

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



وزارت علوم، تحقیقات و فناوری  
دانشگاه تربیت معلم آذربایجان  
دانشکده علوم پایه  
گروه زیست شناسی

پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد  
رشته زیست شناسی (گرایش سلولی-مولکولی)

آنالیز جهش های کمپلکس I زنجیره تنفسی در بیماری مولتیپل  
اسکلروزیس (MS) در ایران

اساتید راهنما:

دکتر مسعود هوشمند

دکتر فاطمه محمودی

استاد مشاور:

دکتر زهرا پورپاک

پژوهشگر:

علی آزادی

اردیبهشت / ۱۳۸۹

تبریز / ایران

## تشکر و قدردانی

بر خود لازم می دانم مراتب سپاسگزاری بی شائبه ام را نسبت به اساتید راهنمای خویش جناب آقای دکتر هوشمند و سرکار خانم دکتر محمودی به واسطه هدایت اینجانب در مدت انجام این پروژه و راهنمایی های علمی ایشان ابراز دارم.

از سرکار خانم دکتر پورپاک به دلیل تقبل سمت استاد مشاور و همکاری های صمیمانه شان در انجام این پایان نامه قدردانی می نمایم.

از جناب آقای دکتر مهرنژاد به دلیل تقبل داوری این پایان نامه و همکاری های صمیمانه شان تشکر و قدردانی می نمایم.

از ریاست محترم مرکز تحقیقات ایمنولوژی، آسم و آلرژی، جناب آقای دکتر معین به دلیل قبول انجام پایان نامه ام در این مرکز کمال تشکر را دارم.

از همکاران مرکز تحقیقات ایمنولوژی، آسم و آلرژی خانم ها ثقفی، صفایی و آقایان دکتر کارد، دکتر علیزاده، زارع، دکتر آراسته، خجسته و احمد پور به دلیل تمامی کمک ها و همکاری های صمیمانه شان بسیار سپاسگزارم.

از دوستان و همکاران گرامی ام آقایان بدل زاده، ناصری، نیز به سبب راهنمایی هایشان قدردانی می نمایم.

از سرکار خانم نیک پور به خاطر کمک ها و همکاری های صمیمانه شان در طول انجام این پایان نامه تشکر و قدردانی می نمایم.

از دوستان گرامی ام در دانشگاه تربیت معلم آذربایجان آقایان محمد مهدی قهرمان پور، مرتضی آبکار، احسان صابریان، ناصر ارزانی و خانم ها رحمانپور و کریمی به سبب تمامی کمک ها و همکاری های صمیمانه شان بسیار سپاسگزارم.

به پاس تعبیر عظیم و انسانی شان از کلمه ایثار و از خودگذشتگی  
به پاس عاطفه سرشار و گرمای امیدبخش وجودشان که در این سردترین  
روزگاران بهترین پشتیبان است  
به پاس قلب های بزرگشان که فریاد رس است و سرگردانی و ترس در  
پناهشان به شجاعت می گراید  
و به پاس محبت های بی دریغشان که هرگز فروکش نمی کند

این مجموعه را به پدر و مادر عزیزم تقدیم می کنم.

## چکیده:

بیماری مولتیپل اسکلروزیس یا تصلب متعدد که به اختصار به آن (MS) گفته می‌شود، یک بیماری مزمن دستگاه اعصاب مرکزی (مغز و نخاع) می‌باشد. عوامل ژنتیکی و محیطی در ابتلا به بیماری دخیل هستند. تشکیل زنجیره تنفسی تحت کنترل ژن های هسته ای و میتوکندریایی است. کمپلکس I از ۴۶ زیرواحد تشکیل شده است که ۷ زیرواحد آن (ND1-2-3-4-4L-5 and 6) در میتوکندری کد می‌شود و ۳۹ زیرواحد دیگر را هسته کد می‌کند. مطالعات بیوشیمیایی مشخص کرد که کمپلکس I در بیماری MS کاهش فعالیت کاتالیتیکی دارد. برای مطالعه رابطه بین بیماری MS و ژن های کد شونده این کمپلکس توسط ژنوم میتوکندری ۱۵ نمونه بیمار و ۱۰ نمونه کنترل توالی یابی شد. نتایج بدست آمده نشان داد که جهش در این ژن ها باعث کاهش عملکرد کمپلکس I در این بیماران نمی‌شود و احتمال می‌رود که نقص در ژن های کد شونده توسط ژنوم هسته باعث کاهش عملکرد این کمپلکس می‌گردد.

کلمات کلیدی: مولتیپل اسکلروزیس - ژنوم میتوکندری - کمپلکس I

## فهرست مطالب

عنوان..... صفحه

چکیده..... یک

### فصل اول: مقدمه ای بر بیماری مولتیپل اسکلروزیس و اندامک میتوکنندری

۱-۱- بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS) چیست؟..... ۲

۱-۲- در بیماری MS چه روی می دهد؟..... ۳

۱-۳- پاتوژنز..... ۴

۱-۳-۱- آناتومی..... ۴

۱-۳-۲- فیزیولوژی..... ۵

۱-۴- اپیدمیولوژی..... ۶

۱-۵- میتوکنندری..... ۹

۱-۶- ژنوم میتوکنندری..... ۱۱

۱-۷- تفاوت ژنتیک میتوکندریایی با ژنتیک مندلی..... ۱۲

۱-۸- سهم میتوکنندری در بیماری های انسان..... ۱۴

۱-۹- جهش در mtDNA..... ۱۶

۱-۱۰- نقص در ژن های هسته ای..... ۱۸

۱-۱۱- مشکلات بیماریزایی مربوط به اختلالات میتوکندریایی..... ۱۹

۱-۱۲- هدف پروژه..... ۲۰

### فصل دوم: مواد و روش ها

۲-۱- مواد و تجهیزات..... ۲۲

۲-۱-۱- مواد..... ۲۲

۲-۱-۲- تجهیزات و دستگاه های مورد استفاده..... ۲۳

۲-۲- روش آماده سازی محلول های اولیه و بافرها..... ۲۳

۲-۲-۱- تریس - استات - ای دی تی ای (TAE 50X)..... ۲۳

|    |   |
|----|---|
| ۲۴ | ..... رنگ بر ژل آگاروز (Destain)                        |
| ۲۴ | ..... PCR لودینگ بافر (PCR loading buffer)              |
| ۲۴ | ..... رنگ اتیدیوم بروماید (Ethidium Bromide)            |
| ۲۴ | ..... اتانول ۷۰ درصد (Ethanol 70%)                      |
| ۲۴ | ..... آنزیم سوپر تک پلیمرز (Super Taq DNA Polymerase)   |
| ۲۴ | ..... بافر ۱۰ ایکس (10X PCR buffer)                     |
| ۲۵ | ..... کلرید منیزیم (Mgcl <sub>2</sub> 50mM)             |
| ۲۵ | ..... مخلوط نوکلئوتیدهای تری فسفات (dNTP Mix 10 mM)     |
| ۲۵ | ..... مارکر DNA (DNA ladder)                            |
| ۲۵ | ..... روش ها  |
| ۲۵ | ..... واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR)                      |
| ۲۶ | ..... پرایمرهای مورد استفاده                            |
| ۲۷ | ..... برنامه دمایی مراحل مختلف PCR برای ژن های کمپلکس I |
| ۲۸ | ..... الکتروفورز  |
| ۲۹ | ..... توالی یابی  |
| ۲۹ | ..... آنالیز توالی DNA                                  |

## فصل سوم: نتایج

|    |                                 |
|----|---------------------------------|
| ۳۱ | ..... تعداد بیماران مورد مطالعه |
| ۳۲ | ..... ژن ND1                    |
| ۳۳ | ..... ژن ND2                    |
| ۳۵ | ..... ژن ND3                    |
| ۳۷ | ..... ژن ND4                    |
| ۳۸ | ..... ناحیه ND4A                |
| ۳۹ | ..... ناحیه ND4B                |
| ۴۱ | ..... ژن ND5                    |

|    |                        |
|----|------------------------|
| ۴۲ | ..... ND5A ناحیه ۱-۶-۳ |
| ۴۳ | ..... ND5B ناحیه ۲-۶-۳ |
| ۴۴ | ..... ND6 ژن ۷-۳       |
| ۴۶ | ..... ND4L ژن ۸-۳      |

## فصل چهارم: بحث

|    |   |
|----|---|
| ۴۹ | ..... کلیات ۱-۴   |
| ۵۳ | ..... ۲-۴ - محققین به چند دلیل در گیر بودن mtDNA در بیماری MS را پیشنهاد داده اند |
| ۵۴ | ..... ۳-۴ - نتیجه   |
| ۵۵ | ..... ۴-۴ - پیشنهادات   |
| ۵۶ | ..... منابع   |

چکیده (انگلیسی)



## فهرست شکل ها

| عنوان .....   | صفحه ..... |
|---|------------|
| شکل ۱-۱- ایجاد پلاک یا اسکروز .....                       | ۴          |
| شکل ۲-۱- هدایت عصبی در اکسون میلین دار و بدون میلین ..... | ۵          |
| شکل ۳-۱- زنجیره تنفسی .....                               | ۱۰         |
| شکل ۴-۱- ژنوم میتوکندری .....                             | ۱۱         |
| شکل ۱-۳- توالی ژن ND1 .....                               | ۳۲         |
| شکل ۲-۳- ژل آگاروز ژن ND1 برای ۱۵ نمونه .....             | ۳۲         |
| شکل ۳-۳- نتیجه توالی یابی ژن ND1 .....                    | ۳۳         |
| شکل ۴-۳- توالی ژن ND2 .....                               | ۳۳         |
| شکل ۵-۳- ژل آگاروز ژن ND2 برای ۱۵ نمونه .....             | ۳۴         |
| شکل ۶-۳- نتیجه توالی یابی ژن ND2 .....                    | ۳۴         |
| شکل ۷-۳- توالی ژن ND3 .....                               | ۳۵         |
| شکل ۸-۳- ژل آگاروز ژن ND3 برای ۱۵ نمونه .....             | ۳۵         |
| شکل ۹-۳- نتیجه توالی یابی ژن ND3 .....                    | ۳۶         |
| شکل ۱۰-۳- توالی ژن ND4 .....                              | ۳۷         |
| شکل ۱۱-۳- ژل آگاروز ناحیه ND4A برای ۱۵ نمونه .....        | ۳۸         |
| شکل ۱۲-۳- نتیجه توالی یابی ناحیه ND4A .....               | ۳۸         |
| شکل ۱۳-۳- نتیجه توالی یابی ناحیه ND4A .....               | ۳۹         |
| شکل ۱۴-۳- ژل آگاروز ناحیه ND4B برای ۱۵ نمونه .....        | ۳۹         |
| شکل ۱۵-۳- نتیجه توالی یابی ناحیه ND4B .....               | ۴۰         |
| شکل ۱۶-۳- نتیجه توالی یابی ناحیه ND4B .....               | ۴۰         |
| شکل ۱۷-۳- توالی ژن ND5 .....                              | ۴۱         |
| شکل ۱۸-۳- ژل آگاروز ناحیه ND5A برای ۱۵ نمونه .....        | ۴۲         |
| شکل ۱۹-۳- نتیجه توالی یابی ناحیه ND5A .....               | ۴۲         |
| شکل ۲۰-۳- ژل آگاروز ناحیه ND5B برای ۱۵ نمونه .....        | ۴۳         |

- شکل ۳-۲۱- توالی ژن ND6 ..... ۴۴
- شکل ۳-۲۲- ژل آگاروز ژن ND6 برای ۱۵ نمونه ..... ۴۴
- شکل ۳-۲۳- نتیجه توالی یابی ژن ND6 ..... ۴۵
- شکل ۳-۲۴- نتیجه توالی یابی ژن ND6 ..... ۴۵
- شکل ۳-۲۵- توالی ژن ND4L ..... ۴۶
- شکل ۳-۲۶- ژل آگاروز ژن ND4L برای ۱۵ نمونه ..... ۴۶
- شکل ۳-۲۷- نتیجه توالی یابی ژن ND4L ..... ۴۷

## فهرست جدول ها

| عنوان   | صفحه |
|---|------|
| جدول ۱-۱- خطر ایجاد MS                                      | ۷    |
| جدول ۱-۲- فهرست مواد اولیه مورد استفاده                     | ۲۲   |
| جدول ۲-۲- فهرست تجهیزات مورد استفاده                        | ۲۳   |
| جدول ۳-۲- پرایمرهای مورد استفاده برای تکثیر ژن های کمپلکس I | ۲۶   |
| جدول ۴-۲- برنامه دمایی مراحل PCR برای ژن ND1 و ND5A         | ۲۷   |
| جدول ۵-۲- برنامه دمایی مراحل PCR برای ژن ND2,ND3,ND6        | ۲۷   |
| جدول ۶-۲- برنامه دمایی مراحل PCR برای ژن ND4L,ND4A          | ۲۸   |
| جدول ۷-۲- برنامه دمایی مراحل PCR برای ژن ND4B,ND5B          | ۲۸   |
| جدول ۱-۴- تعدادی از بیماری های کمپلکس I میتوکندری           | ۵۱   |

# فصل اول:

## مقدمه

## ۱-۱. بیماری مولتیپل اسکلروزیس<sup>۱</sup> (MS) چیست؟

بیماری مولتیپل اسکلروزیس یا تصلب چندگانه که به اختصار به آن MS گفته می‌شود، یک بیماری مزمن دستگاه اعصاب مرکزی (مغز و نخاع) می‌باشد. در حال حاضر حدود دو میلیون نفر در سراسر دنیا دچار این بیماری می‌باشند. [۱]

بحث‌های زیادی در این زمینه وجود دارد که آیا بیماری MS در تمام طول تاریخ، بشر را گرفتار می‌ساخته است یا فقط از حدود ۲۰۰ سال پیش برای انسان‌ها مشکل‌ساز شده است. اگرچه مدارکی از تاریخ باستان وجود دارد که علایمی از بیماری مشابه بیماری MS را توصیف می‌کند، اما برخی مطمئن نیستند که آن چیزی که توصیف شده است، MS می‌باشد یا یک بیماری دیگر که در بعضی ویژگی‌ها مشابه MS می‌باشد.

خواه بیماری MS از چند هزارسال پیش وجود داشته است و یا این‌که در چند قرن اخیر ایجاد شده باشد، تا سال ۱۸۳۵ میلادی هنوز بطور رسمی توصیف نشده بود. تاریخ‌دانها اولین توصیف علایم بالینی MS را در کتابی که توسط دکتر ژان کروویلیر<sup>۲</sup> استاد دانشکده پزشکی پاریس در فرانسه نوشته شده است، پیدا کرده‌اند. دکتر ژان کروویلیر در این کتاب در مورد چندین بیمار دچار ضعف پیشرونده، فلج دستها و پاها، اختلال بینایی، اسپاسم یا گرفتگی عضلات و چند علامت دیگر توضیح

---

<sup>۱</sup> - Multiple Sclerosis

<sup>۲</sup> - Jean Cruveilhier

داده است. وی این بیماری را «فلج بر اثر تحلیل و از بین رفتن رشته‌های خاکستری نخاع» توصیف نمود. [۲]

MS بیشتر در افراد ۲۰ تا ۴۰ ساله تشخیص داده می‌شود، گرچه می‌تواند زودتر یا دیرتر نیز شناسایی شود. زنان تقریباً دو برابر بیش از مردان در معرض ابتلا به MS بوده و در موارد نادری کودکان نیز درگیر می‌شوند. هنگامی که فردی مبتلا به MS تشخیص داده می‌شود، تا پایان عمر مبتلا به آن باقی می‌ماند، با این حال درمان‌ها و مراقبت‌های تخصصی می‌توانند به بیماران برای غلبه بر علائم بیماری، کمک کنند. با این‌که علت این بیماری ناشناخته مانده و درمان آن هنوز مشخص نیست ولی پژوهش در این زمینه ادامه دارد. [۳ و ۴]

#### ۱-۲. در بیماری MS چه روی می‌دهد؟

در اطراف رشته‌های عصبی دستگاه اعصاب مرکزی، ماده مهمی به نام میلین<sup>۱</sup> وجود دارد که به حرکت سریع‌تر و آسان‌تر پیام‌های عصبی از مغز به دیگر جاهای بدن، کمک می‌کند.

MS یک بیماری خود ایمنی است. یعنی اینکه دستگاه ایمنی بدن که بطور معمول کارش مبارزه با عفونت‌ها است، بافت‌های خودی را با اجسام خارجی همچون باکتری‌ها اشتباه گرفته و به آنها حمله می‌کند. در MS، دستگاه ایمنی به پوشش میلین اطراف رشته‌های عصبی حمله می‌کند. این وضع سبب آسیب دیدن میلین شده و بخشی از آن یا همه آن از روی رشته عصبی کنده شده و زخم‌هایی به جای می‌مانند که به آنها ضایعه، پلاک یا اسکلروز نیز می‌گویند. (شکل ۱-۱)

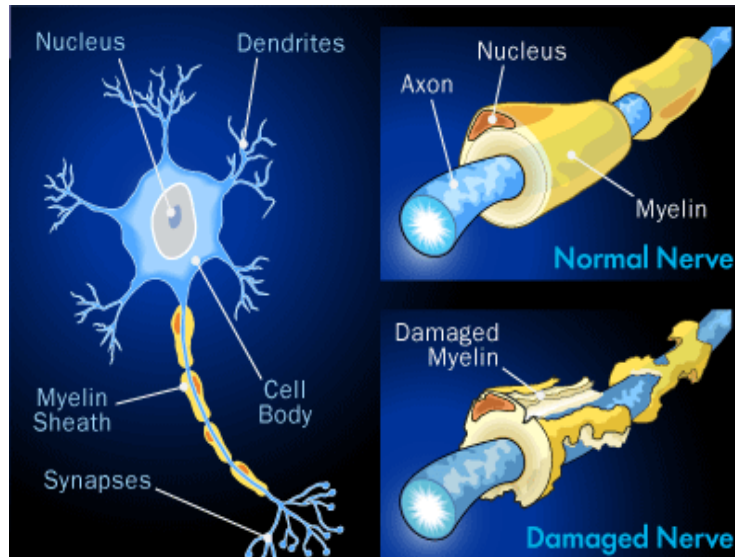
آسیب وارد آمده بر میلین منجر به اختلال حرکت پیام‌ها در طول رشته عصبی می‌گردد. ممکن است پیام آهسته یا نامفهوم گردیده یا از یک رشته عصبی به دیگری منتقل شود، یا به کل منتقل نشود.

از آنجائی که دستگاه عصبی مرکزی همه کنش‌ها و فعالیت‌های بدنی را بهم پیوند می‌دهد، به خاطر MS، بسیاری از عوارض می‌توانند ایجاد شوند.

---

<sup>۱</sup> - Myelin

### ۱-۱. ایجاد پلاک یا اسکروز



عوارضی که رخ می‌دهند به بخشی از دستگاه اعصاب مرکزی که تحت تأثیر قرار گرفته و نیز کارکرد عصبی که آسیب دیده، بستگی دارند. [۵ و ۶]

### ۳-۱. پاتوژنز

۱-۳-۱. آناتومی: اندازه ضایعات MS (پلاک‌ها) از ۱ یا ۲ میلی‌متر تا چندین سانتی‌متر متفاوت است. ضایعات حاد MS با تجمع سلول‌های التهابی تک هسته‌ای، عمدتاً سلول‌های T و ماکروفاژها، در اطراف ونول‌ها مشخص می‌شود که به ماده سفید اطراف نیز ترشح می‌شود. [۷ و ۸] در بسیاری از ضایعات، اتو آنتی‌بادی‌های اختصاصی میلین وجود دارد که به نظر می‌رسد مستقیماً باعث پیشبرد روند دمی‌لینه شدن و همچنین تحریک ماکروفاژها و سلول‌های میکروگلیال که بقایای میلین را برداشت می‌کند، می‌شود. با پیشرفت ضایعات، گلیوز<sup>۱</sup> رخ می‌دهد. [۹]

شواهد نشان می‌دهد که از دست رفتن اکسون عامل اصلی موثر در ناتوانی برگشت‌ناپذیر عصب شناسی در MS است. [۱۰]

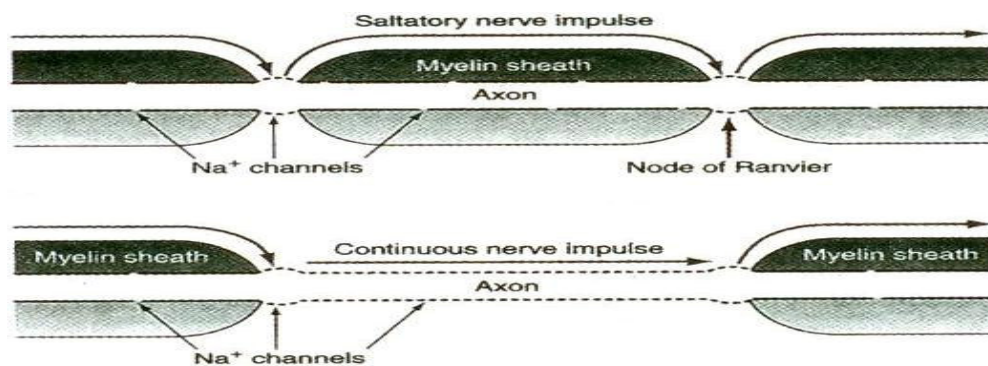
<sup>۱</sup> - Gliosis

### ۱-۳-۲. فیزیولوژی:

هدایت عصبی در اکسون‌های میلینه به صورت جهشی است که پیام عصبی بدون دپلاریزه کردن غشا اکسون در زیرغلاف میلین در فواصل گره‌های رانویه<sup>۱</sup>، از یک گره به گره بعدی جهش می‌کند. بدین ترتیب شتاب هدایت به طور قابل توجهی سریع‌تر (حدود  $70\text{m/s}$ ) از شتاب آهسته‌ای (حدود  $1\text{m/s}$ ) است که در اثر انتقال پیوسته در اعصاب غیرمیلینه رخ می‌دهد. توقف هدایتی زمانی روی می‌دهد که پیام عصبی قادر به عبور از قطعه دمیلینه نمی‌باشد. این حالت می‌تواند زمانی اتفاق بیفتد که به علت مواجهه کانال پتاسیمی وابسته به ولتاژ که به طور طبیعی در زیر غلاف میلین قرار دارند، غشا اکسون در حال استراحت، هیپرپلاریزه می‌شود. توقف هدایتی موقت اغلب پس از یک عامل دمیلینه‌کننده، پیش از آنکه کانال‌های سدیم (که اساساً در گره‌ها متمرکز شده‌اند) در طول اکسون عریان توزیع مجدد پیدا کنند، رخ می‌دهد. نهایتاً این توزیع مجدد، امکان انتقال پیوسته‌ی پتانسیل‌های فعال عصبی را در طول قطعه‌ی دمیلینه فراهم می‌آورد.

توقف هدایتی متغیر می‌تواند با افزایش دمای بدن یا تغییرات متابولیک رخ دهد و ممکن است توجیه‌کننده‌ی نوسانات بالینی باشد که ساعت به ساعت متفاوت است و همراه با تب یا فعالیت اتفاق می‌افتد. کندی هدایت زمانی روی می‌دهد که قطعات دمیلینه فقط انتقال پیوسته‌ی پیام عصبی (آهسته)

دارند. (شکل ۱-۲) [۱۱]



۱-۲. هدایت عصبی در اکسون‌های میلین دار و بدون میلین (Harrison, 2008)

<sup>۱</sup> - Nodes of ranvier



#### ۱-۴. اپیدمیولوژی:

MS در زنان حدود دو برابر شایع تر از مردان است. سن شروع به طور معمول بین ۲۰ و ۴۰ سال است (در مردان نسبت به زنان اندکی دیرتر است)، هرچند بیماری می‌تواند در هر زمانی در طول زندگی ظاهر شود. در حدود ۱۰ درصد موارد قبل از سن ۱۸ سالگی شروع می‌شوند و شروع در دو انتهای طیف سنی یعنی در سن پایین ۱ تا ۲ سالگی یا سن بالای دهه ۸ زندگی نیز دیده شده است. [۱۲]

بیشترین شیوع شناخته شده برای MS، ۲۵۰ مورد در ۱۰۰۰/۰۰۰ نفر، در جزایر ارکنی<sup>۱</sup> در شمال اسکاتلند رخ می‌دهد و در نواحی شمالی اروپا، شمالی ایالات متحده و کانادا نیز به طور مشابه میزان ابتلا بالاست. در مقابل، شیوع آن در ژاپن (۶ مورد در ۱۰۰۰/۰۰۰ نفر)، در سایر مناطق آسیا، در مناطق استوایی آفریقا و در خاورمیانه پایین است. یک توجیه احتمالی برای اثر عرض جغرافیایی بر روی MS این است که مواجهه با نور خورشید اثر حفاظتی دارد. [۱۳] تشعشعات ماورا بنفش خورشید، مهم‌ترین منبع ویتامین D در اغلب افراد است و در عرض‌های جغرافیایی بالا که مواجهه با نور خورشید به ویژه در طول ماههای زمستان ممکن است کم باشد، سطوح پایین ویتامین D شایع است. مطالعات همراهی کمبود ویتامین D با افزایش خطر MS را تایید کرده‌اند. اثرات تنظیم‌کننده ایمونولوژیک ویتامین D می‌تواند این رابطه احتمالی را توجیه کند. [۱۴ و ۱۵]

مطالعات مهاجرت و شناسایی اپیدمی‌های منطقه‌ای احتمالی، بیش از پیش تأییدکننده اثر محیط بر خطر MS است. مطالعات مهاجرت نشان می‌دهد بعضی مواجهه‌های مرتبط با MS در دوران کودکی و سال‌ها قبل از بروز بالینی MS روی می‌دهد. در بعضی مطالعات دیده شده که مهاجرت از مناطق کم‌خطر به پرخطر در اوایل زندگی خطر MS را افزایش، و بر عکس مهاجرت از مناطق پرخطر به کم‌خطر، خطر بیماری را کاهش داده است.

---

<sup>۱</sup> - Orkney

به نظر می‌رسد شیوع MS در طی قرن گذشته بطور پیوسته افزایش داشته است، به علاوه این افزایش عمدتاً در خانم‌ها، دیده شده است. جالب است که داده‌های اخیر اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد اثر عرض جغرافیایی بر روی MS ممکن است به علل نامشخص در حال حاضر رو به کاهش باشد. [۱۳]

جالب توجه است که تعدادی از مطالعات اپیدمیولوژیک و آزمایشگاهی، تایید کننده این امر است که شواهد قبلی با ویروس ایشتاین بار<sup>۱</sup> تا حدودی در MS نقش دارد. افرادی که هیچ‌گاه مبتلا به این ویروس نشده‌اند، در خطر پایین ابتلا MS قرار دارند. با این وجود در حال حاضر نقش اتفاقی این ویروس یا هر عامل عفونت‌زای خاص در MS، غیرقطعی است. [۱۶ و ۱۷]

شواهد همچنین به نفع یک اثر مهم ژنتیکی بر روی MS است. سفیدپوستان نسبت به آفریقایی‌ها یا آسیایی‌ها حتی زمانی که در محیط مشابه سکونت داشته باشند به طور ذاتی در خطر بیشتری از نظر ابتلا به MS قرار دارند. همچنین MS در بعضی خانواده‌ها متمرکز است و مطالعات فرزندخواندگی، خواهر/ برادر ناتنی، دوقلویی و زناشویی نشان می‌دهد که تمرکز خانوادگی به علت عوامل ژنتیک است و نه عوامل محیطی. (جدول ۱-۱) [۱۸]

۱-۱. جدول خطر ایجاد MS (Harrison,2008)

|   |           |
|---|-----------|
| اگر قل همسان مبتلا به MS باشد.                                    | ۱ در ۳    |
| اگر قل برادر مبتلا به MS باشد.                                    | ۱ در ۱۵   |
| اگر یک خواهر یا برادر مبتلا به MS باشد.                           | ۱ در ۲۵   |
| اگر یک والد یا خواهر/ برادر ناتنی مبتلا به MS باشد                | ۱ در ۵۰   |
| اگر دختر خاله/ پسر خاله/ عمه/دایی/ عمو درجه اول مبتلا به MS باشد. | ۱ در ۱۰۰  |
| اگر همسر مبتلا به MS باشد.  | ۱ در ۱۰۰۰ |
| اگر در خانواده کسی به MS مبتلا نباشد.                             | ۱ در ۱۰۰۰ |

<sup>۱</sup> - Epstein-barr virus=EBV

استعداد ابتلا به MS چند ژنی بوده و هر ژن مقادیر نسبتاً اندکی از خطر کلی به خود اختصاص می‌دهد. قوی‌ترین منطقه مستعد برای ابتلا به MS بر روی ژنوم، مجموعه‌ی اصلی تطابق بافتی<sup>۱</sup> بر روی کروموزوم ۶ قرار دارد. مطالعات نقشه‌برداری دقیق به طور عمده مطرح کننده‌ی نقش منطقه‌ی کلاس ۲ MHC (مولکول‌های HLA که در ارائه آنتی‌ژن‌های پپتیدی به سلول‌های T نقش دارند، را کد می‌کند) و به ویژه آلل DR2 را نشان می‌دهند. [۱۹]

این احتمال نیز وجود دارد که ناهمگنی ژنتیکی در MS وجود داشته باشد، بدین معنی که ژن‌های مسبب متفاوتی در افراد مختلف موجب ایجاد بیماری می‌شوند. [۱۸]

پروتئین پایه‌ی میلین<sup>۲</sup> که یک آنتی‌ژن مهم سلول T می‌باشد احتمالاً در MS نیز مطرح است. سلول‌های T فعال شده‌ی واکنش‌دهنده به MBP، در خون، مایع مغزی-نخاعی<sup>۳</sup> و در داخل ضایعات MS شناسایی شده‌اند. به علاوه، آلل DR2 ممکن است پاسخ خودایمنی را تحت تاثیر قرار دهد، زیرا با میل ترکیبی بالا به جزیی از MBP متصل شده (محدوده‌ی آمینواسیدهای ۸۹ الی ۹۶) و پاسخ سلول‌های T به این پروتئین خودی را تحریک می‌کند. [۲۰ و ۲۱]

به نظر می‌رسد سیتوکاین‌ها و کموکاین‌ها در تنظیم بسیاری از واکنش‌های درون سلولی که در MS روی می‌دهد نقش داشته باشند. سیتوکاین‌ها از جمله اینترلوکین<sup>۴</sup>، فاکتور نکروز تومور آلفا<sup>۵</sup> و اینترفرون گاما<sup>۶</sup> نقش کلیدی در فعال‌سازی و حفظ پاسخ‌های خودایمنی دارند و TNF- $\alpha$  و INF- $\gamma$  ممکن است مستقیماً باعث آسیب الیگودندروسیت‌ها یا غشا میلین شود. [۹]

---

1 - MHC  
2 - Myelin basic protein=MBP  
3 - CSF  
4 - IL2  
5 - TNF- $\alpha$   
6 - INF- $\gamma$

## ۱-۵. میتوکندری:

میتوکندری‌ها اندامک‌های سیتوپلاسمی مسئول اکسیداسیون و فسفوریلاسیون و تولید ATP هستند. بسته به فعالیت و نوع سلول اشکال مختلفی دارند. این اندامک را دو غشا احاطه کرده است. غشا خارجی صاف و پوشاننده است و شباهت بیشتری با غشاهای یوکاریوتیک نشان می‌دهد مثلاً دارای کلاسترول است. غشا داخلی شباهت بیشتری به غشاهای پروکاریوتیک نشان می‌دهد مثلاً دارای کاردیولیپین<sup>۱</sup> است. این غشا نفوذپذیری کمتری نسبت به غشا خارجی دارد. عوامل زنجیره تنفسی<sup>۲</sup> در غشا داخلی قرار دارند و از ۵ کمپلکس پروتئینی چند زیرواحدی<sup>۳</sup> تشکیل شده است که عبارتند از:

### کمپلکس I<sup>۴</sup>:

بزرگترین کمپلکس زنجیره تنفسی است که حدود ۵۰۰ کیلو دالتون وزن دارد و از ۴۶ زیرواحد<sup>۵</sup> تشکیل شده است. از این ۴۶ زیرواحد ۷ زیرواحد توسط ژنوم میتوکندری (ND6, ND5- ND4L-ND4-ND3-ND2-ND1) و بقیه در ژنوم هسته کد می‌شود.

### کمپلکس II<sup>۶</sup>:

کوچکترین کمپلکس زنجیره تنفسی است حدود ۹۷ کیلو دالتون وزن دارد و شامل ۴ زیرواحد می‌باشد که همگی توسط ژنوم هسته کد می‌شود.

### کمپلکس III<sup>۷</sup>:

این کمپلکس حدود ۲۸۰ کیلو دالتون وزن دارد. از ۱۱ زیرواحد تشکیل شده است و تنها یک زیر واحد آن (cytochrome b) توسط ژنوم میتوکندری کد می‌شود.

---

<sup>1</sup> - Cardiolipin

<sup>2</sup> - respiratory chain

<sup>3</sup> - multimeric protein complex

<sup>4</sup> - NADH dehydrogenase-ubiquinone oxidoreductase

<sup>5</sup> - subunit

<sup>6</sup> - succinate dehydrogenase- ubiquinone oxidoreductase

<sup>7</sup> - ubiquinone-cytochrome C oxidoreductase