

بررسی نقش ژن‌های مسؤل در فرم تک ژنی بیماری پارکینسون و آنالیز بیوانفورماتیکی موتاسیون‌های شایع در آن‌ها

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۲/۱۵ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۸/۲۵

خلاصه

مقدمه: بیماری پارکینسون، یکی از اختلالات رایج تحلیل برنده عصبی می باشد و پس از آلزایمر شایع ترین بیماری عصبی تخریب نورونی رایج در جهان است که به وسیله کاهش نورو نهای دوپامینرژیک در نیگرا استریاتال و تخلیه دوپامین در استریاتوم مشخص می شود. الگوی توارث بیماری پارکینسون وابسته به ژنی که تغییر می یابد متفاوت است، که ممکن است به صورت اتوزومی غالب یا اتوزومی مغلوب باشد. بنابراین جهش ژن‌ها در بیماری پارکینسون سبب اختلال عملکرد میتو کندری، استرس اکسیداتیو، تجمع پروتئین‌ها و استرس اتوفاژیک می شود. در بیشتر بیماران جهش در ژن‌های مختلف، عوامل اپی ژنتیک، عوامل محیطی، سن و یا ترکیبی از این عوامل از علل اصلی این بیماری در نظر گرفته می شود.

روش کار: در این مطالعه با استفاده از روش‌های آنالیز بیوانفورماتیکی همه ی ژن‌ها و جهش‌های این بیماری از سایت HGMD استخراج و سپس در سایت POLY PHEN و SIFT به صورت جداگانه تاثیر جهش‌ها در بروز بیماری بررسی گردید که در نهایت جهش‌های شایع استخراج و به صورت نمودار آماری نمایش و مورد تحلیل و بررسی قرار گرفتند.

نتایج: با توجه به مطالعات بیوانفورماتیکی انجام شده بر روی خانواده‌های بزرگ ژن، ژن‌های مرتبط با بیماری پارکینسون مشخص و عبارتند از: PARKIN، PINK1، DJ1، LRRK2، SNCA، NCA2، NR4A2، FBXO7، PLA2G6، GIGYF2، HTRA2، UCHL1، ATP13A2 و GBA می باشند. از میان ژن‌های شناسایی شده، ژن‌های SNCA، LRRK2 با الگوی توارث اتوزومی غالب و ژن‌های PARK7، PARK2، PINK1 با الگوی توارث اتوزومی مغلوب دچار تغییر می شوند که بیماری را ایجاد می کنند و از والد بیمار به ارث می رسند.

نتیجه گیری: نتایج بررسی‌ها نشان داد که موتاسیون‌های استخراج شده از پایگاه داده ای Sift و Polyphen ۱۸۱ مورد گزارش شده که بیشترین نرخ جهش در ژن parkin با ۳۸ موتاسیون شناخته شد که این در حالی است که مخرب ترین آسیب در ژن‌های LRRK2 و PINK1 و سپس PARKIN مشاهده شده است.

کلمات کلیدی: بیماری پارکینسون، ژن‌های گروه PARK، جهش‌های شایع

شیما عباس نژاد^۱
زهرا رضوانی^{۲*}

^۱ کارشناسی ارشد زیست شناسی سلولی و مولکولی گرایش بیوشیمی، دانشکده شیمی، دانشگاه سراسری کاشان، کاشان، ایران

^۲ استادیار، گروه زیست شناسی سلولی مولکولی، دانشکده شیمی، دانشگاه سراسری کاشان، کاشان، ایران (نویسنده مسؤل)

Email: rezvani@kashanu.ac.ir

مقدمه

کردن متابولیت های فعال تولید شده و ترمیم آسیب های ایجاد شده مشخص می گردد (۸).

یکی از انواع شایع بیماری پارکینسون نوع ایدیوپاتیک آن می باشد که در معاینات پاتولوژیک، کاهش سلول ها در ماده سیاه و سایر مراکز ساقه مغز، کاهش سلول ها در گلوبوس پالیدوس و پوتامن و وجود گرانول های رشته ای اتوزینوفیلیک داخل نورونی در هسته های قاعده ای، ساقه مغز، نخاع و هسته های سمپاتیک مشاهده شده است. از طرفی در پارکینسون ایدیوپاتیک تعادل طبیعی میان دوپامین واستیل کولین مختل شده و سایر واسطه های عصبی مانند نوراپی نفرین نیز کاهش پیدا می نمایند (۹). بنابراین شناسایی ژن های مرتبط با اشکال ارثی بیماری پارکینسون عقیده قدیمی مبنی بر علت غیرژنتیکی بیماری پارکینسون را به چالش کشانده است. ۲٪ از تمام بیماران مبتلا به پارکینسون یک جهش ژنی در آن ها دیده شده، در حالی که این درصد در گروه های سنی جوان با سابقه خانوادگی مثبت و یا در نژادهای خاص به میزان ۷۷٪ می رسد. با این حال، در بیشتر بیماران واکنش بین چندین ژن، آثار تعدیل کننده آلل های مستعدکننده و عوامل اپی ژنتیک، تأثیر عوامل محیطی و سن یا ترکیب این موارد، به عنوان علل اصلی بیماری در نظر گرفته می شوند (۱۰).

طبق بررسی های صورت گرفته چندین شکل شناخته شده نادر از بیماری پارکینسون (PD) با جایگاه ژنتیکی مرتبط شناسایی شده است، و شناخت موتاسیون های مرتبط بینش هایی را نسبت به روند بیماری فراهم کرده است. هنوز، مسیرهای مولکولی و ترانسفورماسیون ژنی که باعث ایجاد حساسیت نورونی می شوند، به طور کافی درک نمی شوند. بنابراین کشف موتاسیون ژن های جدید مطالعات پایه ای را برای بسیاری از کارهای مولکولی در حال انجام در زمینه PD و آزمایش داروهای هدفمند فراهم کرده است. از طرفی، جهش تک ژنی در ژن غالب یا مغلوب وراثتی، تأثیر زیادی در پیشرفت بیماری پارکینسون دارد (۱۱).

پس از تحلیل پیوستگی بر روی خانواده های بزرگ، شش ژن مرتبط با بیماری پارکینسون مشخص شد که عبارتند از

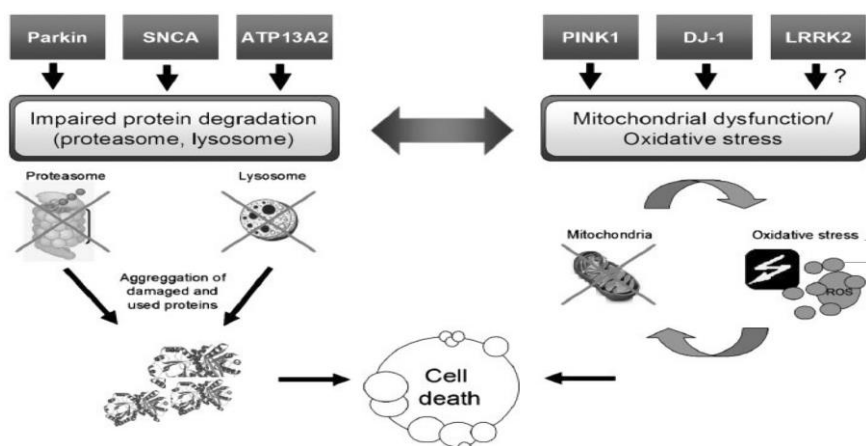
بیماری پارکینسون یک بیماری ناتوان کننده با منشأ اختلالات نورونی می باشد که بین ۴/۱ تا ۴/۶ میلیون نفر از افراد بالای ۵۰ سال را درگیر می کند و دومین بیماری تخریب نورونی رایج در جهان پس از آلزایمر می باشد (۱). علایم اولیه بیماری بعد از تخریب ۶۰ درصد نورو ن های دوپامینرژیک جسم سیاه که سبب ایجاد نقص حرکتی می شود، مشخص می گردد (۲). بررسی ها حاکی از، میزان شیوع بالا در ایالات متحده آمریکا و اروپا (بین ۱۰۸ تا ۳۴۷ در ۱۰۰۰۰۰) و شیوع کم آن را در ژاپن، چین، نیجریه و ساردی نیا (بین ۴۴ تا ۸۱ در ۱۰۰۰۰۰) می باشد. طبق برآورد به دست آمده، شیوع پارکینسون در ایران ۱۵۰ مورد در یکصد هزار نفر جمعیت کشور (یعنی ۱۵ مورد در هر ده هزار نفر) می باشد. در حال حاضر حدود ۳ هزار بیمار مبتلا به پارکینسون در کشور شناخته شده است که ۱۵ درصد مبتلایان پیش از ۵۰ سالگی تشخیص داده می شوند. مردان و زنان به یک اندازه به بیماری پارکینسون مبتلا می شوند و هیچ نژادی نسبت به این بیماری در امان نمی باشد (۳).

مشخصه های کلی این بیماری شامل: نقص حرکتی، لرزش عضلانی در زمان استراحت، کندی حرکت (برادی کینزی) (۲) به دلیل سفتی عضلانی، سختی عضلات و ناتوانی در حفظ قامت می باشد (۴، ۵). پژوهش ها نشان دادند که علایم غیر حرکتی مانند یوست، اختلالات بویایی و افسردگی نیز ممکن است چندین سال زودتر از نقص حرکتی نمایان شود (۶، ۷).

همچنین مطالعات اپیدمیولوژیک مشخص کرده است که عوامل محیطی توسط سه مکانیسم در آسیب تخریب کننده عصبی نقش مهمی ایفا می کند که عبارتند از: ۱- القاء تولید ROS ۲- تغییر متابولیسم میتوکندریایی ۳- تغییر سیکل اکسیداسیون احیا، استرس اکسیداتیو. در مطالعات متعددی نیز آسیب پذیری بالای نورو ن های دوپامینرژیک جسم سیاه به گونه های واکنش پذیر اکسیژن به اثبات رسیده است. استرس اکسیداتیو توسط عدم تعادل بین تولید گونه های واکنش پذیر اکسیژن و توانایی غیرسمی

تشخیص آن از بیماری پارکینسون ایدیوپاتیک قابل افتراق نباشند. الگوی توارث ژن‌های SNCA و LRRK2 اتوزومی غالب که نشان دهنده‌ی وجود یک کپی از ژن تغییر یافته برای ایجاد بیماری کافی می‌باشد. در بیشتر موارد، یک فرد بیمار دارای یک والد بیمار می‌باشد که در ژن‌های PINK1، DJ1، PARKIN، ATP13A2 اتوزومی مغلوب است. این نوع توارث حاکی از یک کپی تغییر یافته در هر یک از والدین فرد مبتلا به بیماری پارکینسون می‌باشد که هیچ علائمی از این اختلال را بروز نمی‌دهند. اما زمانی که تغییرات ژنتیکی موجب تعدیل ریسک پیشرفت بیماری پارکینسون شود الگوی توارث معمولاً ناشناخته می‌باشد (۱۲)

SNCA (سینوکلئین)، LRRK2، DJ1، PINK1، PARKIN، ATP13A2. تحلیل دقیق اشخاص دارای جهش در ژن‌های SNCA (PARK1)، PARKIN (PARK2)، PINK1 (PARK6)، DJ1 (PARK7) و LRRK2 (PARK8) باعث پیشرفت قابل توجه دانش ما از تغییرات بالینی، تصویربرداری مغز و خصوصیات آسیب‌شناختی این بیماری شده است. جهش در ژن‌های SNCA و DJ1 بسیار نادر است، اما جهش در PINK1، PARKIN و LRRK2 مجموعاً در ۳٪ بیماران دیده می‌شود. این در حالی است که در سن کم جهش PINK1، PARKIN در بیماران شروع و به صورت پارکینسونیسم کلاسیک تظاهر می‌کنند و ممکن است



شکل ۱. درگیری اشکال تک ژنی بیماری پارکینسون

مختلف زیست‌شناختی را که معمولاً در سطح مولکولی هستند حل نماید.

سرورهای مورد استفاده رایج در پیش‌بینی جهش‌های بیماری:

در این مطالعه، جهش‌های گزارش شده برای ژن‌های شناخته شده بیماری پارکینسون در Database جهش‌های ژنوم انسان از طریق پایگاه داده قابل دسترسی به آدرس <http://www.hgmd.org> جمع‌آوری گردید و سپس جهت آنالیز بیوانفورماتیکی ابتدا داده‌ها در سایت HGMD بارگذاری، در نهایت همه‌ی ژن‌ها و جهش‌های این بیماری استخراج گردید. سپس با استفاده از سایت POLY PHEN (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph/>) و SIFT)

روش کار

آنالیز بیوانفورماتیکی

پژوهش انجام گرفته از نوع تئوری-بیوانفورماتیک می‌باشد. بیوانفورماتیک یا داده‌پردازی زیستی در واقع یکی از شاخه‌های مهم علوم زیستی است که به کاربرد علوم کامپیوتر در سازماندهی و تحلیل نتایج آزمایشات زیستی می‌پردازد. گسترش روزافزون حجم عظیم داده‌های ژنومی و نیاز به ذخیره، بازیابی و تحلیل مناسب این داده‌ها، موجب پیدایش علم بیوانفورماتیک گردید. این دانش نوظهور، به عنوان یک دانش بین‌رشته‌ای، تلاش می‌کند تا با استفاده از تکنیک‌های موجود در علوم کامپیوتر، ریاضیات، ژنتیک، شیمی، فیزیک و علوم مرتبط دیگر، مسایل

طبق بررسی ها از ژن های واحد در بروز بیماری پارکینسون، اشکال تک ژنی که در بیماری پارکینسون مرتبط هستند، در شکل تک گیر بیماری نیز نقش موثری دارند که در ادامه به آن ها خواهیم پرداخت.

۱- PARK1:

آلفا سینوکلئین (alpha-synuclein) پروتئینی است که در سراسر مغز بیان می شود و در یادگیری، زنده ماندن سیناپسی، پویایی وزیکول ها و سنتز دوپامین نقش دارد. آلفا سینوکلئین از سه حوزه اصلی، شامل: ناحیه آمینوترمینال (اسیدهای آمینه ۷-۸۷) شامل هفت تکرار ناقص است که هر کدام با طول ۱۱ اسید آمینه، و تا حدی با حوزه آبتگریز مرکزی (اسیدهای آمینه ۶۱-۹۵) همپوشانی دارند، دامنه اسیدی، کربوکسی ترمینال منفی (اسیدهای آمینه ۹۶-۱۴۰) می باشد. ژن SNCA پروتئین آلفا سینوکلئین را کد و اولین ژن مرتبط با بیماری پارکینسون خانوادگی است (۵). جهش در این ژن بسیار نادر و حدود ۳۳ درصد برسد (۱۳). SNCA بر روی کروموزوم 21q4 قرار دارد، از ۶ اگزون تشکیل شده که ۵ اگزون آن رونویسی شده است (۱۴). جهش در SNCA حساسیت عصبی را کاهش می دهد و پایانه های پیش سیناپس دوپامین را افزایش داده که این امر سبب استرس اکسیداتیو و القای آپوپتوز ناشی از استرس اکسیداتیو می گردد. همچنین در بیمارانی که جهش در ژن SNCA رخ می دهد علائم خاصی از قبیل زوال عقل زودرس، اختلال عملکرد اتونومیک و مرگ زودرس را از خود نشان می دهند (۱۵).

۶ نوع از شایع ترین جهش در ژن SNCA در جدول ۱ آمده است که بیشترین فراوانی جهش ها در تبدیل اسید آمینه گلیسین به آرژنین در کدون ۵۱ (Gly51Asp) و همچنین Ala30Pro می باشد.

به <http://blocks.fhrc.org/sift/SIFT.html> صورت جداگانه تاثیر این جهش ها در ایجاد بیماری بررسی شدند و جهش های شایع استخراج گردید و به صورت نمودار آماری مورد تحلیل و بررسی قرار گرفت.

الف = SIFT: سرور آنالین SIFT (Sorting intolerant

from tolerant) سروری است که پیشبینی های جایگزینی اسید آمینه ی اثرگذار بر عملکرد پروتئین را بر اساس همولوژی توالی و ویژگی های فیزیولوژیکی اسید آمینه بازگو میکند. از آنجا که تغییرات اسید آمینه در ساختار پروتئین میتواند ویژگی های ساختاری، پایداری و عملکرد پروتئین را تحت تأثیر قرار دهد بنابراین احتمال آن وجود دارد که بر ویژگی های فیزیولوژیک پروتئین نیز تأثیرگذار باشد. سرور از طریق همولوژی توالی موردنظر با ژنهای مرتبط و دومینها از میان گونه ها، امکان تماس همه ۲۰ اسید آمینه ممکن در یک جایگاه را بررسی می کند.

ب = Polyphen: این سرور ارزیابی را بر اساس Position

specific (اختصاصی جایگاه) بودن آن جایگاه اسید آمینه انجام می دهد، به عبارت دیگر این سرور جایگزینی های اسید آمینه ای را بر اساس عملکردی بودن آن ناحیه از پروتئین انجام می دهد، توالی هایی از پروتئین که در طول تکامل بین گونه های مختلف حفظ شده هستند نقش مهمتری در عملکرد پروتئین دارند ولی استثناءهایی هم در این باره وجود دارد، سرور Polyphen مکمل سرور SIFT در ارزیابی به شمار می آید. میزان زیانبار بودن خروجی حاصل از این سرور با کلمه های probably damaging و possibly damaging و قابل تحمل با کلمه Benign نشان داده می شود.

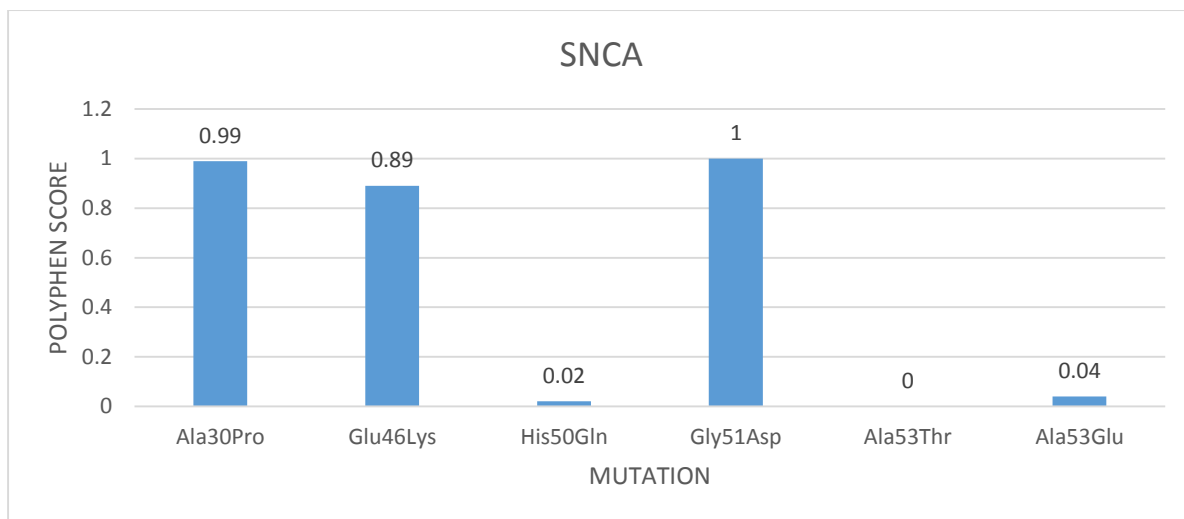
نتایج

جدول ۱. شایع ترین جهش در ژن کد کننده SNCA

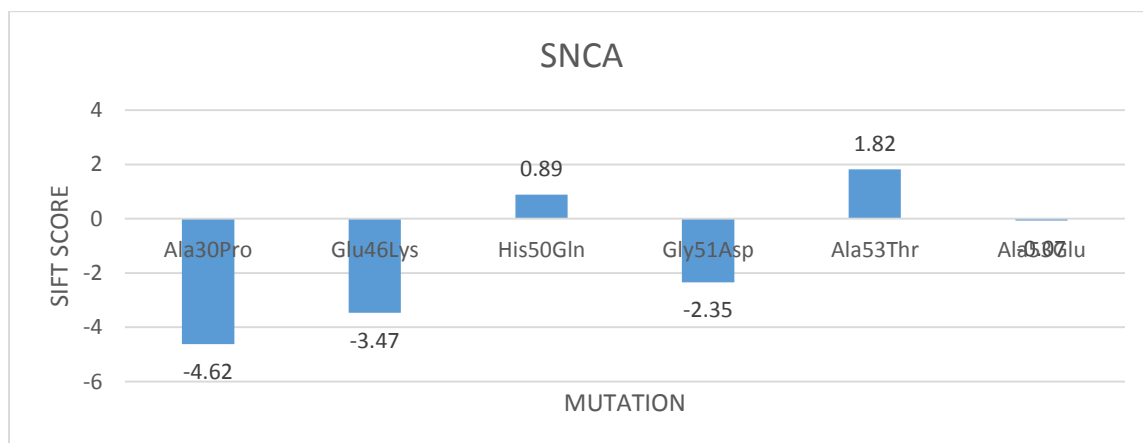
mutation	Polyphen	Score	Sift	score	Exon
Ala30Pro	Probably damaging	0.99	deleterious	-4.62	1
Glu46Lys	Possibly damaging	0.89	deleterious	-3.47	3
His50Gln	Benign	0.02	Neutral	0.89	3
Gly51Asp	Probably damaging	1	Neutral	-2.35	3
Ala53Thr	Benign	0.00	Neutral	1.82	3
Ala53Glu	Benign	0.04	Neutral	-0.07	4

چندین خانواده، جهش ارثی A30P، E46K و A53T در این ژن تایید شده است که با بیماری مرتبط می‌باشد (۱۶، ۱۷).

شکل ۱ نمودارهای SIFT و PolyPhen جهش در ژن PARK1 را نشان می‌دهد. سه جهش (A53T، A30P و E46K) در ژن کدکننده SNCA بسیار غیر معمول هستند.



a



b

شکل ۱. نمودارهای SIFT (a) و PolyPhen (b) جهش در ژن کدکننده SNCA

پروتئین‌های یوبی‌کوئیتین را با باقی مانده‌های پروتئین لیزین ترکیب می‌نماید و سرنوشت سلولی آن‌ها را تعیین می‌کند. دامنه شبه یوبی‌کوئیتین آمینو ترمینال پارکین (UBL) ۶۲ درصد از شباهت به یوبی‌کوئیتین دارد و نقش مهمی را در تثبیت ساختار و کنترل سطوح بیان پارکین ایفا می‌کند (۱۹). از آن جایی که تجمع پروتئین یکی از مخرب‌ترین ویژگی‌های بیماری

2- PARK2 (PARKIN RBR ubiquitin protein ligase)

در ژنوم انسان، PARKIN دومین ژن بزرگ است و این پروتئین فشرده ۴۶۵ اسید آمینه را کد می‌کند. جهش در این ژن به صورت اتوزوم مغلوب رخ می‌دهد (۱۸). حداقل ۲۶۸ نوع PARKIN تا به امروز در پایگاه داده جهش ژن انسانی (HGMD) شناسایی شده است. در فرآیند یوبی‌کوئیتاسیون، پروتئین پارکین به عنوان یک لیگاز E3 عمل می‌کند که

۳۸ جهش در ژن پارکین شناخته شده است که در جدول ۲ گزارش شده است که بیشترین فراوانی جهش ها و همچنین بیشترین آسیب، نتیجه جهش های Cys212Gly، Asn273Ser، Val258Met، Thr240Arg، Cys212Thr، Arg275Trp و Asp212Gly، Asp275Trp، G275Trp8Asp275Trp و Ile298Ser می باشد.

پارکینسون است، فعالیت لیگین موجود می تواند در بیماری پارکینسون دخیل باشد. جهش PARKIN با ایجاد اختلال در عملکرد سیستم یوبی کوئیتین-پروتئاز باعث تجمع سوبسترا های سمی می گردد. PRKN شایع ترین منبع پارکینسونیسم (Parkinsonism) با شروع زودرس اتوزومی همراه است (۲۰)، که مسئول ۴۹ درصد از بیماری PD زودرس را شامل می شود (۲۱).

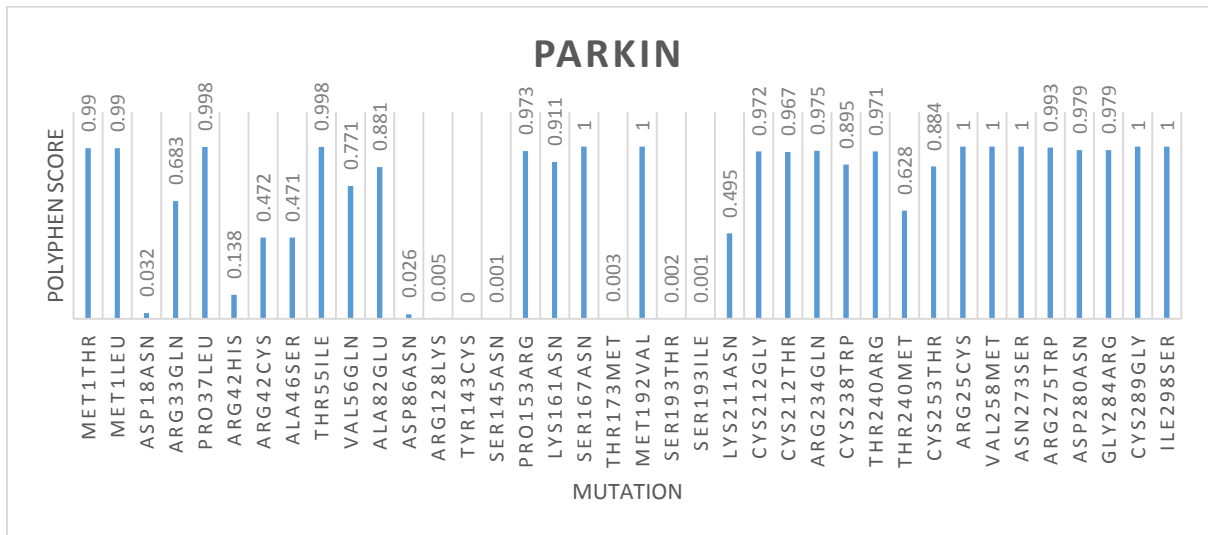
جدول ۲. جهش های شایع شناخته شده در ژن PARKIN

mutation	Polyphen	Score	Sift	score	Exon
Met1Thr	Probably damaging	0.990	Neutral	-2.339	1
Met1Leu	Probably damaging	0.990	Neutral	-0.444	1
Asp18Asn	Benign	0.032	Neutral	-1.955	5
Arg33Gln	Possibly damaging	0.683	Neutral	-0.608	7
Pro37Leu	Probably damaging	0.998	Deleterious	-4.008	7
Arg42His	Benign	0.138	Deleterious	-2.657	7
Arg42Cys	Possibly damaging	0.472	Deleterious	-4.306	7
Ala46Ser	Possibly damaging	0.471	Neutral	-2.397	7
Thr55Ile	Probably damaging	0.998	Neutral	-1.628	8
Val56Gln	Possibly damaging	0.771	Deleterious	-4.304	11
Ala82Glu	Possibly damaging	0.881	Neutral	-0.384	11
Asp86Asn	Benign	0.026	Neutral	-0.588	13
Arg128Lys	Benign	0.005	Neutral	0.187	13
Tyr143Cys	Benign	0.000	Deleterious	-2.676	13
Ser145Asn	Benign	0.001	Neutral	-0.639	14
Pro153Arg	Probably damaging	0.973	Deleterious	-3.675	14
Lys161Asn	Possibly damaging	0.911	Deleterious	-4.456	14
Ser167Asn	Probably damaging	1	Neutral	-1.571	14
Thr173Met	Benign	0.003	Deleterious	-3.534	16
Met192Val	Probably damaging	1	Neutral	-0.367	16
Ser193Thr	Benign	0.002	Neutral	-0.125	17
Ser193Ile	Benign	0.001	Deleterious	-3.029	17
Lys211Asn	Benign	0.495	Deleterious	-4.561	17
Cys212Gly	Probably damaging	0.972	Deleterious	-11.04	20
Cys212Thr	Probably damaging	0.967	Deleterious	-10.08	20
Arg234Gln	Possibly damaging	0.975	Neutral	2.704	22
Cys238Trp	Possibly damaging	0.895	Deleterious	-10.20	23
Thr240Arg	Probably damaging	0.971	Neutral	-2.195	23
Thr240Met	Possibly damaging	0.628	Neutral	-1.978	25
Cys253Thr	Possibly damaging	0.884	Deleterious	-9.845	25
Arg25Cys	Possibly damaging	1	Deleterious	-4.187	27
Val258Met	Probably damaging	1	Deleterious	-2.542	27
Asn273Ser	Probably damaging	1	Deleterious	-2.990	29
Arg275Trp	Probably damaging	0.993	Deleterious	-7.193	29
Asp280Asn	Probably damaging	0.979	Neutral	-2.079	29
Gly284Arg	Probably damaging	0.979	Deleterious	-6.904	30
Cys289Gly	Probably damaging	1	Deleterious	-10.68	30

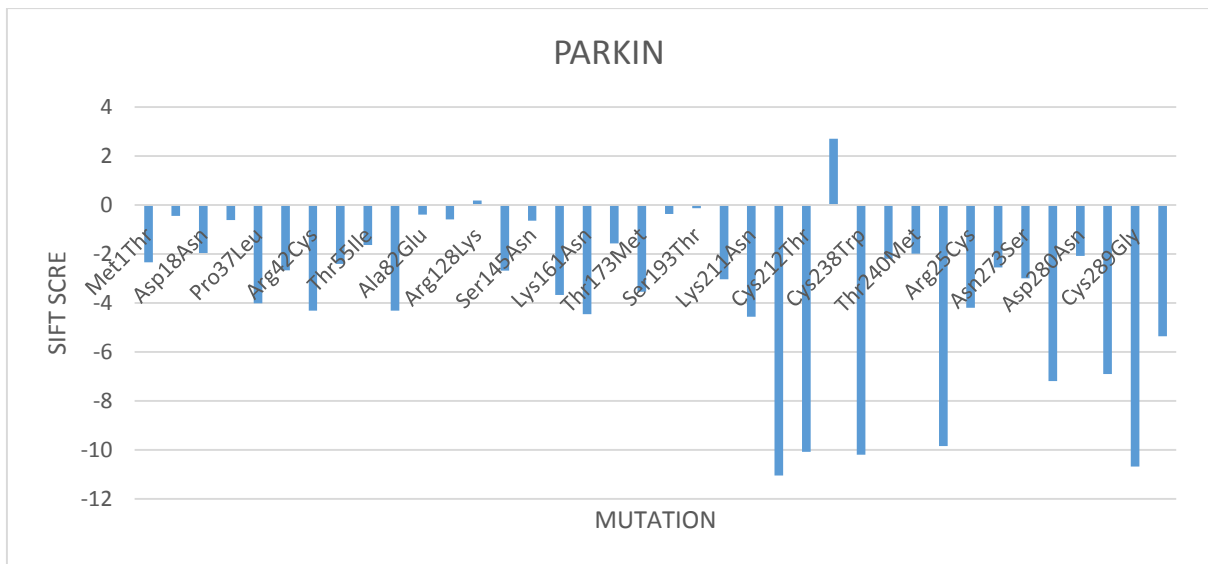
Ile298Ser Probably damaging 1 Deleterious -5.353 31

معمولی لوی مشخص می‌شود. لازم به ذکر است که هیچ تفاوت قابل تشخیصی در علائم بالینی بین بیماران با جهش‌های خاص در پارکین وجود ندارد (۲۲).

جهش‌های ژن پارکین سبب پارکینسونیسم اتوزوم مغلوب (ARJP) در نوجوانان است. این نوع پارکینسونیسم ارثی در ابتدا در ژاپن شناسایی شد و از نظر پاتولوژیک با کمبود قابل توجه نورون‌های دوپامینرژیک نیگرال و عدم وجود اجسام



a



شکل ۲. نمودارهای SIFT (a) و PolyPhen (b) جهش در ژن کد کننده PARKIN

-1 PARK5 (Ubiquitin ceterminal hydrolase L1):

از نوع اتوزومال غالب است که PARK5 جهش در ژن این ژن روی بازوی کوتاه کروموزوم ۴ قرار دارد و به آن می UCHL1 یا L1 ترمینال کربوکسیل یوبی کوئیتین شناخته PGP9.5، همچنین به عنوان UCH-L1 گویند. می شود، یک آنزیم نورونی خاص و یکی از پروتئین های متعدد در مغز است که حاوی ۱-۲٪ از کل پروتئین محلول در مغز را در بر می گیرد. همچنین یک جزء از سیستم یوبیکویتین - پروتازوم است که پروتئین های آسیب دیده را تخریب می کند و با کد کنندگی یک آنزیم دیوبی

کوئیتین کننده در اجسام لوی مشاهده می گردد. اختلال عملکرد در این آنزیم منجر به اختلال در بازیافت یوبی-کوئیتین در سیستم یوبی کوئیتین-پروتازوم می گردد. در این ژن 193M سال ۱۹۹۸، تنها گزارش جهش پاتوژن در دو برادر آلمانی منتشر شد که منجر به شکل برجسته ای از پارکینسون شده بود. مکانیسم بیماری زایی این پروتئین باعث کاهش فعالیت 193M مشخص نیست، اما جهش [23] کم آبی (آبکافتی) می شود

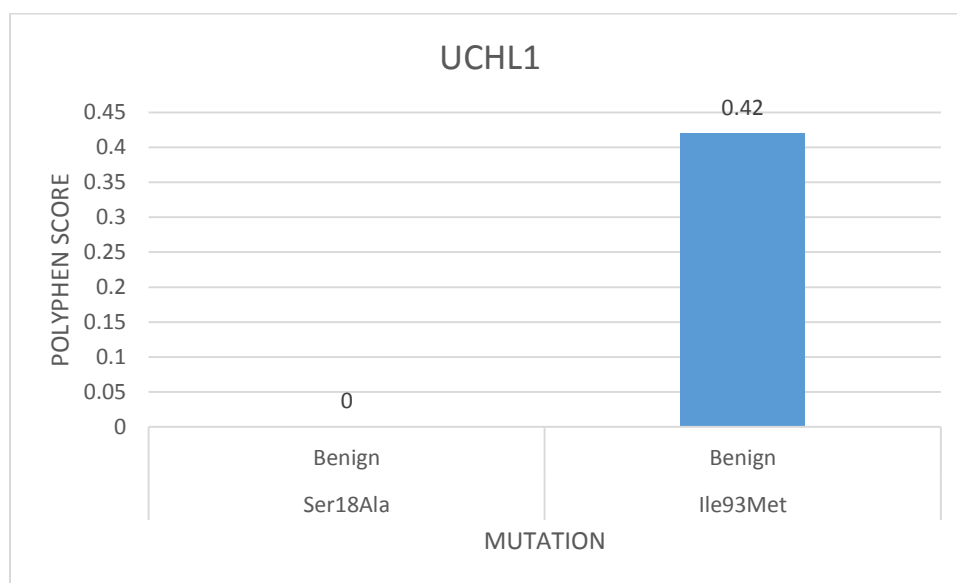
دو جهش در Ser18Ala و Ile93Met در این ژن شناخته شده است که در جدول ۳ فهرست شده است.

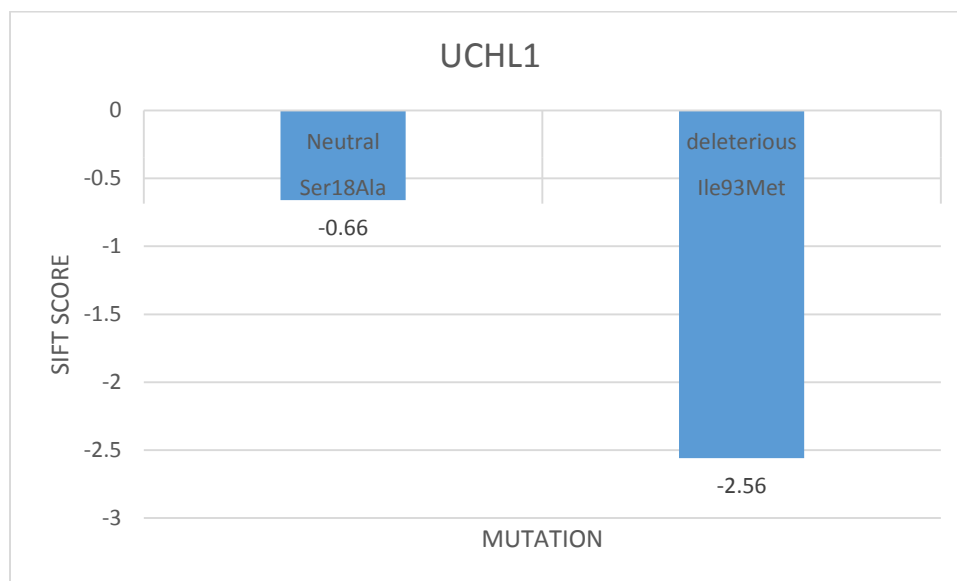
جدول ۳. جهش های شایع شناخته شده در ژن PARK5

mutation	Polyphen	Score	sift	Score	Exon
Ser18Ala	Benign	0.00	Neutral	-0.66	1
Ile93Met	Benign	0.42	deleterious	-2.56	6

این جهش، فعلاً در این حد است که نشان دهنده یک علت غیر معمول PD یا یک جایگزین بی ضرر از یک خانواده است.

کشف جهش I93 M در خانواده های دیگر ژن UCHL1 می تواند به توضیح رابطه PD کمک نماید. به طور کلی در ارتباط با





b

شکل ۳. نمودارهای SIFT (a) و PolyPhen (b) جهش در ژن کدکننده UCHL1

-1 PARK6:

غشاء میتوکندری در شرایط تنش می شود. در مطالعات مختلف نشان داده اند که PINK1 و پارکین با هم مرتبط می باشند و PINK1 احتمالاً فعالیت یوبی کوئیتین لیگازی پارکین را به صورت مستقیم از طریق فسفریلاسیون پارکین یا بطور غیر مستقیم از طریق اعمال اثر روی سایر پروتئین ها تحت تاثیر قرار می دهد (۲۴).

بیشترین نرخ جهش در این ژن با آسیب زایی شدید می باشد که در ادامه به شرح آنها پرداخته ایم

جایگاه PARK6 بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱ (1p35-P36) قرار دارد که دومین جهش اتوزومی مغلوب پس از پارکین است و جهش در این ژن حدوداً همراه ۱ تا ۷ درصد از موارد بیماری پارکینسون می باشد ، که به این ژن PINK1 هم می گویند . یک پروتئین کیناز سرین/ترئونینی را کد می کند که در فضای داخل غشایی و غشاهای میتوکندریایی تمرکز یافته است. همچنین PINK1 نقش محافظت از نورون دارد و این عمل را با فسفریلاسیون در برخی از پروتئین های میتوکندری انجام می دهد (TRAP1). جهش در این ژن باعث کاهش پتانسیل

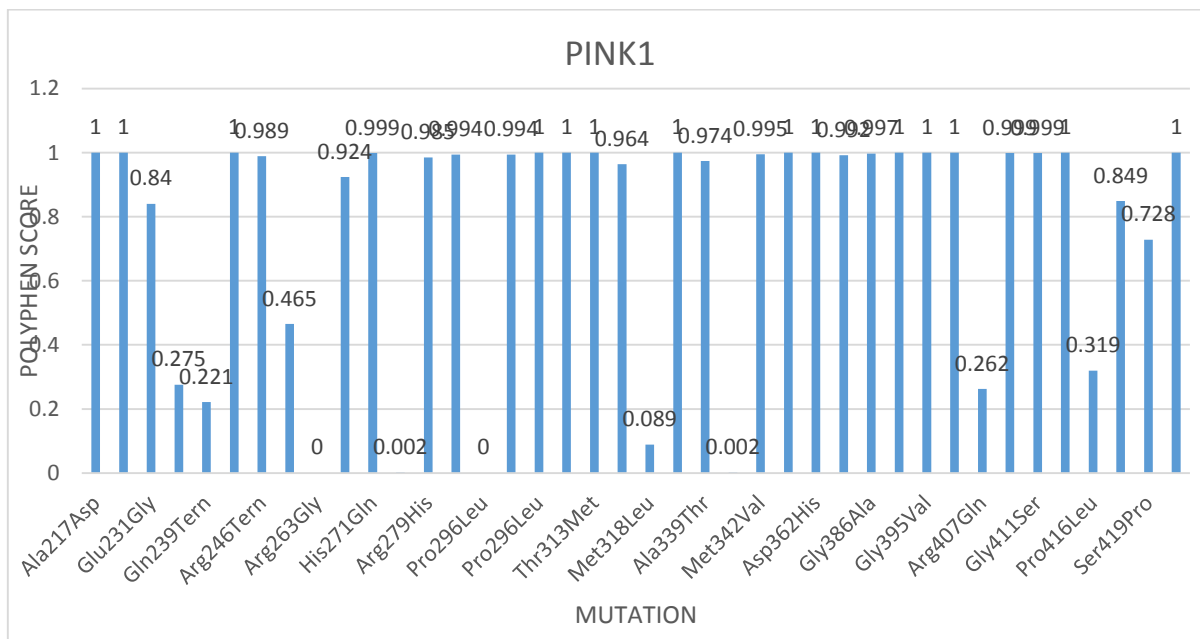
جدول ۴. جهش های شایع شناخته شده در ژن های PINK1

mutation	Polyphen	score	Sift	Score	Exon
Ala217Asp	Probably damaging	1	Deleterious	-5.285	1
Gly227Arg	Probably damaging	1	Neutral	-1.229	1
Glu231Gly	Benign	0.84	Deleterious	-2.875	2
Asn235Ile	Benign	0.275	Deleterious	-3.047	2
Gln239Tern	Benign	0.221	Deleterious	-2.621	2

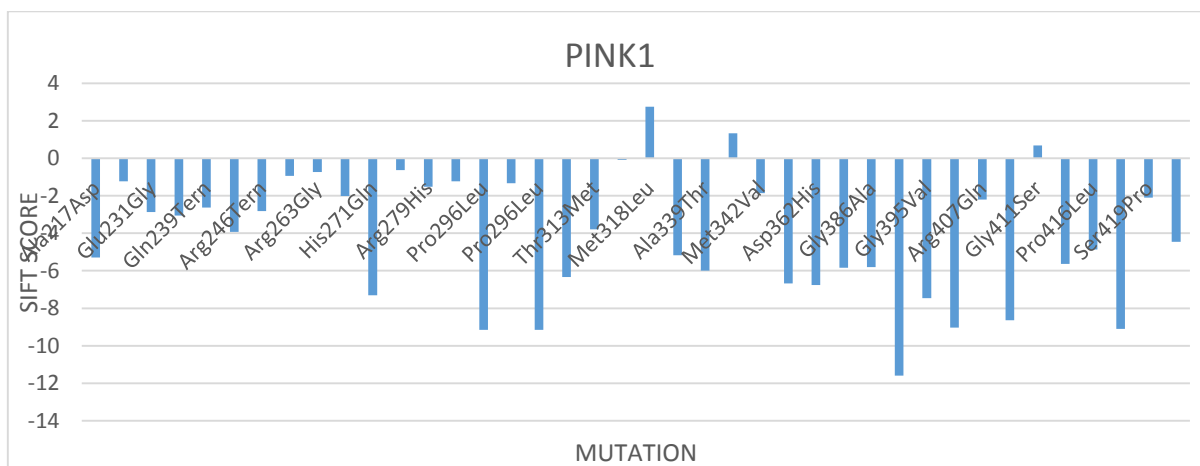
Glu240Lys	Probably damaging	1	Neutral	-3.923	3
Arg246Tern	Probably damaging	0.989	Deleterious	-2.809	3
Tyr256Tern	Possibly damaging	0.465	Neutral	-0.940	3
Arg263Gly	Benign	0.000	Deleterious	-0.725	4
Leu268Val	Possibly damaging	0.924	Neutral	-2.018	4
His271Gln	Probably damaging	0.999	Neutral	-7.313	4
Leu278Val	Probably damaging	0.002	Neutral	-0.638	4
Arg279His	Benign	0.985	Deleterious	-1.525	4
Ala280Thr	Probably damaging	0.994	Neutral	-1.226	4
Pro296Leu	Probably damaging	0.000	Deleterious	-9.150	4
Ala280Thr	Probably damaging	0.994	Deleterious	-1.326	5
Pro296Leu	Probably damaging	1	Deleterious	-9.150	4
Gly309Asp	Probably damaging	1	Neutral	-6.339	5
Thr313Met	Benign	1	Deleterious	-3.785	6
Val317Ile	Probably damaging	0.964	Deleterious	-0.084	6
Met318Leu	Probably damaging	0.089	Neutral	2.748	6
Pro322Leu	Benign	1	Neutral	-5.174	6
Ala339Thr	Probably damaging	0.974	Neutral	-5.984	7
Ala340Thr	Probably damaging	0.002	Deleterious	1.337	7
Met342Val	Probably damaging	0.995	Deleterious	-1.867	7
Leu347Pro	Probably damaging	1	Deleterious	-6.667	7
Asp362His	Probably damaging	1	Deleterious	-6.767	7
Phe385Leu	Probably damaging	0.992	Deleterious	-5.840	7
Gly386Ala	Probably damaging	0.997	Deleterious	-5.800	7
Cys388Arg	Probably damaging	1	Deleterious	-11.60	9
Gly395Val	Probably damaging	1	Deleterious	-7.467	11
Pro399Leu	Probably damaging	1	Deleterious	-9.033	11
Arg407Gln	Benign	0.262	Neutral	-2.210	11
Gly409Val	Probably damaging	0.999	Neutral	-8.632	13
Gly411Ser	Probably damaging	0.999	Neutral	0.683	13
Pro416Arg	Probably damaging	1	Deleterious	-5.640	14
Pro416Leu	Benign	0.319	Neutral	-4.873	14
Glu417Gly	Possibly damaging	0.849	Deleterious	-9.100	16
Ser419Pro	Possibly damaging	0.728	Deleterious	-2.098	16
Pro425Ser	Probably damaging	1	Deleterious	-4.450	16

با پتانسیل غشای پایین تری روی میتوکنندری تنظیم و به این ترتیب پارکین را از سیتوزول جذب می کند (۲۴).

اخیراً، مطالعات نشان داده که PINK1 و پارکین در مسیر خاصی برای سنجش و استخراج انتخابی میتوکنندری های ضعیف شده از شبکه میتوکنندری عمل می کنند. PINK1



a



b

شکل ۴. نمودارهای SIFT (a) و PolyPhen (b) جهش در ژن کد کننده PINK1

۱- PARK

دست و فعالیت های ضد استرس اکسیداتیو اشاره کرد . فرض بر این است که هر گونه نقص در فعالیت های ضد استرس اکسیداتیو منجر به بروز بیماری PD می شود. بیان DJ-1 در سلول هایی که در معرض استرس اکسیداتیو قرار گرفته اند افزایش می یابد . در هنگام افزایش استرس

یکی از ژن های مهم دخیل در بروز PD ، ژن DJ-1 می باشد. DJ-1 در آغاز به عنوان یک انکوژن شناسایی شد . سیزده جهش شامل جهش های نقطه ای و حذفی در ژن DJ-1 در PD شناسایی شده است. DJ-1 عملکرد های متفاوتی دارد که از جمله تنظیم رونویسی ژن های پایین

خود نشان می دهد. ژن DJ-1 مسؤؤل کمتر از 2% موارد بیماری پارکینسون زودرس است که از نظر فنوتیپ شباهت زیادی به اشکال مرتبط با PARKIN و PINK1 دارد. فرم فعال این پروتئین نیز در سلول به صورت دوتایی است. جهش L166P سبب ناپایداری این آرایش دوتایی و در پی آن تجزیه این پروتئین توسط سیستم پروتئازوم می گردد

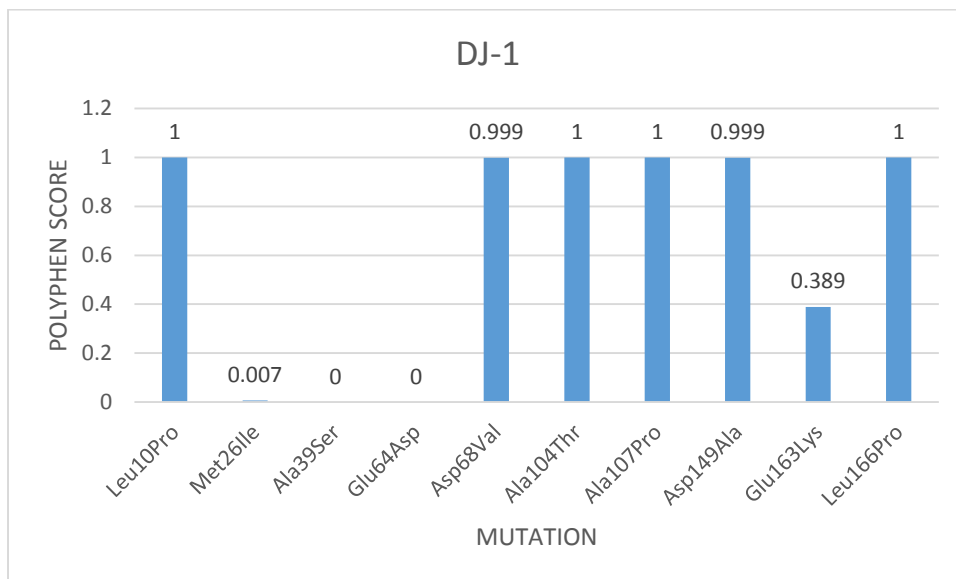
اکسیداتیو آمینو اسید سیستئین در پروتئین DJ-1 اکسید شده و به این ترتیب گونه های واکنش گر اکسیژن (ROS) را از محیط جمع آوری و خنثی می کند. کاهش فعالیت های آنتی اکسیدانی در موارد جهش یافته ی DJ-1 در بیماران مبتلا به PD گزارش شده است. بررسی های ساختاری و بیوشیمیایی نشان داده اند که DJ-1 به صورت همودایمر درمی آید و بیشترین کار آیی را در همان فرم همودایمر از (۲۵).

جدول ۵. شایع ترین جهش ها در ژن PARK7

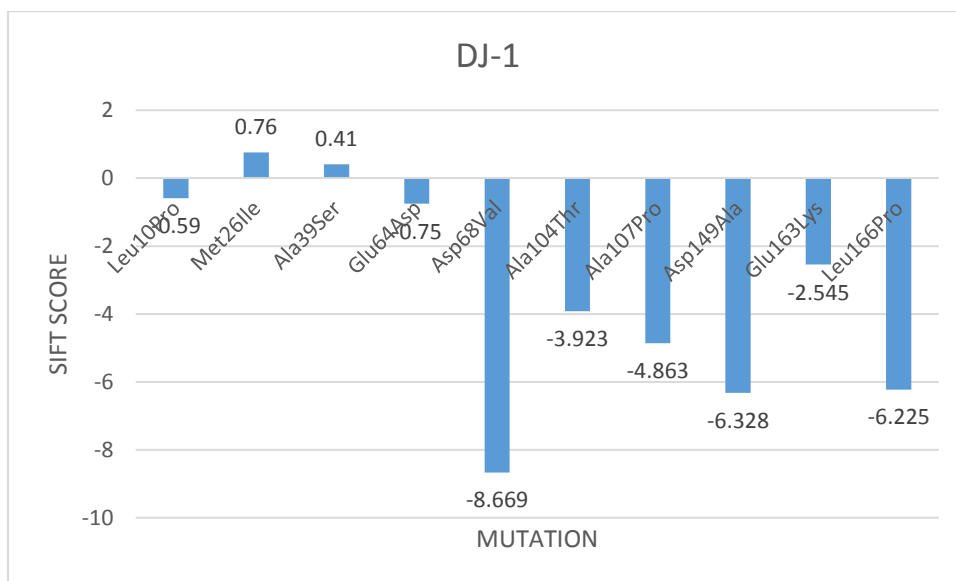
Mutation	Polyphen	Score	sift	score	Exon
Leu10Pro	Probably damaging	1	deleterious	-0.59	1
Met26Ile	Benign	0.007	Neutral	0.76	3
Ala39Ser	Benign	0.00	Neutral	0.41	5
Glu64Asp	Benign	0.00	Neutral	-0.75	7
Asp68Val	Probably damaging	0.999	deleterious	-8.669	7
Ala104Thr	Probably damaging	1	deleterious	-3.923	11
Ala107Pro	Probably damaging	1	deleterious	-4.863	15
Asp149Ala	Probably damaging	0.999	deleterious	-6.328	17
Glu163Lys	Benign	0.389	deleterious	-2.545	17
Leu166Pro	Probably damaging	1	deleterious	-6.225	17

Ala107Pro، Asp149Ala، Leu166Pro آسیب زایی شدیدی دارند.

از ۱۰ موتاسیون شناخته شده در این ژن ۶ موتاسیون Leu10Pro، Asp68Val، Ala104Thr



a



b

شکل ۵. نمودارهای SIFT (a) و PolyPhen (b) از جهش در ژن کدکننده DJ-1

PARK8 -۲

I2020 T و G2385R می باشد. به طور کلی، جهش های LRRK2 ۱۰ درصد از موارد PD خانوادگی با توارث اتوزومال غالب را تشکیل می دهند.

جهش ها عمدتاً در چند اگزون متمرکز می شوند که اغلب انتهای پروتئین کربوکسیل را کد می کنند. رایج ترین جهش جایگزین A (P.G20195) > G C6055 است (۲۶). در جدول ۶، ۳۰ جهش شناخته شده در این ژن را نشان می دهد.

ژن LRRK2 آخرین ژن یافت شده در موارد خانوادگی بیماری پارکینسون است که بر روی کروموزوم ۱۲ در جایگاه ژنی PARK8 وجود دارد. تعداد قابل توجهی از آزمایش ها بر روی جایگاه PARK8 اخیراً به کشف جهش های مرتبط در ژن ۵۱ اگزون LRRK2 کمک کرده است (۲۶). انواع جهش های پاتولوژیک بالقوه شناسایی شده عبارتند از: R1441C، R1441G، R1441H، Y1669C، G2019S.

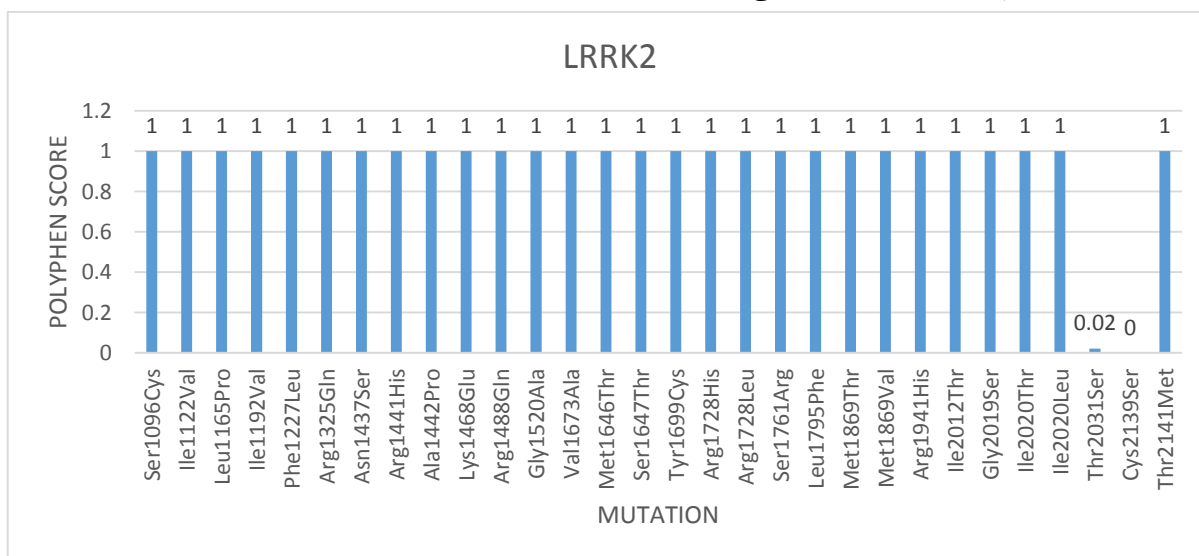
جدول ۶. جهش های شایع شناخته شده در ژن PARK8

<i>mutation</i>	<i>Polyphen</i>	<i>score</i>	<i>Sift</i>	<i>score</i>	<i>Exon</i>
Ser1096Cys	Probably damaging	1	Neutral	-2.012	1
Ile1122Val	Probably damaging	1	Neutral	-0.782	5
Leu1165Pro	Probably damaging	1	Deleterious	-4.309	7
Ile1192Val	Probably damaging	1	Neutral	-0.440	9
Phe1227Leu	Probably damaging	1	Neutral	-0.151	14
Arg1325Gln	Probably damaging	1	Neutral	-1.206	17
Asn1437Ser	Probably damaging	1	Deleterious	-3.765	21
Arg1441His	Probably damaging	1	Deleterious	-3.024	21
Ala1442Pro	Probably damaging	1	Deleterious	-4.276	21
Lys1468Glu	Probably damaging	1	Neutral	-1.147	21
Arg1488Gln	Probably damaging	1	Neutral	-1.411	21
Gly1520Ala	Probably damaging	1	Deleterious	-4.712	26
Val1673Ala	Probably damaging	1	Deleterious	-3.737	30
Met1646Thr	Probably damaging	1	Neutral	-1.943	32
Ser1647Thr	Probably damaging	1	Neutral	-0.151	32

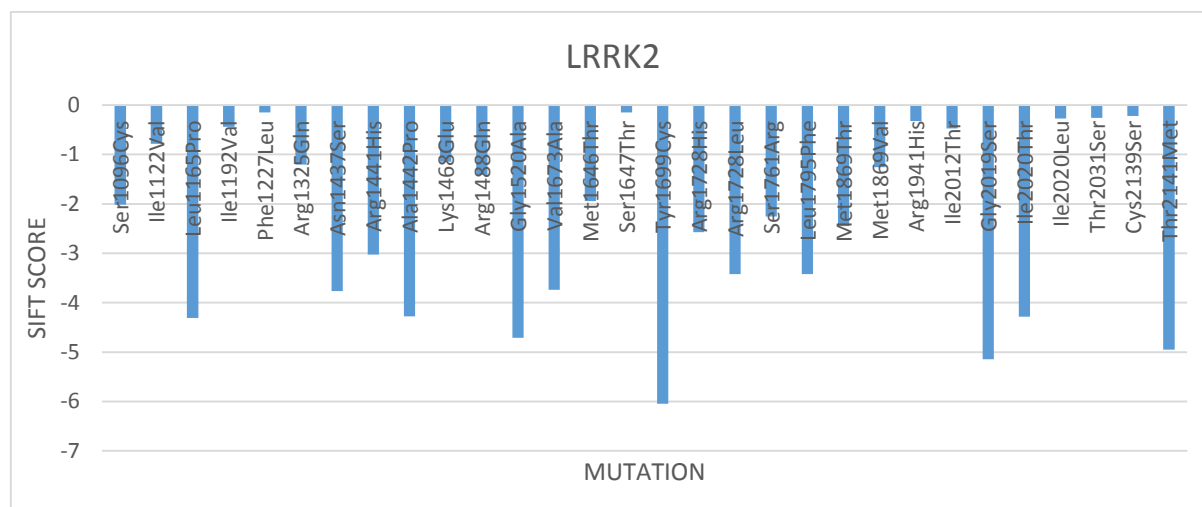
Tyr1699Cys	Probably damaging	1	Deleterious	-6.045	32
Arg1728His	Probably damaging	1	Deleterious	-2.570	32
Arg1728Leu	Probably damaging	1	Deleterious	-3.418	37
Ser1761Arg	Probably damaging	1	Neutral	-2.255	37
Leu1795Phe	Probably damaging	1	Deleterious	-3.422	37
Met1869Thr	Probably damaging	1	Neutral	-2.450	37
Met1869Val	Probably damaging	1	Neutral	-1.255	40
Arg1941His	Probably damaging	1	Neutral	-0.322	40
Ile2012Thr	Probably damaging	1	Neutral	-0.475	43
Gly2019Ser	Probably damaging	1	Deleterious	-5.143	48
Ile2020Thr	Probably damaging	1	Deleterious	-4.286	48
Ile2020Leu	Probably damaging	1	Deleterious	-0.271	48
Thr2031Ser	Benign	0.020	Neutral	-0.260	48
Cys2139Ser	Benign	0.000	Neutral	-0.220	48
Thr2141Met	Probably damaging	1	Deleterious	-4.948	50

جهش‌های G2019S با نرخ‌های بالاتری در سایر جمعیت‌ها مشاهده می‌شود (۲۸)

از میان چنین جهش‌هایی، جهش G2019S بسیار مهم به نظر می‌رسد، زیرا به تنهایی ۵ تا ۶ درصد موارد ارثی و ۱ تا ۲ درصد موارد پراکنده PD را تشکیل می‌دهد (۲۷).



a



b

شکل ۶. نمودارهای (a) SIFT و (b) PolyPhen از جهش در ژن کد کننده LRRK2

PARK -3

دارد که به دنبال آن با زوال عقل، فلج فوق هسته ای و علائم هرمی همراه می باشد. اخیراً یک تحقیق نشان داده که جهش های ناشی از دست دادن عملکرد در ژن ATPase نوع P ATP13A2 است که به حفظ پروتئین در شبکه آندوپلاسمی و در نهایت افزایش تخریب پروتئازوم کمک می کند (۲۹).

این ژن بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱ (1p36) قرار دارد و حاوی ۲۹ اگزون کدکننده است و یک پروتئین تراشه ۱۱۸۰ از خانواده ATPase را کد می کند. ارتباط نزدیکی با PARK6 دارد. ثابت شده است که جهش های هموزیگوت و ترکیبی-هتروزیگوت در ATP13A2 باعث ایجاد نوع آتیبیک AR PD به نام سندرم کوفور راکب می شوند. این عارضه در جوانی شروع و پیشرفت سریع

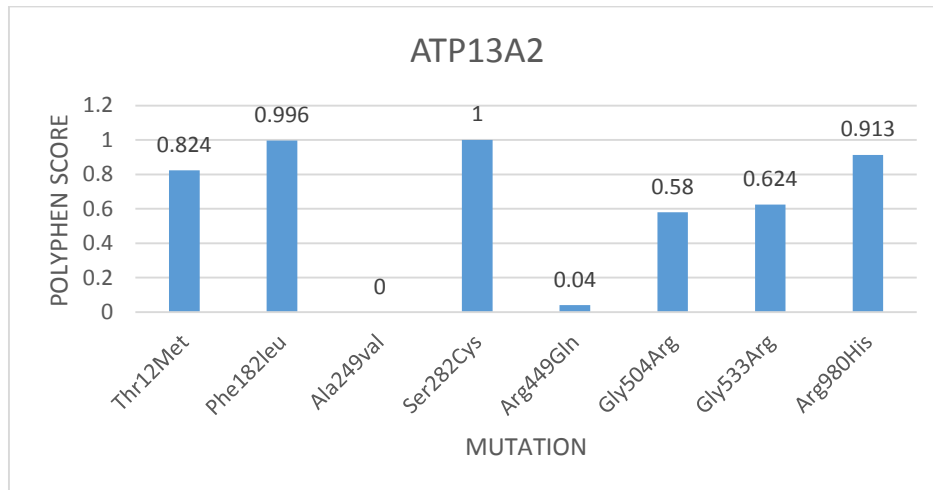
جدول ۷. شایع ترین جهش ها در ژن کد کننده ATP13A2

mutation	Polyphen	score	sift	score	Exon
Thr12Met	Possibly damaging	0.824	Neutral	-0.188	1
Phe182leu	Possibly damaging	0.996	deleterious	-5.6	17
Ala249val	Benign	0.00	Neutral	0.673	23
Ser282Cys	Probably damaging	1	deleterious	-3.204	25
Arg449Gln	Benign	0.040	Neutral	-0.534	41
Gly504Arg	Possibly damaging	0.580	Neutral	-1.080	41
Gly533Arg	Possibly damaging	0.624	Neutral	-1.544	43

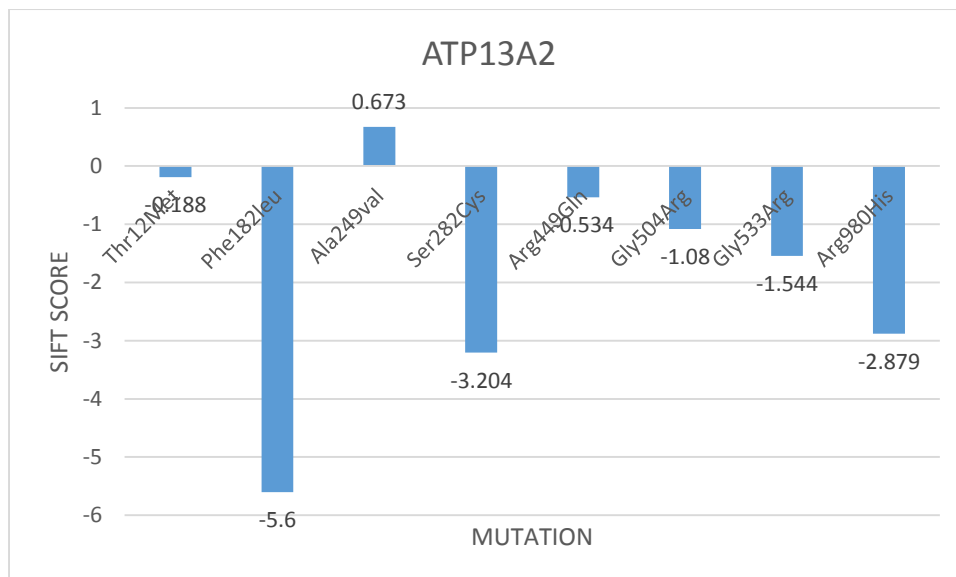
Arg980His Possibly damaging 0.913 deleterious -2.879 43

توسط پروتئازوم از بین می‌روند. بسیاری از جهش‌های میسن هتروزیگوت به صورت منفرد شناسایی شده‌اند، اما عملکرد آن‌ها در بیماری‌زایی PD در حال حاضر نامشخص است.

۸ جهش در این ژن شناسایی شده که جهش Arg980His بیشترین آسیب‌زایی را دارد. اکثر جهش‌ها، پروتئین‌های کوتاه‌شده‌ای تولید می‌کنند که معیوب هستند و در شبکه آندوپلاسمی باقی می‌مانند و در نهایت



A



b

شکل ۷. نمودارهای SIFT (a) و PolyPhen (b) از جهش‌ها در ژن کدکننده ATP13A2

PARK14 -۴

تهاجمی و پیچیده دیستونی زودرس بیماری پارکینسون و همچنین بیماری های عصبی دیگری مانند سندرم کاراک می شود. نقش بالقوه این جهش بارها و بارها تجمع آهن مغز را نشان می دهد ، که یک عنصر تخریب کننده نورون ها مربوط به تجمع آهن مغز است. نکات برجسته بالینی تخریب نورونی مربوط به جهش ژنتیکی در ژن PLA2G6 دیستونی ، دیستروفی آکسون ، دیستروفی مغز ، علائم مخچه ای و زوال عقل با تجمع آهن یا بدون آن است (۳۰).

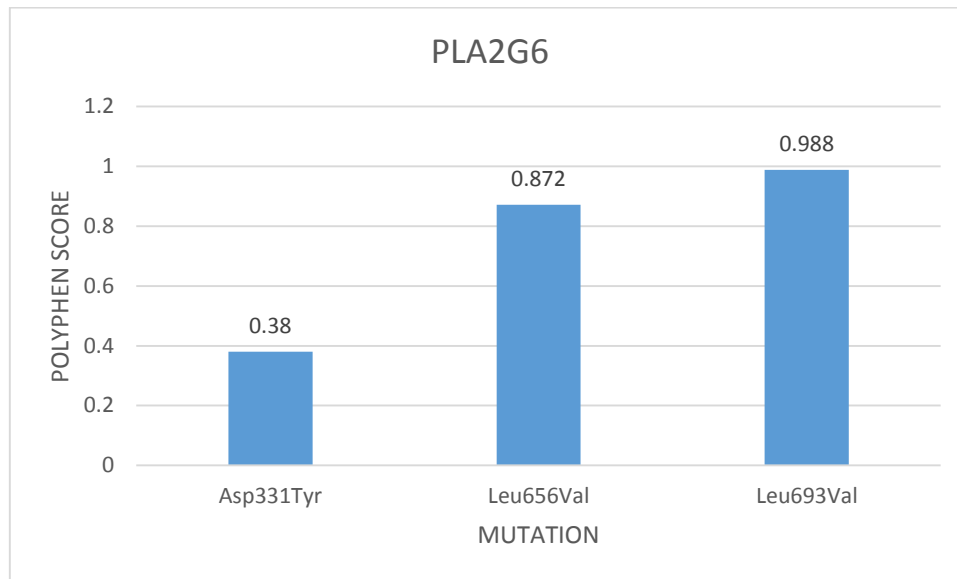
ژن PARK14 روی بازوی بلند کروموزوم ۲۲ قرار دارد ، مرتبط با بیماری اتوزوم مغلوب و بیان کننده PLA2G6 می باشد که عملکردش مانند آنزیم های فسفولیپاز است. ژن PLA2G6 (A2 فسفولیپاز گروه VI) در تولید آنزیمی به نام فسفولیپاز A2 مستقل از کلسیم سیتوزولی دخیل است که این پروتئین آنزیمی به تنظیم مقدار فسفاتیدیل کولین موجود در غشای سلولی کمک می کند تا فسفولیپید را تجزیه کند و یکپارچگی غشای سلولی را حفظ نماید. جهش در PLA2G6 باعث یک اتوزومی

جدول ۹. جهش شایع در ژن کد کننده PARK14

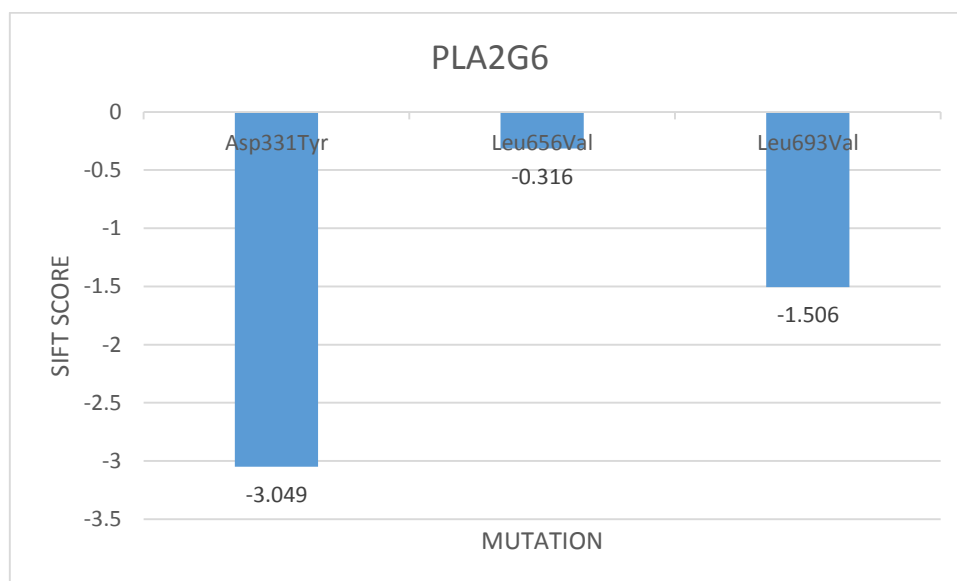
mutation	Polyphen	Score	sift	score	Exon
Asp331Tyr	Benign	0.380	deleterious	-3.049	1
Leu656Val	Possibly damaging	0.872	Neutral	-0.316	7
Leu693Val	Probably damaging	0.988	Neutral	-1.506	9

اسید آمینه هیدروفیل) را نشان می دهد. این تعویض آمینواسید می تواند بر تعامل PLA2G6 با پروتئین های دیگر تأثیر بگذارد.

جهش هموزیگوت و هتروزیگوت در ژن PLA2G6 نقش مهمی در تقویت PD در جمعیت های مختلف دارد. جهش هتروزیگوت جدید جایگزینی C-G در اگزون و تبدیل پرولین (غیر قطبی: اسید آمینه آبگریز) به آرژینین (قطبی):



a



b

شکل ۸. نمودارهای SIFT (a) و PolyPhen (b) جهت در ژن کد کننده PLA2G6

۵- PARK15

ژن *FBXO7*، از حدود چهار موتیف اسید آمینه دامنه یوبی کوئیتین مانند N ترمینال و یک منطقه غنی از پرولین C ترمینال PRR تشکیل شده که این یک کمپلکس پروتئین لیگاز یوبی کوئیتین (زیر واحد) را تشکیل می دهد

ژن *PARK15* بر روی بازوی بلند کروموزوم ۲۲ قرار گرفته است و با بیماری اتوزوم مغلوب مرتبط است و پروتئینی که تحت اثر این ژن بیان می شود *FBXO7* و نقش آن همانند آنزیم یوبی کوئیتین لیگاز یا E3 است.

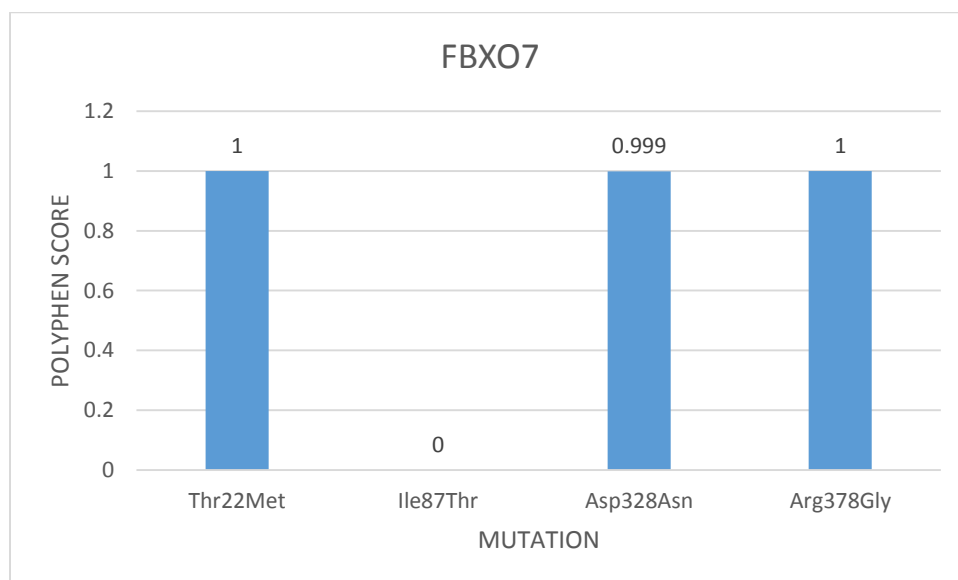
که SKP1-cullin-F-box (SCF) نامیده می شود
(۳۱).

جدول ۹. چهار جهش شناسایی شده در ژن PARK15

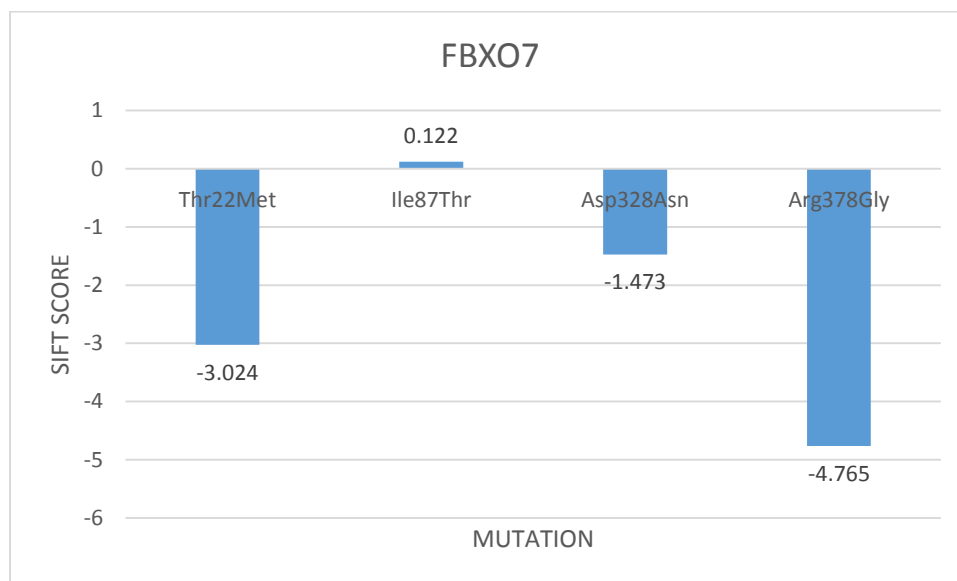
mutation	Polyphen	Score	sift	score	Exon
Thr22Met	Probably damaging	1	deleterious	-3.024	1
Ile87Thr	Benign	0.00	Neutral	0.122	8
Asp328Asn	Probably damaging	0.999	Neutral	-1.473	21
Arg378Gly	Probably damaging	1	deleterious	-4.765	21

علائم پارکینسون و علائم هرمی مشخص می شود، دخیل
است (۳۲).

جهش در ژن FBXO7 (PARK15) در نوع نوجوانی از
پارکینسونیسم به نام سندرم هرمی پارکینسون (PPS) که با



a



b

شکل ۹. نمودارهای SIFT (a) و PolyPhen (b) جهش در ژن کدکننده FBXO7

۱۰-GBA:

کشنده لیپیدهای داخل سلول می‌شود. به ویژه، افرادی که بیماری گوشه در آنها رشدی ندارد؛ اما حامل یک کپی ژن معیوب هستند، هفت تا ۱۰ برابر بیشتر در معرض خطر ابتلا به پارکینسون قرار دارند. جهش در ژن گلوکوسربروزیداز با بروز بیماری پارکینسون در ارتباط است. به عبارتی ژنتیک و افزایش سن می‌توانند به بالا رفتن سطح لیپیدها در مغز شوند که در آسیب‌شناسی حاکی از بیماری پارکینسونمی باشد. در واقع افزایش سطح لیپیدهایی موسوم به glycosphingolipids در ناحیه توده سیاه مغز بیماران مبتلا به پارکینسون نشان داده شده است (۳۴).

میان خطر رشد پارکینسون و گروهی از اختلالات موسوم به بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومال (Lysosomal storage disease) به بیماری گوشه (Gaucher) ارتباط جالبی یافت شده است بیماری گوشه در اثر جهش‌هایی ایجاد می‌شود که در اثر فقدان عملکرد ژن گلوکوسربروزیداز (GBA) می‌باشد (۳۳). این ژن، معمولاً آنزیمی تولید می‌کند که لیپیدها را در هم می‌شکند، اما هنگامی که بیماری گوشه در دوران کودکی پیش می‌آید، کمبود کامل فعالیت این آنزیم، سبب افزایش

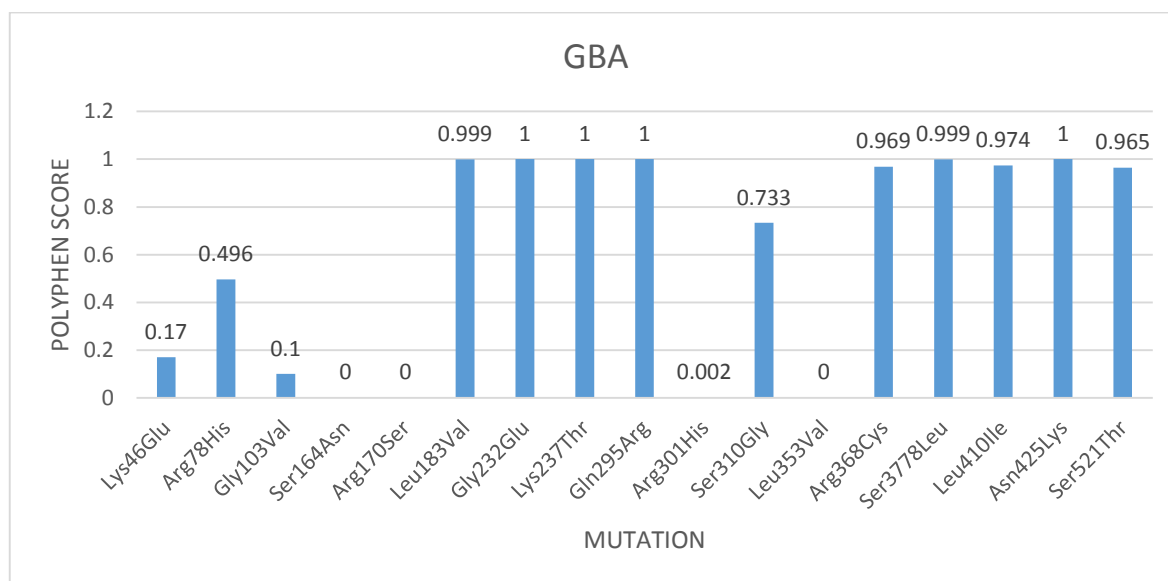
جدول ۱۱. شایع‌ترین جهش‌ها در ژن کدکننده GBA

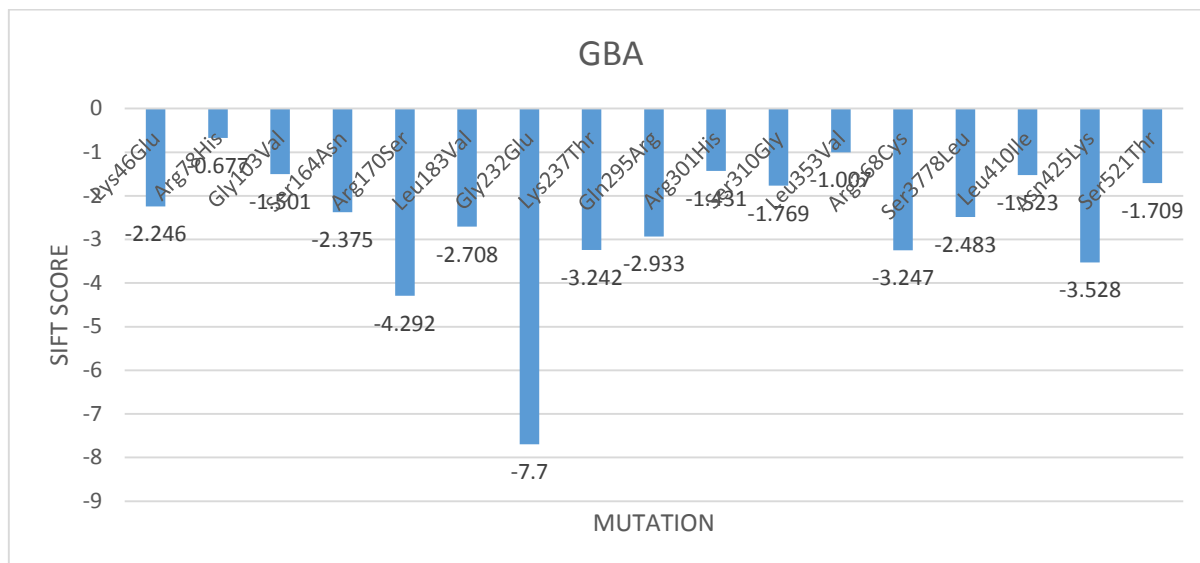
mutation	Polyphen	Score	sift	score	Exon
Lys46Glu	Benign	0.170	Neutral	-2.246	1
Arg78His	Possibly damaging	0.496	Neutral	-0.677	7
Gly103Val	Benign	0.100	Neutral	-1.501	11
Ser164Asn	Benign	0.000	Neutral	-2.375	15
Arg170Ser	Benign	0.000	Deleterious	-4.292	15

Leu183Val	Probably damaging	0.999	Deleterious	-2.708	19
Gly232Glu	Probably damaging	1	Deleterious	-7.700	19
Lys237Thr	Probably damaging	1	Deleterious	-3.242	20
Gln295Arg	Probably damaging	1	Deleterious	-2.933	21
Arg301His	Benign	0.002	Neutral	-1.431	21
Ser310Gly	Possibly damaging	0.733	Neutral	-1.769	25
Leu353Val	Benign	0.000	Neutral	-1.007	25
Arg368Cys	Probably damaging	0.969	Deleterious	-3.247	25
Ser3778Leu	Probably damaging	0.999	Neutral	-2.483	27
Leu410Ile	Probably damaging	0.974	Neutral	-1.523	27
Asn425Lys	Probably damaging	1	Deleterious	-3.528	29
Ser521Thr	Probably damaging	0.965	Neutral	-1.709	29

و E235A, D409V, D409H, N370, L444P) (E340A) سبب افزایش قابل توجهی در سطح آلفا سینوکلئین در نورون ها شده است. در مطالعه دیگری نیز نشان دادند که جهش های GBA می توانند با از بین بردن شبکه آندوپلاسمی پروتئین ها سبب مرگ سلولی شوند (۳۴).

برخی از مطالعات نشان داده اند که GBA های جهش یافته با دخالت آلفا سینوکلئین در میتوکندری و انتقال سیگنال پروتئین های نورون دوپامین بر رشد و بلوغ نورون های دوپامین تأثیرگذار است (۳۵). همچنین در یک مطالعه دیگر نشان دادند که بیان بیش از حد جهش های ژن GBA





b

شکل ۹. نمودارهای SIFT (a) و PolyPhen (b) جهش در ژن کد کننده GBA

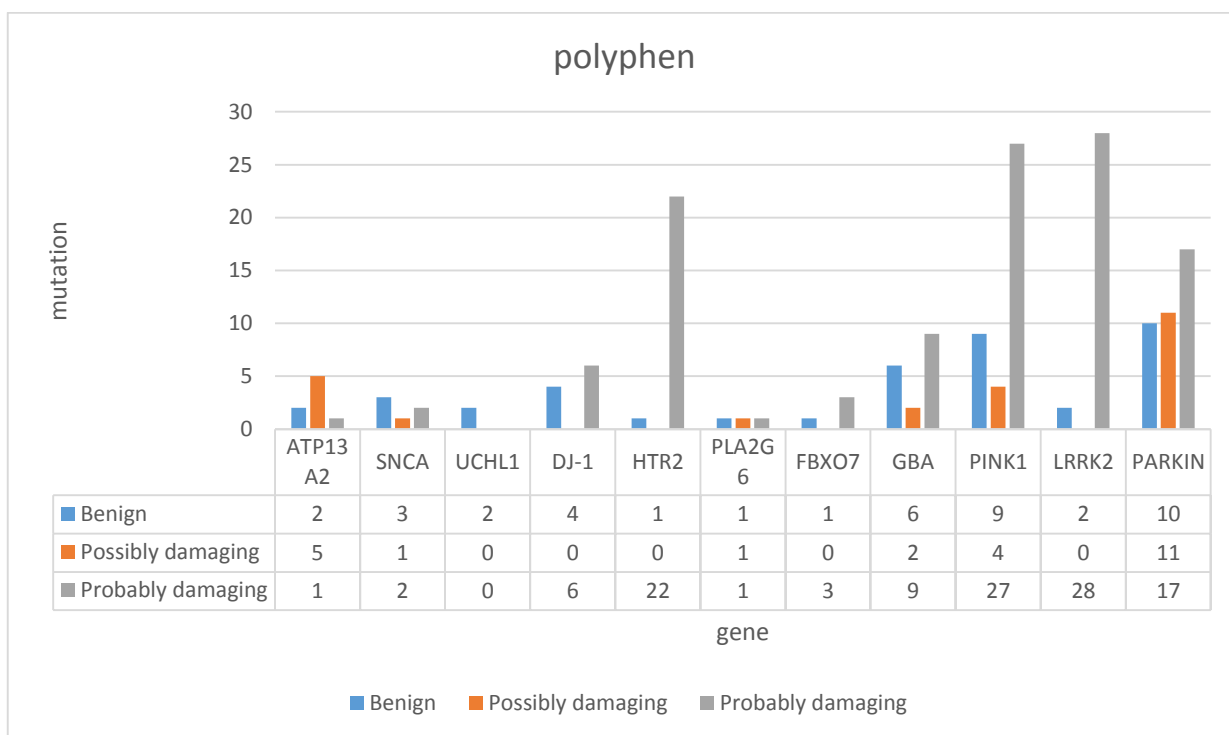
نتایج به دست آمده از سرور POLYPHEN برای تک تک کدون‌ها از ۱۸۱ موتاسیون، ۱۳۹ مورد توسط سرور، زیان آور پیش بینی شد که بیشترین جایگزینی مخرب مربوط به ژن LRRK2 می باشد (هرچه خروجی حاصل به عدد ۱ نزدیک تر باشد جایگزینی مخرب تر خواهد بود).

- ارزیابی جهش‌های مضر:

بیشترین میزان جهش در ژن پارکین با ۳۸ جهش شناخته شده مشاهده شد، اما بیشترین آسیب در ژن‌های LRRK2 و PINK1 و سپس PARKIN مشاهده شد.

- جهش‌های مضر استخراج شده از سرور

:POLYPHEN



شکل ۱۱. مضر ترین جهش های استخراج شده از سرور POLYPHEN

- موتاسیون های زیانبار استخراج شده از سرور SIFT
- از ۱۸۱ مورد موتاسیون بررسی شده توسط این سرور، ۸۵ مورد زیان آور پیش بینی شد که بیشترین میزان جایگزینی مخرب مربوط به ژن PINK1 است.



شکل ۱۲. مضرترین جهش‌های استخراج شده از سرور SIFT

بحث و نتیجه‌گیری

نمود. شناسایی **PINK1**، **PARKIN** و **LRRK2** سبب ارزیابی نقش بیشتر آن‌ها در پاتوفیزیولوژی بیماری پارکینسون را مشخص خواهد کرد. علارغم پیشرفت‌های زیادی که در جهت پاتوفیزیولوژی بیماری پارکینسون در طول دو دهه گذشته ایجاد شده، عمدتاً نتیجه‌ی کشف آن‌ها جهش‌های ژنی خاص بوده که در بروز و آغاز بیماری پارکینسون موثر می‌باشد. پس فهم در رابطه با مکانیسم‌های مولکولی بیماری پارکینسون می‌تواند منجر به کشف روش‌های درمانی نوین شود و نورودژنراسیون را به تعویق بیاورد. امید است نتایج حاصل از این مطالعه افق روشنی در راستای پیش‌آگهی، تشخیص و درمان بیماری پارکینسون به ارمغان آورد.

تعارض منافع

این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

بنابراین شناسایی ژن‌های مرتبط با اشکال ارثی بیماری پارکینسون، این تصور قدیمی را که بیماری پارکینسون غیر ژنتیکی است به چالش کشیده است. در ۲ درصد از تمام بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون، یک جهش ژنی را کشف کرده که این درصد در گروه‌های سنی جوان و با سابقه خانوادگی مثبت و یا در نژاد‌های خاص به میزان ۷۷ درصد می‌رسد. پس از تجزیه و تحلیل، ژن‌های مرتبط با بیماری پارکینسون عبارتند از **SNCA** (آلفا-سینوکلئین)، **LRRK2**، **DJ1**، **PINK1**، **PARKIN**، **ATP13A2** و چندین ژن دیگر که جهش در ژن‌های **SNCA** و **DJ1** بسیار نادر است، اما جهش در **PINK1**، **PARKIN** و **LRRK2** در بسیاری از بیماران دیده می‌شود. شناسایی ژن‌های مرتبط با بیماری پارکینسون در دهه گذشته دید ما را در مورد سبب شناسی بیماری افزایش داده است، بنابراین شناسایی و عملکرد دقیق پروتئین‌های رمزگذاری شده و روند آسیب‌زایی آن‌ها، دانش ما درباره بیماری را دگرگون خواهد کرد.

Original Article

Investigating the role of responsible genes in the monogenic form of Parkinson's disease and bioinformatics analysis of common mutations

Received: 05/05/2021 - Accepted: 06/11/2021

Shima Abbas Nejad¹
Zahra rezvani^{2*}

1 MSC Student of Cellular and Molecular Biology majoring in Biochemistry, Biotechnology Department, Faculty of Chemistry, University of Kashan Kashan, Iran.

2 Assistant Professor, Biotechnology Department, Faculty of Chemistry, University of Kashan, Kashan, Iran (corresponding Author)

Email: rezvani@kashanu.ac.ir

Abstract

Introduction: The inherited pattern of Parkinson's disease varies depending on the gene being altered, which is dominated by both autosomal and autosomal recessive forms. Mutations in Parkinson's disease genes cause mitochondrial dysfunction, oxidative stress, protein accumulation, and autophagic stress. In most patients, mutations in different genes, epigenetic factors, environmental factors, age, or a combination of these factors are among the main causes of the disease.

Methods: For bioinformatics analysis, first, all the genes and mutations of this disease were extracted using HGMD server. Then, using POLYPHEN and SIFT site, the effect of mutations in the disease was investigated separately. Common mutations were extracted and analyzed statistically.

Results: The results showed that the genes LRRK2, SNCA are inherited with the dominant autosomal inheritance pattern and PARK7, PARK2, PINK1 with the autosomal recessive pattern inherited from the patient's parent. All mutations extracted from the Polyphen and Sift 181 databases included 18 mutations in the parkin gene with 38 known mutations, but the most destructive damage was found in the LRRK2, PINK1, and then PARKIN genes.

Conclusion: Over the past 10 years, the etiological conceptions of Parkinson disease have changed from an almost solely environmental mechanism to a complex disorder with major genetic contributors. Identifying responsible mutations in specific genes, particularly α -synuclein, Parkin, PINK1, DJ-1 and LRRK2, has revealed better understanding of Parkinson's disease's clinical and made pathological changes with implications for patient treatment, management and future study.

Keywords: Parkinson disease, Genetic, Mutation, Park genes

References

1. Hosseini M Rajaei Z, Alaei H. Effects of crocin on rotational behavior, lipid peroxidation and nitrite levels in rat's brain striatum in an experimental model of parkinson's disease. *Journal of Isfahan Medical School*. 2015; 33(336): 780-91.
2. Salgado S, Williams N, Kotian R, Salgado M. An evidence-based exercise regimen for patients with mild to moderate parkinson's disease. *Brain Sci*. 2013; 3(1): 87-100.
3. Liu B, Dluzen DE. Oestrogen and nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration: animal models and clinical reports of Parkinson's disease. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*. 2007;34(7):555-65.
4. Cho H-S, Shin M-S, Song W, Jun T-W, Lim B-V, Kim Y-P, et al. Treadmill exercise alleviates short-term memory impairment in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's rats. *J Exerc Rehabil*. 2013; 9(3): 354-61.
5. Goes A, Souza L, Del Fabbro L, De Gomes M, Boeira S, Jesse C. Neuroprotective effects of swimming training in a mouse model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine. *Neuroscience*. 2014; 256: 61-71.
6. Archer T, Fredriksson A. Delayed exercise-induced functional and neurochemical partial restoration following MPTP. *Neurotox Res*. 2012; 21(2): 210-21.
7. Archer T, Garcia D, Fredriksson A. Restoration of MPTP-induced deficits by exercise and Milmed® cotreatment. *PeerJ*. 2014; 2:e531. doi: 10.7717/peerj.531
8. Liu B, Dluzen DE. Oestrogen and nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration: animal models and clinical reports of Parkinson's disease. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*. 2007;34(7):555-65.
9. Cookson MR. The biochemistry of Parkinson's disease. *Annu Rev Biochem* 2005;74:29-52.
10. Lohmann E, Periquet M, Bonifati V, et al. How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? *Ann Neurol* 2003;54(2):176-85.
11. Brücke T, Wöber C, Podreka I, Wöber-Bingöl C, Asenbaum S, Aull S, et al. D2 receptor blockade by flunarizine and cinnarizine explains extrapyramidal side effects. A SPECT study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1995;15(3):513-8.
12. Berry C, La Vecchia C, Nicotera P. Paraquat and Parkinson's disease. *Cell Death Differ*. 2010; 17(7): 1115-25.
13. Pramstaller PP, Schlossmacher MG, Jacques TS, et al. Lewy body Parkinson's disease in a large pedigree with 77 Parkin mutation carrier. *Ann Neurol* 2005;58(3):411-22.
14. zeigler, H. D. sand Alheid, G. F. basal ganglia in: paxions, G, the rat nervous system, 2 nd edition, academic press, 1996. P. 579-614.
15. ebadi, M. Srinivasan, S.K and Baxi, M.D. oxidative stress and antioxidant therapy in parkinsons disease, *prog.neurobiol*,1996. 48: p. 1-19.
16. Conway KA, Rochet J-C, Bieganski RM, Lansbury PT. Kinetic stabilization of the α -synuclein protofibril by a dopamine- α -synuclein adduct. *Science*. 2001;294(5545):1346-9.
17. Jordi Clarimón* and Jaime Kulisevsky. Parkinson's Disease: From Genetics to Clinical Practice. *Current Genomics*, 2013. 14: p. 560-567.
18. Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE. When does Parkinson disease start? *Archives of Neurology*. 2010; 67(7): 798-801.
19. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord*. 2001; 16(4): 622-30.
20. Chen T-F, Chiu M-J, Huang C-T, Tang M-C, Wang S-J, Wang C-C, et al. Changes in dietary folate intake differentially affect oxidised lipid and mitochondrial DNA damage in various brain regions of rats in the absence/presence of intracerebroventricularly injected amyloid β -peptide challenge. *British journal of nutrition*. 2011;105(09):1294-302.
21. Berry C, La Vecchia C, Nicotera P. Paraquat and Parkinson's disease. *Cell Death Differ*. 2010; 17(7): 1115-25.
22. Goedert M. Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci*. 2001; 2(7): 492-501. 14. Lotharius J, Brundin P. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and α -synuclein. *Nat Rev Neurosci*. 2002; 3(12): 932-42.

23. Hampe C, Ardila-Osorio H, Fournier M, Brice A, Corti O. Biochemical analysis of Parkinson's disease-causing variants of Parkin, an E3 ubiquitin-protein ligase with monoubiquitylation capacity. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 15(13): 2059-75.
24. . Ragland M, Hutter C, Zabetian C, Edwards K. Association between the ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 gene (UCHL1) S18Y variant and Parkinson's disease: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2009; 170(11): 1344-57.
25. Gandhi S, Muqit M, Stanyer L, Healy D, AbouSleiman P, Hargreaves I, et al. Pink1 protein in normal human brain and Parkinson's disease. *Brain.* 2006; 129(7): 1720-3.
26. Lockhart P, Lincoln S, Hulihan M, Kachergus J, Wilkes K, Bisceglia G, et al. DJ-1 mutations are a rare cause of recessively inherited early onset parkinsonism mediated by loss of protein function. *J Med Genet.* 2004; 41(3): e22. doi:10.1136/jmg.2003.011106.
27. Biskup S, West AB. Zeroing in on Irrk2-linked pathogenic mechanisms in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1792(7): 625-33.
28. Ferreira M, Massano J. An updated review of Parkinson's disease genetics and clinicopathological correlations. *Acta Neurol Scand.* 2016;1-12. doi: 10.1111/ane.12616.
29. Thomas B, Beal MF. Molecular insights into Parkinson's disease. *F1000 Med Rep.* 2011; 3:7. doi:10.3410/M3-7.
30. Silvio Conedera a, Hulya Apaydin. FBXO7 mutations in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Neurobiology of Aging xxx (2016) 1e5.138.* O. von Bohlen und
31. Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid LP, Goebel I, Mubaidin AF, Wriekat AL, Roeper J, et al. 2006. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet* 38: 1184-1191
32. Karkheiran, S., Shahidi, G.A., Walker, R.H., Paisan-Ruiz, C., 2015. PLA2G6-associated dystoniaparkinsonism: case report and literature review. *Tremor Other Hyperkinetic Mov. (N. Y.)* 5, 317.
33. Delgado-Camprubi, M., Esteras, N., Soutar, M.P., Plun-Favreau, H., Abramov, A.Y., 2017. Deficiency of Parkinson's disease-related gene Fbxo7 is associated with impaired mitochondrial metabolism by PARP activation. *Cell Death Differ.* 24, 120-131.
34. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E 2008. Gaucher disease: Mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat* 29: 567-583
35. Ellen Sidransky and Grisel Lopez. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol.* 2012 Nov; 11(11): 986-998.
36. Thaler, A., Gurevich, T., Bar, S.A., Gana, W.M., Ash, E., Shiner, T., Orr-Urtreger, A., Giladi, N., Mirelman, A., 2017. A dose effect of mutations in the GBA gene on Parkinson's disease phenotype. *Parkinsonism Relat. Disord.* 36, 47-51.