovarian Res 2016; 9: 1-11.

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]

[20] Dumollard R, Carroll J, Duchen MR, Campbell K, Swann K.Mitochondrial function and redox state in mammalian embryos. Semin Cell Dev Biol 2009; 20: 346-353.
https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2008.12.013
PMid:19530278
[21] Brinster RL, Harstad H. Energy metabolism in primordial germ cells of the mouse. Exp Cell Res 1977; 109: 111-117.
https://doi.org/10.1016/0014-4827(77)90050-7
PMid:908367
[22] Cinco R, Digman MA, Gratton E, Luderer U. Spatial characterization of bioenergetics and metabolism of primordial to Preovulatory follicles in whole ex vivo murine ovary. Biol Reprod 2016; 95: 129-129.
https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.142141
PMid:27683265 PMCid:PMC5315427
[23] Dumollard R, Campbell K, Halet G, Carroll J, Swann K. Regulation of cytosolic and mitochondrial ATP levels in mouse eggs and zygotes. Dev Biol 2008; 316: 431-440.
https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2008.02.004
PMid:18342302
[24] Dunning KR, Akison LK, Russell DL, Norman RJ, Robker RL. Increased Beta-oxidation and improved oocyte developmental competence in response to L-carnitine during ovarian in vitro follicle development in mice. Biol Reprod 2011; 85: 548-555.
https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.090415
PMid:21613630
[25] Dunning KR, Cashman K, Russell DL, Thompson JG, Norman RJ, Robker RL. Beta-oxidation is essential for mouse oocyte developmental competence and early embryo development. Biol Reprod 2010; 83: 909-918.
https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.084145
PMid:20686180
[26] Malott KF, Luderer U. Toxicant effects on mammalian oocyct mitochondria. Biol Reprod 2021; 104: 784-793.
https://doi.org/10.1093/biolre/ioab002
PMid:33412584 PMCid:PMC8023417
[27] Van Blerkom J. Mitochondrial function in the human oocyte and embryo and their role in developmental competence. Mitochondrion 2011; 11: 797-813.
https://doi.org/10.1016/j.mito.2010.09.012
PMid:20933103
[28] Wang LY, Wang DH, Zou XY, Xu CM. Mitochondrial functions on oocytes and preimplantation embryos. J Zhejiang Univ Sci B 2009; 10: 483-492.
https://doi.org/10.1631/jzus.B0820379
PMid:19585665 PMCid:PMC2704965
[29] Al-Zubaidi U, Liu J, Cinar O, Robker RL, Adhikari D, Carroll J. The spatio-temporal dynamics of mitochondrial membrane potential during oocyte maturation. Mol Hum Reprod 2019; 25: 695-705.
https://doi.org/10.1093/molehr/gaz055
PMid:31579926 PMCid:PMC6884418
[30] Cotterill M, Harris SE, Fernandez EC, Lu J, Huntriss JD, Campbell BK, Picton HM. The activity and copy number of mitochondrial DNA in ovine oocytes throughout oogenesis in vivo and during oocyte maturation in vitro. Mol Hum Reprod 2013; 19: 444-450.
https://doi.org/10.1093/molehr/gat013
PMid:23468533 PMCid:PMC3690804
[31] Roth Z. Symposium review: Reduction in oocyte developmental competence by stress is associated with alterations in mitochondrial function. J Dairy Sci 2018; 101: 3642-3654.
https://doi.org/10.3168/jds.2017-13389
PMid:29395145
[32] Hosseinikia R, Nikbakht MR, Moghadam AA, Tajehmiri A, Hosseinikia M, Oubari F, et al. Molecular and cellular interactions of allogenic and autologus mesenchymal stem cells with innate and acquired immunity and their role in regenerative medicine. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res 2017; 11: 63.
[33] Nachvak SM, Hosseinikia M, Abdollahzad H, Pasdar Y, Oubari F, Hosseinikia R, Shabanpur M. Pattern of kebab intake as a potential carcinogenic risk factor in adult of
https://doi.org/10.1186/s13048-016-0246-7
PMid:27329176 PMCid:PMC4915180
[5] Pepling ME. Follicular assembly: Mechanisms of action. Reproduction. 2012; 139: 143-149.
https://doi.org/10.1530/REP-11-0299
PMid:22065859
[6] Jamnongjit M, Hammes SR. Oocyte maturation: The coming of age of a germ cell. Semin Reprod Med 2005; 23: 234-241.
https://doi.org/10.1055/s-2005-872451
PMid:16059829 PMCid:PMC1482430
[7] Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human varies. Proc R Soc London Ser B, Biol Sci 1963; 158: 417-433.
https://doi.org/10.1098/rspb.1963.0055
PMid:14070052
[8] Karimi S, Alizadeh A, Tabibi N, Ghasemi S. Increase the efficiency of MKN45 cell line to CD44 editing by CRISPR-Cas9: a hypothesis about P53 suppression in Gene editing. J Appl Biotechnol Rep 2022; 9: 453-457. (Persian).
[9] Van Blerkom J. Mitochondria in human oogenesis and preimplantation embryogenesis: Engines of metabolism, ionic regulation and developmental competence. Reproduction 2004; 128: 269-280.
https://doi.org/10.1530/rep.1.00240
PMid:15333778
[10] Zhang X, Wu XQ, Lu S, Guo YL, Ma X. Deficit of mitochondria-derived ATP during oxidative stress impairs mouseMII oocyte spindles. Cell Res 2006; 841: 16-850.
https://doi.org/10.1038/sj.cr.7310095
PMid:16983401
[11] Arab S, Alizadeh A, Asgharzade S. Tumor-resident adenosine-producing mesenchymal stem cells as a potential target for cancer treatment. Clin Experiment Med 2021; 21: 205-213. (Persian).
https://doi.org/10.1007/s10238-020-00674-9
PMid:33484380
[12] Barzilai A, Yamamoto KI. DNA damage responses to oxidative stress. DNA Repair (Amst) 2004; 3: 1109-1115.
https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2004.03.002
PMid:15279799
[13] Shakeri R, Kheirollahi A, Davoodi J. Apaf-1: Regulation and function in cell death. Biochimie 2017; 135: 111-125.
https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.02.001
PMid:28192157
[14] Ghara AR, Ghadi FE, Hossaini SH, Alizadeh A, Mirmahmoudi R. Antioxidant and antidiabetic effect of capparis decidua edgew (Forssk.) extract on liver and pancreas of streptozotocin-induced diabetic rats. J Appl Biotechnol Rep 2021; 8: 76-82. (Persian).
[15] Ramalho-Santos J, Varum S, Amaral S, Mota PC, Sousa AP, Amaral A. Mitochondrial functionality in reproduction: From gonads and gametes to embryos and embryonic stem cells. Hum Reprod Update 2009; 15: 553-572.
https://doi.org/10.1093/humupd/dmp016
PMid:19414527
[16] Chiaratti MR, Garcia BM, Carvalho KF, Macabelli CH, da Silva Ribeiro FK, Zangirolamo AF, et al. Oocyte mitochondria: Role on fertility and disease transmission. Anim Reprod 2018; 15: 231-238.
https://doi.org/10.21451/1984-3143-AR2018-0069
PMid:34178146 PMCid:PMC8202466
[17] Ramalho-Santos J, Amaral S. Mitochondria and mammalian reproduction. Mol Cell Endocrinol 2013; 379: 74-84.
https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.06.005
PMid:23769709
[18] Bradley J, Swann K. Mitochondria and lipid metabolism in mammalian oocytes and early embryos. Int J Dev Biol 2019; 63: 93-103.
https://doi.org/10.1387/ijdb.180355ks
PMid:31058306
[19] Kidder GM, Mhawi AA. Gap junctions and ovarian folliculogenesis. Reproduction 2002; 123: 613-620.
https://doi.org/10.1530/rep.0.1230613
PMid:12006089

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]

ected off spring. Brain 1998; 121: 1889-1894. https://doi.org/10.1093/brain/121.10.1889 PMid:9798744

[48] Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. Nature 1988; 331: 717-719. https://doi.org/10.1038/331717a0 PMid:2830540

[49] Servidei S. Mitochondrial encephalomyopathies: gene mutation. Neuromuscul Disord 2004; 14: 107-116. https://doi.org/10.1016/S0960-8966(03)00240-2 PMid:14702949

[50] Majamaa K, Moilanen JS, Uimonen S, Remes AM, Salmela PI, Kärppä M, 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: 447-454. https://doi.org/10.1086/301959 PMid:9683591 PMCid:PMC1377301

[51] 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. https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.01172.x PMid:12100370

[52] McFarland R, Schaefer AM, Gardner JL, Lynn S, Hayes CM, Barron MJ, et al. Familial myopathy: new insights into the T14709C mitochondrial tRNA mutation. Ann Neurol 2004; 55: 478-484. https://doi.org/10.1002/ana.20004 PMid:15048886

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

[54] 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: 333-339. https://doi.org/10.1086/346066 PMid:12518276 PMCid:PMC379226

[55] Rak M, Tetaud E, Duvezin-Caubet S, Ezkurdia N, Bietenhader M, Rytka J, di Rago JP. "A yeast model of the neurogenic ataxia retinitis pigmentosa (NARP) T8993G mutation in the mitochondrial ATP synthase-6 gene". J Biol Chem 2007; 282: 34039-34047. https://doi.org/10.1074/jbc.M703053200 PMid:17855363

[56] Parfait B, de Lonlay P, von Kleist-Retzow JC, Cormier-Daire V, Chrétien D, Rötig A, et al. The neurogenic weakness, ataxia and retinitis pigmentosa (NARP) syndrome mtDNA mutation (T8993G) triggers muscle ATPase deficiency and hypocitrullinaemia. Eur J Pediatr1999; 158: 55-58. https://doi.org/10.1007/s004310051009 PMid:9950309

[57] "Leigh syndrome". Genetics Home Reference. National Institute of Health. 23 September 2013. Retrieved 16 October 2013.

[58] Tranchant C, Anheim M. Movement disorders in mitochondrial diseases. Revue Neurologique 2016. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.07.003 PMid:27476418

[59] Puschmann A. New genes causing hereditary parkinson's disease or parkinsonism. Curr Neurol Neuros Rep 2017; 17: 66. https://doi.org/10.1007/s11910-017-0780-8 PMid:28733970 PMCid:PMC5522513

[60] Quadri M, Mandemakers W, Grochowska MM, Masius R, Geut H, Fabrizio E, et al. LRP10 genetic variants in familial Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a genome-wide linkage and sequencing study. The Lancet Neurol 2018; 17: 597-608. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30179-0 PMid:29887161

[61] Chen Y, Cen Z, Zheng X, Pan Q, Chen X, Zhu L, et al. LRP10 in autosomal-dominant Parkinson's disease. Movement Disord 2019; 34: 912-916. https://doi.org/10.1002/mds.27693 PMid:30964957

Kermanshah , Iran: 2015. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res 2018; 12: 23. (Persian)

[34] Hosseinikia M, Oubari F, Hosseinkia R, Tabeshfar Z, Salehi MG, Mousavian Z, et al. Quercetin supplementation in non-alcoholic fatty liver disease A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Nutr Food Sci 2020; 50: 1279-1293. (Persian) https://doi.org/10.1108/NFS-10-2019-0321

[35] Pasdar Y, Oubari F, Nikougoftar Zarif M, Abbasi M, Pourmahmoudi A, Hosseinikia M. Effects of quercetin supplementation on hematological parameters in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Clin Nutr Res 2020; 9: 11-19. https://doi.org/10.7762/cnr.2020.9.1.11 PMid:32095444 PMCid:PMC7015726

[36] Abbasi E, Vafaei SA, Naseri N, Darini A, Azandaryani M, Kian Ara F, Mirzaei F. Protective effects of cerium oxide nanoparticles in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and carbon tetrachloride-induced liver damage in rats: Study on intestine and liver. Metabol Open 2021; 12: 100151. (Persian) https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100151 PMid:34870139 PMCid:PMC8626579

[37] Nikbakht MR, Nikougoftar Zarif M, Oubari F, Mansouri K, Hosseinikia R, Hosseinikia M, Tajeh miri A. Mesenchymal stem cells transplantation: immunobiology, therapeutic applications and challenges- review article. SJKU 2015; 20: 113-139. (Persian)

[38] Morvati S. Inheritance in mitochondrial genome and related diseases. Sci J Med Organiz Islamic Repub Iran 2010; 3: 314-325. (Persian)

[39] Schapira AH. Mitochondrial disease. Lancet 2006; 368: 70-82. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68970-8 PMid:16815381

[40] Taanman JW, Muddle JR, Muntau AC. Mitochondrial DNA depletion can be prevented by dGMP and dAMP supplementation in a resting culture of deoxyguanosine kinase-deficient fi broblasts. Hum Mol Genet 2003; 12: 1839-1845. https://doi.org/10.1093/hmg/ddg192 PMid:12874104

[41] 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; 38: 345-349. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2006.10.011 PMid:17350487

[42] Sutovsky P, Moreno RD, Ramalho-Santos J, Dominko T, Simerly C, Schatten G. Ubiquitin tag for sperm mitochondria. Nature 1999; 402: 371-372. https://doi.org/10.1038/46466 PMid:10586873

[43] 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. https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60495-6 PMid:14759284

[44] St John J, Sakkas D, Dimitriadi K, Barnes A, Maclin V, Ramey J, et al. Failure of elimination of paternal mitochondrial DNA in abnormal embryos. Lancet 2000; 355: 200. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)03842-8 PMid:10675122

[45] Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson and Thompson Genetics in Medicine. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007; 381-387. https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3080-5.50020-1

[46] Poulton J, Morten KJ, Weber K, Brown GK, Bindoff L. "Are duplications of mitochondrial DNA characteristic of Kearns-Sayre syndrome?". Hum Mol Genet 1994; 3: 947-951. https://doi.org/10.1093/hmg/3.6.947 PMid:7951243

[47] Chinnery PF, Howell N, Lightowlers RN, Turnbull DM. MELAS and MERRF. The relationship between maternal mutation load and the frequency of clinically aff

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]

detected in a family with MERRF/MELAS overlap syndrome. Biochem Biophys Res Commun 1995; 214: 86-93. https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.2260 PMid:7669057

[72] Mancuso M, Filosto M, Mootha VK, Rocchi A, Pistolesi S, Murri L, et al. A novel mitochondrial tRNAPhe mutation causes MERRF syndrome. Neurology 2004; 62: 2119-2121. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000127608.48406.F1 PMid:15184630

[73] Millar N, Newman N. Walsh & Hoyt's clinical neuro-ophthalmology, The Essentials (5th ed). 1999.

[74] Houshmand M, Panahi MS, Hosseini BN, Dorraj GH, Tabassi AR. Investigation on mtDNA deletions and twinkle gene mutation (G1423C) in Iranian patients with chronic progressive external opthalmoplagia. Neurol India 2006; 54: 182-185.

[75] Zeviani M, Di Donauto S. Mitochondrial disorders. Brain 2004; 127: 2153-2172. https://doi.org/10.1093/brain/awh344 https://doi.org/10.1093/brain/awh259 PMid:15358637

[76] Copeland WC. Inherited mitochondrial diseases of DNA replication. Ann Rev Medi 2008; 59: 131-146. https://doi.org/10.1146/annurev.med.59.053006.104646 PMid:17892433 PMCid:PMC2271032

[77] Van Goethem G, Dermaut B, Löfgren A, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. Nature Genetics 2001; 28: 211-212. https://doi.org/10.1038/90034 PMid:11431686

[78] Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, Naiman JL, Windmiller J, Lammi AT, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. J Pediatric 1979; 95: 976-984. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(79)80286-3 PMid:501502

[79] Rotig A, Colonna M, Bonnefont JP, Blanche S, Fischer A, Saudubray JM, Munnich A. Mitochondrial DNA deletion in Pearson's marrow/pancreas syndrome. Lancet 1989; 1: 902-903. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92897-3 PMid:2564980

[62] Stoker TB, Torsney KM, Barker RA. Pathological mechanisms and clinical aspects of GBA1 mutation-associated Parkinson's disease. In Stoker TB, Greenland JC (eds.). Parkinson's Disease: Pathogenesis and clinical aspects. Brisbane

[63] Davie CA. A review of Parkinson's disease. Br Med Bull 2008; 86: 109-127. https://doi.org/10.1093/bmb/ldn013 PMid:18398010

[64] Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet 2015; 386: 896-912. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3 PMid:25904081

[65] Stumvoll M, Gan-Or Z, Dion PA, Rouleau GA. Genetic perspective on the role of the autophagy-lysosome pathway in Parkinson disease. Autophagy 2015; 11: 1443-1457. https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1067364 PMid:26207393 PMCid:PMC4590678

[66] Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, Spelbrink JN, Rovio AT, Bruder CE, et al. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. Nature 2004; 429: 417-423. https://doi.org/10.1038/nature02517 PMid:15164064

[67] Schriner SE, Linford NJ, Martin GM, Treuting P, Ogburn CE, Emond M, et al. Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria. Science 2005; 308: 1909-1911 https://doi.org/10.1126/science.1106653 PMid:15879174

[68] Lauri A, Pompilio G, Capogrossi MC. Capogrossi. The mitochondrial genome in aging and senescence. Ageing Res Rev 2014; 18: 1-15. https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.07.001 PMid:25042573

[69] Brandon M, Baldi PA, Wallace DC. Mitochondrial mutations in cancer. Oncogene 2006; 25: 4647-4662. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209607 PMid:16892079

[70] Petros JA, Baumann AK, Ruiz-Pesini E, Amin MB, Sun CQ, Hall J, et al. mtDNA mutations increase tumorigenicity in prostatecancer. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 719-724. https://doi.org/10.1073/pnas.0408894102 PMid:15647368 PMCid:PMC545582

[71] Nakamura M, Nakano S, Goto Y, et al. A novel point mutation in the mitochondrial tRNA(Ser(UCN)) gene

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]

Koomesh -Volume 25, Issue 6 November and December 2023, 562-576

# Folliculogenesis, inheritance, and mitochondrial diseases: a review article

Akram Alizadeh (Ph.D)[1], Raheleh Naserian Moghadam (M.Sc) [*1], Samira Sistani (M.Sc)[1], Raghayeh Hosseini Kia (M.Sc)[2], Sajad Oubari (B.Sc)[3,4], Farhad Kian Ara (M.Sc) [*1,4]

*1- Dept. of Tissue Engineering and Applied Cell Sciences, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran*
*2 - Faculty of Nutrition Sciences and Food Industries, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran*
*3- Dept. of Hematology and Blood Bank, Imam Hossein Hospital Laboratory, West Health Center, Kermanshah,Iran*
*4- Medical Biology Research Center, Health Technology Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran*

* Corresponding author. +989183358776 farhadobari@yahoo.com
Received: 2023 Feb 1; Accepted: 2023 Dec 18

***Introduction****:* Oocyte mitochondria are unique organs that are established from the basal population in the primordial bud. Oocytes are formed in the mammalian ovary after birth, during folliculogenesis, and have a fundamental role in energy production and cellular processes, including metabolism and signal transduction. Each mitochondrion contains 5-10 copies of the mitochondrial genome, therefore each cell contains several hundreds to thousands of mitochondrial genomes. In most organisms, including humans, the father's mitochondria, which enter the ovule through the sperm, are never transmitted to the children, so the inheritance pattern of the mitochondrial genome has a maternal pattern.

***Materials and Methods****:* Related articles from WILY ONLINE LIBRARY, ISI Web of Science, Link Springer, ScienceDirect, and Pubmed databases from 1963 to 2022 in which inheritance patterns, maternal inheritance, mitochondria, and mitochondrial diseases were searched and studied.

***Results:*** The findings indicate that the removal of paternal mitochondria and mechanisms related to ubiquinone, proteasome, and autophagy cause the destruction of paternal mitochondria and prevent the transfer of the mitochondrial genome. Mitochondrial diseases are mitochondrial changes in adult tissues and the resulting differences in clinical manifestations, so the mediating mechanisms in the relationship between genetic variation and human diseases are still a mystery, mainly due to problems in modeling.

***Conclusion:*** Mitochondrial diseases caused by mutation of the mitochondrial genome in the maternal pattern caused by mutations in mitochondria are seen in MELAS, MERRF, NARP syndromes, Leigh, oligosymptomatic syndromes, diabetes mellitus, cardiomyopathy, myoglobinuria, and sensory-neural deafness. Therefore, the recognition of this mutation can be the target of gene therapy in the future.

***Keywords****:* Inheritance Patterns, Mitochondrial Diseases, Ovarian Follicle

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]