بسم الله الرحمن الرحيم

١٠٣٨٧٨

دانشگاه پیام نور – کتابخانه مرکزی
بخش نشریات
شماره ثبت QH
شماره مدرک ۷۰۹
شماره رکورد ۸۶/۵/۵

دانشگاه پیام نور

مرکز اصفهان

عنوان پایان نامه

تعیین نوع و فراوانی موتا سیونهای ایجاد کننده سندرم هورلر در بیماران مورد مطالعه مبتلا به موکوپلی ساکاریدوز تیپ I در اصفهان

پایان نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

در رشته علوم جانوری(گرایش فیزیولوژی)

۱۳۸۷ /۲/ ۱۱۹۱

مولف :

آتوسا هما پور

استاد راهنما (۱) :

دکتر رسول صالحی

استاد راهنما (۲) :

دکتر علی اصغر پیله وریان

مرداد ماه ۱۳۸۵

۱۰۳۸۷۸

جمهوری اسلامی ایران
وزارت علوم . تحقیقات و فن آوری

دانشگاه پیام نور
مرکز اصفهان

شماره : ۳۰۳/ــــــ
تاریخ : ــــــ
پیوست : ــــــ

تصویب نامه پایان نامه

پایان نامه تحت عنوان : تعیین نوع و مقدار آلودگی سرب ناشی از اگزوز خودروهای سنگین در مسیرهای منتخب مطالعه مبتلا به مسمومیت سالمندان تهران

که توسط آقای سیاوش جهانپور تهیه و به هیات داوران ارائه گردیده است مورد تایید می باشد.

تاریخ دفاع: ۸۵/۵/۹ نمره : بیست درجه ارزشیابی: عالی

اعضای هیات داوران :

نام و نام خانوادگی :	هیات داوران :	مرتبه علمی :	امضاء:
۱- دکتر رسول عالی	استاد راهنما	دانشیار	
۲- دکتر سید اصغر سید حسینی	استاد راهنمای همکار	استادیار	
۳- ــــ	استاد مشاور		
۴- دکتر حمیدالله ناظم	ممتحن داخلی	دانشیار	
۵- دکتر منصور عالی	ممتحن خارج از دانشگاه	استادیار	
۶- دکتر حبیب الله سلیمی	نماینده گروه آموزشی	دانشیار	

(نمونه تصویب نامه پایان نامه)

اصفهان ـ کیلومتر ۵ خیابان آیت اله اشرفی اصفهانی (کهندژ) دانشگاه پیام نور
تلفن : ۵ـ۷۳۸۰۰۰۳ و ۷۳۸۰۰۰۷ دورنگار : ۷۳۸۱۰۰۲

تقدیم به :

پدر و مادر عزیزم که همواره با صمیمت و شکیبایی در راه آموختن علم و معرفت مشوق و یاور من بوده اند.

تقدیم به :

برادر عزیزم که در سختیها و مشکلات همواره مشاوری دلسوز بوده است.

تقدیم به :

همسرم

که بزرگترین یاور و پشتیبانم در نگارش این پایان نامه بود.

تشکر و قدردانی :

با خالصانه ترین مراتب تقدیر و تشکر از :

- استاد گرامی جناب آقای دکتر رسول صالحی که در تمام مراحل این تحقیق، با صبر و شکیبایی مرا یاری نموده و از دریای علم و معرفت ایشان بهره‌مند گشتم.

- استاد گرامی جناب آقای دکتر علی اصغر پیله وریان که علاوه بر کسب راهنمایی و مشاوره در به انجام رسیدن این پایان نامه، در تمام مراحل تحصیل در مقطع کارشناسی ارشد از محضر استادی ایشان فیض بردم.

- سرکار خانم دکتر رکسانا کریمی نژاد که در جمع آوری نمونه نهایت همکاری را داشتند.

- سرکار خانمها: گیلدا امینی و بتول دایی غفاری در آزمایشگاه گروه ژنتیک علوم پزشکی که از راهنماییهای ایشان بهره فراوان بردم.

- سرکار خانم مژده یزدانی و همسر ایشان جناب آقای دکتر سعید عالم زاده که با صبر و شکیبایی مرا در به انجام رساندن این پایان نامه یاری نمودند.

- سرکار خانمها: فتاحی، سلیمی و ندا قاسمی که در تایپ پایان نامه مرا یاری نمودند.

- جناب آقای شروین اردکانی که از همکاری ایشان نیز کمال تشکر را دارم.

فهرست مطالب

عنوان صفحه

چکیده ..... أ

فصل اول : مقدمه

۱-۱- بیماریهای ذخیره‌ای لیزوزومی ۲

۱-۱-۱- موکوپلی ساکاریدوز I (MPSI) ۴

۱-۲- گیلکوز آمینوگلیکانها ۴

۱-۲-۱- تاریخچه شناسایی GAGs ۵

۱-۲-۲- توصیف موکوپلی ساکاریدها (GAGs) ۵

۱-۲-۳ انواع مختلف GAGs : توزیع بافتی و نقش فیزیولوژیک ۵

۱-۲-۳-۱- کوندروئیتین و کوندروئیتین سولفات (CS) ۵

۱-۲-۳-۲- درماتان سولفات (DS) ۶

۱-۲-۳-۳- هپاران سولفات (HS) ۶

۱-۲-۳-۴- کراتان سولفات (KS) ۶

۱-۲-۳-۵- هیالورونیک اسید (HA) ۷

۱-۲-۴- نقش زیستی GAGs و PGs ۷

۱-۳- لیزوزومها و گوارش سلولی ۸

۱-۳-۱- تاریخچهٔ شناسایی لیزوزومها ۸

۱-۳-۲- وظایف لیزوزومها ۹

۱-۳-۲-۱- اندوسیتوز با واسطهٔ رسپتور ۹

۱-۳-۳- بیوسنتز آنزیمهای لیزوزومی ۹

۱-۳-۳-۱- اضافه شدن مارکر Man – 6- P به آنزیمهای لیزوزومی ۱۰

۱-۳-۳-۲- رسپتورهای Man – 6- P (MPR) ۱۱

۱-۴- جهش و اثرات آن بر موجود زنده ۱۲

۱-۴-۱- تعریف جهش ۱۲

۱-۴- دسته بندی موتاسیونها بر اساس اثرات آنها در تغییر ساختار DNA ۱۳

۱-۴-۲-۱- تقسیم بندی موتاسیونهای نقطه‌ای ۱۳

عنوان | صفحه

۱-۴-۲-۲- موتاسیونهای کروموزومی ۱۴
۱-۴-۳- مناطق جهش خیز DNA ۱۶
۱-۴-۴- جهشها مواد خام تکامل هستند ۱۷
۱-۵- موکوپلی ساکاریدوزها (MPS) ۱۷
۱-۵-۱- تاریخچهٔ بیماریهای MPS ۱۸
۱-۵-۲- آنزیمهای تجزیه کننده GAGs ۲۰
۱-۵-۲-۱- آنزیمهای تجزیه کننده درماتان سولفات ۲۰
۱-۵-۲-۱-۱- گلیکوزیدازها ۲۰
۱-۵-۲-۱-۲- سولفاتازها ۲۱
۱-۵-۲-۱-۳- هیالورونیداز ۲۱
۱-۵-۲-۲- آنزیمهای تجزیه کنندهٔ هپاران سولفات ۲۲
۱-۵-۲-۲-۱- گلیکوزیدازها ۲۲
۱-۵-۲-۲-۲- سولفاتازها ۲۲
۱-۵-۲-۲-۳- اندوهپاراناز ۲۲
۱-۵-۲-۳- آنزیمهای تجزیه کنندهٔ کراتان سولفات ۲۳
۱-۵-۳- مفهوم یک ژن – یک آنزیم (Beadle – Tatum) ۲۳
۱-۵-۴- تاریخچهٔ بیماری ۲۴
۱-۵-۴-۱- آنزیم α-L- ایدورونیداز و همبستگی فعالیت آن با نوع موتاسیون ۲۴
۱-۵-۴-۲- ژنتیک مولکولی MPSI ۲۵
۱-۵-۴-۳- انواع جهش های شناخته ژن IDUA در مناطق جغرافیایی مختلف ۲۷
۱-۵-۴-۴- تشریح کلینیکی بیماری MPSI ۲۸
۱-۵-۴-۴-۱- سندرم هورلر ۲۸
۱-۵-۴-۴-۲- سندروم هورلر / شای ۳۲
۱-۵-۴-۴-۳- سندرم شای ۳۴
۱-۵-۴-۵- روشهای تشخیص بیماری ۳۵
۱-۵-۴-۶- روشهای درمان ۳۶

عنوان | صفحه

۱-۵-۴-۶-۱- ERT ۳۶
۱-۵-۴-۶-۲- پیوند مغز استخوان (BMT) ۳۸
۱-۵-۴-۶-۳- ژن درمانی ۳۹
۱-۵-۴-۶-۴- درمان با جنتامایسین ۴۰
۱-۵-۴-۷- تشخیص قبل از تولد ۴۲
۱-۵-۴-۷-۱- آمنیوسنتز ۴۲
۱-۵-۴-۷-۲- نمونه برداری از پرزهای کوریونی (CVS) ۴۳
۱-۵-۴-۷-۳- آزمایشهای بیوشیمیایی برای بیماریهای متابولیک ۴۳
۱-۵-۴-۷-۴- تشخیص موتاسیون ۴۴
۱-۵-۴-۸- تکنیکهای رایج در تشخیص موتاسیون ۴۴
۱-۵-۴-۸-۱- روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) ۴۴
۱-۵-۴-۸-۲- آنالیزهای بعد از PCR ۴۴
۱-۵-۴-۸-۳- OLA ۴۵
۱-۵-۴-۸-۴- استفاده از آنزیمهای محدود کننده و تکنیک RFLP ۴۵
۱-۵-۴-۸-۵- چند شکلی فضایی DNA تک رشته (SSCP) ۴۶
۱-۵-۴-۸-۶- آنالیز هترودابلکس ۴۶
۱-۵-۴-۸-۷- PTT ۴۶
۱-۵-۴-۸-۸- تعیین توالی DNA ۴۷

فصل دوم : مواد و روشها

۲-۱- نمونه گیری ۴۹
۲-۲- روشهای استخراج DNA از خون ۵۰
۲-۲-۱- روش اول استخراج DNA ۵۱
۲-۲-۲- روش دوم استخراج DNA : استفاده از کیت Roche ۵۳
۲-۳- تعیین کمیت و کیفیت DNA استخراج شده ۵۵
۲-۴- تکنیک PCR یا واکنش زنجیره‌ای پلیمراز ۵۶

عنوان | صفحه

۲-۴-۱- فراهم کردن شرایط لازم برای انجام PCR موفق ۵۸
۲-۴-۲- انجام PCR با پرایمر ژن β گلوبین ۵۸
۲-۴-۳- انجام PCR به منظور تشخیص ۹ موتاسیون متداول ایجاد کنندهٔ MPSI ۶۰
۲-۵- الکتروفورز افقی (الکتروفورز ژل آگارز) ۶۳
۲-۶- روش RFLP ۶۵
۲-۷- روش PCR برای تکثیر اگزونهای ژن IDUA ۶۸
۲-۸- آنالیز SSCP ۷۱
۲-۸-۱- روش انجام الکتروفورز SSCP ۷۲
۲-۸-۲- آماده سازی نمونه ها برای SSCP ۷۳
۲-۸-۳- رنگ آمیزی نقره ۷۳
۲-۸-۴- نکات مهم در رابطه با بهینه سازی روش SSCP ۷۵
۲-۹- تعیین توالی DNA ۷۵

فصل سوم : نتایج

۳-۱- نتیجه نهایی نمونه گیری ۷۷
۳-۲- انجام الکتروفورز افقی به منظور اطمینان از استخراج DNA ۷۸
۳-۳- نتایج بررسی غلظت و جذب نوری DNA ۷۹
۳-۴- بررسی کیفیت DNA استخـــراج شده با استفاده از تعییـــن قابلیت تکثیر آن به وسیله PCR ۸۰
۳-۵- نتایج غربالگری بیماران برای ۹ موتاسیون شایع ایجاد کنندهٔ بیماری MPSI ۸۱
۳-۶- نتایج تکثیر ۱۴ اگزون ژن IDUA ۸۳
۳-۷- تعیین اگزون دارای پلی مورفیسم توسط روش SSCP ۸۴
۳-۸- تعیین توالی اگزون ۶ به منظور تعیین نوع موتاسیون ۸۵
۳-۹- نوع و فراوانی موتاسیونهای ایجاد کننده بیماری MPSI در ۱۴ نمونه بیمار مبتلا به موکوپلی ساکاریدوز I ۸۶

عنوان صفحه

فصل چهارم : بحث

۴-۱- بحث ۸۸
۴-۲- پیشنهادات ۹۶
منابع ۹۸

فهرست اشکال

عنوان صفحه

فصل اول :

شکل ۱-۱- کروموزوم ۴ انسان و جایگاه ژن آنزیم آلفا –ال –ایدورونیداز بر روی آن ۲۶
شکل ۱-۲- چهره ویژه یک بیمار هورلر ۳۰
شکل ۱-۳- یک بیمار مبتلا به سندرم هورلر ۳۰
شکل ۱-۴- یک بیمار مبتلا به سندرم هورلر/ شای ۳۳
شکل ۱-۵- یک بیمار مبتلا به سندرم شای ۳۵

فصل سوم :

شکل ۳-۱- بارگذاری محلول حاصل از مرحله استخراج DNA بر روی ژل آگارز ۷۸
شکل ۳-۲- تکثیر DNA استخراج شده توسط روش PCR با استفاده از پرایمر
β گلوبین ۸۰
شکل ۳-۳- تشخیص موتاسیونهای W402X, A75T, R89Q , L218P ۸۲
شکل ۳-۴- تکثیر ۱۴ اگزون ژن IDUA توسط پرایمرهای ویژه هر اگزون ۸۳
شکل ۳-۵- تعیین اگزون ۶ به عنوان اگزون داری پلی مورفیسم توسط
روش SSCP ۸۴
شکل ۳-۶- تعیین توالی اگزون ۶ و تشخیص موتاسیون P138S ۸۵

فهرست جداول

عنوان صفحه

فصل اول :

جدول ۱-۱- بیماریهای ذخیره ای لیزوزومی ۳
جدول ۱-۲- ۱۳ موتاسیون جدید ایجاد کننده بیماری MPSI در برزیل ۲۸

فصل دوم :

جدول ۲-۱- موتاسیونهای شایع ایجاد کننده سندرم هورلر و پرایمرهای ویژه برای تکثیر نواحی جهش یافته ۶۱
جدول ۲-۲- آنزیمهای محدود کننده ویژه برای هر ناحیه دارای موتاسیون ۶۷
جدول ۲-۳- پرایمرهای ویژه برای تکثیر ۱۴ اگزون ژن IDUA ۶۹

فصل سوم :

جدول ۳-۱- نوع و فراوانی ۴ موتاسیون شایع ایجاد کننده بیماری MPSI در ۱۳ نفر از بیماران ۸۱

فهرست نمودارها

عنوان صفحه

نمودار ۳-۱- نمایش نوع و فراوانی موتاسیونهای شایع ایجـاد کننده بیماری MPS I در ۱۴ نمونه بیمار ۸۶

چکیده:

موکوپلی ساکاریدوز تیپ I (MPSI) ، یک بیماری ذخیره‌ای لیزوزومی‌با شیوع $\frac{۱}{۱۰۰,۰۰۰}$ است. این بیماری بر اثر موتاسیون در ژن کد کنندهٔ آنزیم آلفا – ال – ایدورونیداز (IDUA) که بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۴ قرا ر دارد ایجاد می‌گردد. کمبود این آنزیم بر اثر موتاسیون، سبب تجمع گلیکوز آمینو گلیکانهای هپاران سولفات ودرماتان سولفات در لیزوزومها می‌شود. از نظر کلینیکی می‌توان این بیماری را به ۳ زیر گروه : ۱. سندرم هورلر Hurler (نوع حاد بیماری) ۲. سندرم هورلر شای Shceie (نوع حد واسط بیماری) و ۳ . سندرم شای (نوع خفیف بیماری) طبقه بندی کرد. علائم این بیماری عبارتند از : عقب افتادگی ذهنی و جسمی، بد شکلی استخوانها ، سختی مفاصل ، بزرگی کبد و طحال، بزرگی سر و زبان، کدورت قرنیه و عفونتهای مجرای فوقانی تنفسی که اغلب منجر به مرگ بیمار معمولاً تا سن ۱۰ سال می‌شود.

به علت تنوع قومی ومنطقه ای موتاسیونهای ایجادکننده سندرم هورلر و عدم وجود درمانهای قطعی ، بهترین راهکار به منظور کاهش این بیماری در جمعیتهای انسانی ، شناسایی حاملین موتاسیونهای ایجاد کننده بیماری و جلوگیری ا ز تولد مبتلایان به این بیماری از طریق تشخیص قبل از تولد می باشد.

در این تحقیق به منظور دستیابی به اهداف فوق، موتاسیونهای ایجاد کننده سندرم هورلر در منطقه اصفهان مورد بررسی قرار گرفت. به این منظور از ۲۰ نمونه مشکوک به MPSI ، با آزمایش آنزیمی، ۱۲ نفر به طور قطعی مبتلا به سندرم هورلر و ۲ نفر مبتلا به سندرم شای تشخیص داده شدند. سپس کیفیت DNA استخراج شده از خون آنها توسط روش PCR و با استفاده از پرایمر ژن β گلوبین مورد سنجش قرار گرفت. در مرحله بعد توسط روش RFLP بیماران برای ۹ موتاسیون شایع ایجاد کننده بیماری MPSI ، غربال شدند. از کل ۱۴ نفر ،۶ نفر (٪ ۸/ ۴۲) موتاسیون W402X، ۳ نفر(٪ ۲۱/۴) موتاسیون L218P ،۲ نفر(٪ ۳/ ۱۴) موتاسیون A75T و ۲ نفر (٪ ۳/ ۱۴) موتاسیون R89Q را دارا بودند. ۳ موتاسیون اول مرتبط

با سندرم هورلر و موتاسیون R89Q مرتبط با سندرم شای می‌باشند. به منظور تعیین موتاسیون ۱ نفر باقمیانده ، ۱۴ اگزون ژن IDUA در این بیمار توسط روش PCR تکثیر و توسط روش SSCP ، اگزون شماره ۶ ژن به عنوان اگزون دارای پلی مورفیسم تشخیص داده شد. پس از تعیین توا لی این اگزون، موتاسیون P138S به عنوان یک موتاسیون جدید شناسایی شد.

فصل اول

مقدمه

۱-۱- بیماریهای ذخیره‌ای لیزوزومی

بیماریهای ذخیره‌ای لیزوزومی (LSD)[1] بیماریهایی هستند که بر اثر نقص (کمبود) یا فقدان آنزیمهای ویژه لیزوزومی‌ایجاد می‌شوند. در حدود بیش از ۵۰ بیماری ذخیره‌ای لیزوزومی‌شناخته شده است که هرکدام توسط تجمع مضر سوبسترای ویژهٔ آن آنزیم شناسایی می‌شوند (جدول۱-۱) . این سوبستراها معمولاً لیپیدها و پلی ساکاریدها هستند . گاه تجمع مواد به علت کمبود آنزیم تجزیه کنندهٔ آن ماده و گاه بر اثر کمبود پروتئینهایی است که محصولات تجزیه‌ای را از لومن لیزوزوم به سایتوزول منتقل می‌کنند. در هر دو وضعیت سلولهایی که سوبستراها و مواد تجزیه‌ای در آنها انباشته می‌شوند به شدت آسیب می‌بینند. ناهنجاری استخوانها، ضعف ماهیچه ها و عقب ماندگی ذهنی گهگاه همراه با مرگ بیمار ازعلائم ویژه این بیماریهاست اولین بیماری ذخیره‌ای لیزوزومی‌شناخته شده تیپ II گلیکوژنوزیز در کودکانی است که مقادیر بیش از حد گلیکوژن در کبد، قلب و ماهیچه های اسکلتی ذخیره می‌کنند و اغلب در سنین پایین می‌میرند.

عقب ماندگی ذهنی یک تصویر معمول از بیماریهای ذخیره‌ای لیزوزومی‌است و علت اصلی آن متابولیسم تخریب شدهٔ گلیکولیپیدهاست که از اجزاء مهم بافت مغز و آکسونهای سلولهای عصبی هستند (۶).

---

[1] . Lysosomal storage disease .

جدول۱-۱- بیماریهای ذخیره ای لیزوزومی

Table I. Lysosomal diseases

Disease	*Enzyme deficiency*
Sphingolipidoses	
GM1 gangliosidosis: Landing's disease	β galactosidase
GM2 gangliosidosis:	
variant B or B1: Tay-Sachs' disease	Hexosaminidase A
variant O: Sandhoff's disease	Hexosaminidase A and B
Metachromatic leukodystrophy	Arylsulfatase A
Krabbe's disease	Galactosylceramidase
Fabry's disease	α galactosidase A
Gaucher's disease	β glucosidase
Niemann Pick A or B disease	Sphingomyelinase
Farber's disease	Ceramidase
Wolman's disease	Acid lipase
Austin's disease	Multiple sulfatases deficiency
Mucopolysaccharidoses	
Type I: Hurler's disease (IH)	α-L-iduronidase
Schcie's disease (IS)	α-L-iduronidase
Type II: Hunter's disease	Iduronate-2-sulfate sulfatase
Type III: Sanfilippo's disease:	
type III A	Heparane sulfamidase
type III B	N-acetyl-α-glucosaminidase
type III C	Acetyl-CoA: α-glucosaminide-N-acetyl transferase
type III D	N-acetylglucosamine-6-sulfate sulfatase
Type IV: Morquio's disease	
type IV A	N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase
type IV B	β galactosidase
Type VI: Maroteaux-Lamy's disease	Arylsulfatase B
Type VII: Sly's disease	β glucuronidase
Type IX	Hyaluronidase (HYAL1)
Pycnodysostosis	Cathepsin K
Glycoproteinoses	
Aspartylglucosaminuria	N-acetyl β-glucosaminidase
Fucosidosis	α fucosidase
α mannosidosis	α mannosidase
β mannosidosis	β mannosidase
Schindler's and Kanzaki's disease	α-N-acetylgalactosaminidase or α galactosidase B
Mucolipidoses	
Type I: Sialidosis	α neuraminidase
Type IB: Galactosialidosis	Cathepsin A
Type II and III: mucolipidoses	N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase
Glycogenosis type II	
Infantile (Pompe's disease) and adult forms	α-1,4 glucosidase or acid maltase
Ceroid lipofuscinoses	
Locus CLN1: infantile form (Santavuori-Haltia)	Palmitoyl protein thioesterase
Locus CLN2: late infantile form (Jansky-Bielschowsky)	Tripeptidyl peptidase I
Locus CLN3: juvenile (Batten)	CLN3 protein
Locus CLN4: adult (Kufs)	?
Locus CLN5: late infantile form (Finnish variant)	CLN5 protein
Locus CLN6: late infantile form (variant)	?
Locus CLN7: late infantile form (variant)	?
Locus CLN8: northern epilepsy	Transmembrane protein
Others	
Cystinosis	Cystinosin (cystine carrier)
Sialic acid storage diseases (infantile form, Salla disease)	Sialic acid carrier
Methylmalonic aciduria	Vitamin B12 carrier (CblF)
Niemann Pick type C: NPC1 and NPC2	NPC1 protein, NPC2 unknown
Mucolipidosis type IV	?

۱-۱-۱- موکوپلی ساکاریدوز I (MPS I)

موکوپلی ساکاریدوز[1] یکی از بهترین نمونه های شناخته شدهٔ بیماریهای ذخیره‌ای لیزوزومی‌است که از کمبود آنزیم α-L-ایدورونیداز ناشی می‌شود و منجر به تجمع دو سوبسترای هپاران سولفات و درماتان سولفات در لیزوزومها می‌گردد. از نظر کلینیکی این بیماری به ۳ زیر گروه تقسیم می‌شود :

الف) سندرم هورلر (MPSIH) (نوع حاد بیماری)

ب) سندرم هورلر / شای (MPSI H/S) (نوع حد واسط بیماری)

ج) سندرم شای (MPS IS) (نوع خفیف بیماری)

علت اصلی این بیماری ایجاد جهش[2] در ژن کد کنندهٔ آنزیم α-L- ایدورونیدازاست (IDUA) که از آنزیمهای لیزوزومی می‌باشد . ماهیت و نوع جهشها، فنوتیپهای مذکور را تعیین می‌کند. از علائم ویژه این بیماری می‌توان به موارد زیر اشاره نمود :

عقب ماندگی شدید ذهنی، بزرگی کبد و طحال[3] ، ناهنجاریهای اسکلتی، کوتولگی، اختلالات بینایی و شنوایی، عفونتهای مزمن مجرای فوقانی تنفسی و سختی مفاصل (۷۵).

در مباحث بعدی به تفصیل راجع به این بیماری بحث خواهد شد.

۱-۲- گلیکوز آمینوگلیکانها (GAGs)

با توجه به اینکه سوبسترای اصلی ذخیره شده در لیزوزومها در بیماری موکوپلی ساکاریدوز، موکوپلی ساکاریدها یا GAGs هستند، بنابراین در این قسمت به بررسی ساختار، وظایف و عملکردهای این مواد پرداخته می‌شود.

---

[1] . Lysosomal storage disease .
[2] . Mutation
[3] . Hepatosplenomegaly