مینا فعلی مقدم-دکتر طاهره ناجی

# شمار کپی و تکثیر DNA میتوکندری در برنامه ریزی مجدد و تقسیم

**تا چندی پیش گمان می رفت که نقش ژنوم میتوکندری محدود به کد گذاری پروتیین های کلیدی است که ATP را با فرایند فسفریلاسیون در انتقال الکترون تولید می کند. ولی با افزایش گزارش های تازه، آشکارشده است که ژنوم میتوکندری نقش عمده ای در شماری از بیماری ها و فنوتیپ ها دارد. برای نمونه، گونه ی میتوکندری و شمار کپی آن در فرایندهای با برون داده باروری و ایجاد تومور نقش دارد. از سویی دیگر، هاپلوتیپ های DNA در بیماری های گوناگونی نیز نقش دارد و شاید سازگاری نیاکان ما با محیط زندگی خود، وام دار این پدیده بوده است. مکانیسم هایی که امکان پایداری در برابر بیماری، یا سستی در برابر آن را به ژنوم میتوکندری می دهند، هنوز نیاز به شفاف سازی بیشتری دارد. گرچه چنین پیدا است که وابستگی معناداری بین ژنوم های کروموزوم و میتوکندری هست که امکان این اتفاق را بدهند. یک مکانیسم از این دست تنظیم متیلاسیون DNA با DNA میتوکندری است، که همواره در سلول های برنامه ریزی شده مجدد که تکثیر انجام می دهد، مختل شده و بر شمار کپی DNA اثر می گذارد. افزون بر این، به نظر می رسد که ژنوم میتوکندری با ژنوم کروموزوم برهمکنش ایجاد کرده و رونویسی ژن های کلیدی را در مراحل خاصی در مدت رشد تنظیم نماید. هم چنین، ژنوم میتوکندری می تواند یک سری mtDNA را جمع کند که این به بیماری هایی مانند سرطان می انجامد.**

## ژنوم میتوکندری چیست؟

ژنوم میتوکندری در گونه های پستانداران یک ژنوم سلولی بسته دوردیفه است و اندازه ای میان ۱۶,۲ تا ۱۶,۷ کیلوبایت را داراست، و ۱۳ زیرواحد زنجیره انتقال الکترون را کدگذاری می کند. این ژنوم دارای یک ناحیه غیرکد گذار اصلی، لوپ جابجایی است. لوپ D از دو ناحیه بسیار ناهمسان تشکیل شده است که با گونه های خاصی میان الگوهای وراثت این ژنوم های به ارث رسیده، تمایز ایجاد می کنند. لوپ D ناحیه کنترلی که در آن کارگزاران رونویسی و تکثیر کدگذاری شده، در هسته که در میتوکندری جای می گیرند، در آغاز رونویسی و سپس به تکثیر با منشا باکتریایی پی گرفته می شود.

## تکثیر mtDNA

رونویسی و تکثیر mtDNA به هم وابسته هستند. بیان ژن های mtDNA و توانایی سلول در ایجاد ATP از راه فسفریلاسیون تنها زمانی رخ می دهد که mtDNA به طور پیوسته تکثیر شود. این فرایند برای سلول های نیازمند انرژی بالا از جمله سلول های قلب، ماهیچه، عصب و کبد ضروری است. سلول های دیگر مانند طحال دارای نیاز زیادی به OXPHOS نیستند و از این رو شمار کپی mtDNA کمی دارند. در نتیجه، شماره کپی mtDNA شاخص مناسبی برای توانایی سلول در به کارگیری OXPHOS در تولید ATP است.

## اهمیت تنظیم شمار کپی mtDNA در مدت رشد

برای این که سلول ها شمار کپی mtDNA موردنیاز خود را به صورت خاص سلولی به دست آورند، تکثیر mtDNA به طور دقیق در مراحل کلیدی رشد تنظیم می گردد. به عنوان سلول های اولیه، این سلول ها پس از گاسترولاسیون وجود دارند و شمار کپی mtDNA تقریبا به میزان ۲۰۰ کپی در هر سلول ایجاد خواهد شد. با رشد این سلول ها، mtDNA افزایش یافته و وقتی سلول ها به مرحله اول متافاز رسیدند، شمار کپی به صورت نمایی افزایش می یابد تا اوسیت (تخمک) ها به مرحله دوم متافاز برسند. برای فرایند باروری، لازم است که شمار کپی mtDNA از آستانه مشخصی بگذرد. ناتوانی در این کار باعث می شود که این اوسیت ها نتوانند فرایند باروری را به پایان برسانند.

## نقطه تنظیم mtDNA

نقطه تنظیم mtDNA به گونه ی مرحله ای در رشد تعریف می شود. سلول های تازه با شمار کپی کم mtDNA شناخته می شوند. شمار کپی کم در این مرحله اطمینان می دهد که سلول ها به خوبی می توانند تکثیر سریع را انجام دهند. به این ترتیب اطمینان ایجاد می شود که شمار سلول پیش از اندام زایی افزایش می یابد. در نتیجه، سلول های پرتوان در گام نخست متکی بر گلیکولیز بی هوازی برای تامین انرژی موردنیاز در این مرحله رشد می باشند. هرچند گلیکولیز مولکول های ATP بسیار کمتری را برای هر مولکول گلوکز ایجاد می کند، برای تولید سریع انرژی فرایند بسیار کارآمدی است.

## عواقب ناتوانی در تعیین نقطه تنظیم mtDNA

اختلال در نقطه تنظیم mtDNA یا ناتوانی در ایجاد نقطه تنظیم می تواند عواقب جدی برای آینده سلول داشته باشند. تا به حال، دو نوع سلول مشخص شده که تحت تاثیر ناتوانی

تعیین نقطه تنظیم قرار می گیرند که عبارتند از سلول های پرتوان و سلول های سرطانی. سلول های دسته نخست توانایی چشمگیری درکارایی درمان و ایجاد مدل های بیماری دارند و از منظر درمانی، این سلول های بنیادی برگرفته از ماده ژنتیک خود بیمارند، که می تواند وابسته به پس از ترمیم خطای ژنتیک یا اپی ژنتیک است. به عنوان مدل های بیماری، معاینه کنندگان می توانند مشخص کنند که فرمول های خاص یا ایرادات ژنتیک می توانند آغاز بیماری های شدیدی را به همراه داشته باشند و به شکل مشابه، مراحل کلیدی رشد را مشخص نمایند. پس از آغاز شدن این کاستی ها، فنوتیپ بیماری نمایان می شود.

## هاپلوتیپ های mtDNA

همان طور که در بخش های پیشین نشان داده شد، برهمکنش هایی بین واحدهای ژنتیک سلول وجود دارد. یکی از برهمکنش های کلیدی فشار اعمال شده توسط ژنوم کروموزوم برای تنظیم رونویسی میتوکندری و تکثیر آن به منظور تامن نیاز خاص سلول به OXPHOS است. دیگری مربوط به آرایش زنجیره انتقال الکترون است که در آن ژن های کدگذاری شده در هسته آرایش زیرواحدهای ایجاد شده توسط اجزای ژنتیک را برای تولید موثر ATP تنظیم می کنند. با این حال، اخیرا این مساله مطرح شده است که آیا ژنوم میتوکندری با هاپلوتیپ های مختلف mtDNA بیان ژن های کروموزوم را تغییر داده و به این وسیله فنوتیپ سلول، اندام، تومور یا فرد را تحت تاثیر قرار می دهد یا نه.

هاپلوتیپ های mtDNA به صورت رشته های mtDNA تعریف می شوند که حاوی خوشه های پلیمری است که بین گروه های افراد از نظر والد تمایز ایجاد می کنند. در انسان ها، این هاپلوتیپ ها به گروه های A تا Z که زیرگروه ها را تشکیل می دهند تقسیم می شود. در واقع، هاپلوتیپ های mtDNA با فنوتیپ هایی مرتبط هستند که نتایج مثبت یا منفی برای فرد دارند. برای مثال، افراد را در برابر گرما مقاوم یا در برابر تنش سرمایی آسیب پذیر می نماید. برون داده های دیگر شامل رشد فیزیکی و عضلانی و طول عمر می باشند.

## نقش mtDNA در تومورزایی

متابولیسم سلول های تومور متکی بر گلیکولیز هوازی حتی در شرایط نورموکسیک می باشد در غیر این صورت، به عنوان اثر واربونگ شناخته می شود. افزایش نرخ گلیکولیک نرخ تومورزایی را افزایش می دهد چرا که ATP و واسطه بیوسنتز کافی را برای پشتیبانی از رشد و تقسیم سلولی تولید می کند. گلیکولیز مسیر متابولیکی مهمی برای تکثیر سلولی تومور نیز است همان طور که در سلول های رویان و جنین اولیه نیز این چنین است. از این روش پرسش عمده این است که ژنوم میتوکندری در تومورزایی چه نقشی دارد.

پیشتر، این باور وجود داشت که همه کپی های mtDNA در یک فرد یکسان است و در غیر این صورت فرد هموپلاسمی تلقی می شد. با این حال، بالای ۱۰۰ جهش و حذف در mtDNA گزارش شده است و در واقع بسیاری از افراد انواع بیماری زا و غیربیماری زا در کنار یکدیگر دارند. این ها شامل جهش های ژن های کدگذار می شوند که ناهنجاری هایی مانند نوروپاتی و ضعف نوروژنیک و موارد مشاهده شده در صرع میوکلونیک را به وجود می آورند. حذف های مقیاس بزرگ مربوط به سندرم کرنز – سایر شامل از دست دادن کدگذاری های متعدد رونویسی کدگذاری شده در هسته است و فاکتورهای تکثیر منجر به کپی های کمتر mtDNA برای رونویسی می گردد. در نتیجه، همه این بازآرایی ها واسطه فنوتیپ های بسیار ناتوان کننده یا حتی کشنده با کاهش تولید ATP حاصل از OXPHOS است.

## نتیجه گیری

برداشت اولیه ما این بوده است که ژنوم میتوکندری در گام نخست به تولید انرژی مرتبط است. و نشانه آن بیماری های سنتی میتوکندری هستند که در آن ها تک جهش، حذف در مقیاس بزرگ و از بین رفتن میتوکندری عامل بیماری های ناتوان کننده چنداندامی تلقی می شوند. امروزه مشخص شده است که ژنوم میتوکندری با شماری فنوتیپ مختلف مرتبط بوده و می تواند عامل مقاومت یا اسیب پذیری در برابر بیماری ها یا محیط های خاصی باشد. این مساله با الگوهای مهاجرتی نیاکان ما در میلیون ها سال پیش و سازگاری ژنوم آن ها برای حفاظت مشخص شده است. ژنوم میتوکندری با شماری بیماری دیگر ناشی از جهش ها و حذف های مختلف یا انواع خاصی نیز مرتبط است که از بافت های مختلف در مراحل مختلف زندگی فرد برگرفته شده اند و بیماری های خاصی از جمله سرطان را سبب می گردند. ژنوم میتوکندری هم چنین به نظر می رسد که ژنوم میتوکندری واسطه الگوهای بیان ژن کروموزومی با اندرکنش دوطرفه بین ژنوم میتوکندری و هسته سلولی نیز باشد. بررسی در این زمینه و مکانیسم های دقیق مربوطه برخی از مکانیسم های کلیدی مربوط به بروز بیماری را توضیح می دهد. در این جاست که برتری توان ژنوم میتوکندری را می توان دید.

### منابع


[1] S. Anderson, A.T. Bankier, B.G. Barrell, M.H. de Bruijn, A.R. Coulson, J. Drouin,et al., Sequence and organization of the human mitochondrial genome,Nature 290 (1981) 457–465.

[2] M.J. Bibb, R.A. Van Etten, C.T. Wright, M.W. Walberg, D.A. Clayton, Sequenceand gene organization of mouse mitochondrial DNA, Cell 26 (1981) 167–180

[3] R.E. Giles, H. Blanc, H.M. Cann, D.C. Wallace, Maternal inheritance of humanmitochondrial DNA, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 77 (1980) 6715–6719.