

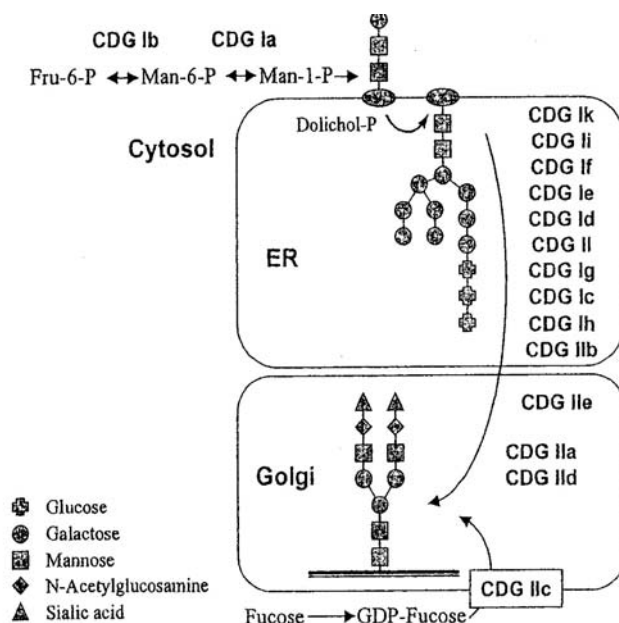
## **فصل ۱۲: گلیکوزیله شدن پروتئین**

**Protein glycosylation:**



بسیاری از آنزیمها، پروتئینهای انتقالی و غشایی، هورمونها و غیره جهت عملکرد نیاز به گلیکوزیله شدن دارند ( جهت تشکیل گلیکو پروتئینها). در تشکیل زنجیره های جانبی کربوهیدراتی در سیتوپلاسم، رتیلولوم اندوپلاسمی و یا شبکه گلژی بیش از ۳۰ آنزیم شرکت می کنند ( شکل شماره ۱۹). شکسته شدن گلیکو پروتئینها در لیزوزومها صورت می گیرد.

شکل شماره ۱۹. گلیکوزیله شدن پروتئینها.



Fru: فروکتوز. Man: مانوز. P: فسفات. GDP: گوانوزین دی فسفات. ER: رتیلولوم اندوپلاسمیک. CDG: نقص مادرزادی گلیکوزیلاسیون.

**بخش ۱- نقائص مادرزادی گلیکوزیلاسیون:****Congenital Disorders of Glycosylation (CDG):**

این گروه از نقائص که قبلاً بنام سندرمهای گلیکوپروتئین با کمبود کربوهیدرات نامیده می شدند، با اختلال در عملکردهای گوناگون فیزیولوژیک و طیف وسیعی از علائم مشخص می شوند. دسته بندی این نقائص بر اساس نکات پاتوفیزیولوژیک می باشد: نوع یک شامل نقائصی در تجمع گلیکان متصل به دولیکول و انتقال آن به پروتئین (اغلب در رتیلولوم اندوپلاسمی) است، در صورتی که نوع دو به نقائصی در گلیکانهای وابسته به پروتئین (اغلب در شبکه گلژی) اشاره می کند. تاکنون اساس مولکولی ۱۶ نقص مشخص گردیده و شایعترین نوع آنها نوع یک a (نقص در آنزیم فسفومانومتاز) است.

**روش تشخیص:**

ارزیابی تشخیصی این دسته از نقائص با بررسی الگوهای گلیکوزیلاسیون در آزمون ایزوالکتریک متمرکز ترانسفرین شروع می شود. این الگوها به انواع یک (افزایش در باندهای دی سیالوترانسفرین و آسیالوترانسفرین همراه با کاهش تترا سیالو ترانسفرین) و دو (افزایش باندهای تری سیالوترانسفرین و منوسیالوترانسفرین) تقسیم میشوند و این انواع مشابه انواع نقائص گلیکوزیلاسیون می باشند. نقائص ثانویه گلیکوزیلاسیون ممکن است در اثر الکلیسم مزمن، گالاکتوزمی کلاسیک یا عدم تحمل فروکتوز ایجاد شوند.

**درمان:**

در اغلب موارد علامتی است و شامل تغذیه با رژیمهای پر کالری از طریق لوله بینی-معدی می باشد. تجویز مانوز در نوع یک a درمان موفقی است و جهت ارتقاء تصویر بالینی بیماران مبتلا به نوع دو، از فوکوز استفاده شده است.

## ۱-۱- نقص مادرزادی گلیکوزیلاسیون نوع یک a:

### Congenital Glycosylation Disorders Type 1a:

شایعترین نوع نقص مادرزادی گلیکوزیلاسیون است و تاکنون ۸۰٪ بیماران تشخیص داده شده در این دسته قرار می‌گیرند.

#### علائم بالینی:

علائم کلی: شامل تغییر شکل ظاهری صورت، پل بینی فرورفته، فک برجسته، گوش‌های بزرگ، توده‌های چربی غیر معمول بخصوص در باسنها، اختلال رشد، اسهال، استفراغ شدید و جهنده، بروز رفلکس آغ زدن یا پریدن غذا در حلق با ورود لقمه غذا بدهان، ناتوانی جویدن غذا، تاخیر تکامل، آتروفی چربی زیرجلدی یا بروز خطوط یا لکه‌های ناشی از آن، لکه‌های پوستی ضخیم شده بر روی اندام تحتانی، حوادث ترومبوآمبولیک و بزرگی احتمالی جثه.

علائم اسکلتی: بروز قوز و اسکولیوز از سنین مدرسه، ایجاد کانتراکتور در اندامها، تغییر شکلهای اسکلتی، محدودیت احتمالی حرکات مفصل پا و وابسته شدن به صندلی چرخدار.

علائم رفتاری: اغلب افرادی اجتماعی و خوشحال با رفتار کلیشه ای هستند.

علائم عصبی: عقب ماندگی روانی حرکتی و ذهنی (ضریب هوشی ۴۰-۶۰)، کری، کاهش تونوس عضلانی، اپی لپسی، کوچک شدن مخچه، تکلم بریده بریده، اختلال در میلینه شدن سیسم عصبی، سکته‌های مغزی خونریزی کننده که در کودکی شایعتر است، آسیب اعصاب محیطی، عدم تعادل، حملات مشابه سکته مغزی، تشنج، استیوپور و فلج یکطرفه اندامها، اغماء، کره، آتروز و دیستونی در برخی از موارد و کاهش سرعت هدایت عصبی.

علائم چشمی: استرابیسم، آب مروارید و رتینیت پیگمنتوزا.

علائم قلبی: افوزیون پریکارد در دوره شیرخوارگی، آسیب عضله قلبی و ناهنجاریهای قلبی.

علائم کبدی: بزرگی کبد و فیروز و اجسام انکلوزیونی در امتحان بافت شناسی کبد.

علائم کلیوی: بزرگی کلیه، پروتئینوری و سندرم نفروتیک.  
 علائم غدد درون ریز: کم کاری گنادها، عدم بروز بلوغ در زنان و کاهش گلوکز خون.  
 علائم هموستاز: بررسیهای انعقادی غیر طبیعی، حوادث خونریزی دهنده یا آمبولی.  
**زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.**

**دوران شیرخوارگی و کودکی:** ممکن است بیمار با عفونتهای شدید، نارسایی قلب یا کبد، کاهش تونوس عضلانی، ورم، خواب آلودگی، اشکال در تغذیه در سه ماه اول زندگی و تمایل کم به شیر خوردن، تمایل به خونریزی یا ترومبوز، عدم توانایی نگه داشتن سر در یکسالگی و تشنج در کمی از موارد تظاهر کند. کودکان بزرگتر معمولاً عقب ماندگی ذهنی غیر پیشرونده و علائم عصبی از جمله عدم تعادل و حملات مشابه سکته مغزی با علائم تشنج، استیوپور، اغماء و فلج یکطرفه اندامها دارند.  
**دوران نوجوانی و بزرگسالی:** در نوع نوجوانی بیماری، عدم تعادل مخرجه ای، هماهنگی کم در حرکات، لاغری اندام تحتانی، تشنج در نیمی از موارد، قوز و اسکولیوز و در نوع بزرگسالی کم کاری گنادها و پیری زودرس مشاهده می شود.  
**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم فسفومانومتاز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نامعلوم.

**روش تشخیص:**

- سرم: کاهش پروتئینهای گوناگون نظیر آنتی ترومبین سه، فاکتورهای انعقادی نه و یازده، پروتئین C و پروتئین S.
  - ادرار: پروتئینوری.
  - خون: افزایش پلاکتها.
  - مایع مغزی نخاعی: افزایش پروتئین.
  - بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- درمان:** علامتی است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی فعالیت آنزیم در آمینوسیتها و نمونه پرزهای کوریونی.

### ۱-۲- سایر نقائص گلیکوزیلاسیون مادرزادی:

#### Congenital Glycosylation Disorders:

در جدول زیر به یافته های بالینی اصلی، نقص آنزیمی و محل آن در داخل سلول، الگوی نوع ایزوالکتریک متمرکز ترانسفرین و نوع سلول مورد استفاده جهت تائید نقص آنزیمی در همه نقائص گلیکوزیلاسیون مادرزادی اشاره شده است.

جدول شماره ۳۰. یافته های بالینی اصلی، نقص آنزیمی و محل آن در داخل سلول، الگوی نوع ایزوالکتریک متمرکز ترانسفرین و نوع سلول مورد استفاده جهت تائید نقص آنزیمی در نقائص گلیکوزیلاسیون مادرزادی:

نوع نقص	نام آنزیم	محل داخل سلول	نوع IEF	تائید با نوع سلولی	تظاهرات بالینی اصلی
Ia	فسفومانوزتاز	سیتوزول	یک	گلبول سفید/ فیبروبلاست	عقب ماندگی روانی حرکتی، تغییر شکل ظاهری، آتروفی مخچه، تشنج، اشکال انعقادی، بی اشتها، اسهال، استفراغ، کاهش تونوس عضلانی
Ib	فسفومانوزایزومراز	سیتوزول	یک	گلبول سفید/ فیبروبلاست	علائم گوارشی، بزرگی و فیروز مادرزادی کبد، اشکال انعقادی، هوش طبیعی
Ic	۱-۳α گلوکوزیل ترانسفراز	RE	یک	فیبروبلاست	علائم گوارشی و کبدی، عقب ماندگی روانی حرکتی، اپی لپسی، استرابیسم، عدم تعادل، کاهش تونوس عضلانی، تغییر شکل ظاهری متغیر
Id	۱-۳ مانوزیل ترانسفراز	RE	یک	فیبروبلاست	افزایش تونوس عضلانی، تشنج، عقب ماندگی روانی حرکتی، آتروفی عصب بینایی، کلونوم غنبيه، سر کوچک
Ie	دولیکول P مانوز سنتاز یک	RE	یک	فیبروبلاست	عقب ماندگی روانی حرکتی، تغییر شکل ظاهری، تشنج، سر کوچک، عدم رشد جسمانی، کاهش تونوس عضلانی محوری، کراتین کیناز و ترانس آمینازها بالا

دولیکول P مانوز یوتیلیزه	RE	یک	فیبروبلاست	عقب ماندگی روانی حرکتی، بیماری پوستی، تشنج، عدم رشد جسمانی، صدمه بینایی	<b>If</b>
$\alpha$ ۱-۶ مانوزیل ترانسفراز	RE	یک	فیبروبلاست	عقب ماندگی روانی حرکتی، کاهش تونوس عضلانی، عدم رشد جسمانی، تغییر شکل ظاهری، سر کوچک	<b>Ig</b>
$\alpha$ ۳ گلوکوزیل ترانسفراز	RE	یک	فیبروبلاست	ورم، آسیب، بزرگی کبد، اشکالات انعقادی، علائم گوارشی، آلبومین پائین	<b>Ih</b>
$\alpha$ ۱-۳ مانوزیل ترانسفراز	RE	یک	فیبروبلاست	عقب ماندگی روانی حرکتی، اشکالات چشمی، تشنج، بزرگی کبد، اشکالات انعقادی	<b>Ii</b>
$\beta$ ۱-۴ مانوزیل ترانسفراز	RE	یک	فیبروبلاست	آسیب عضله قلب، اشکالات انعقادی، سر کوچک، هیدروپس جنینی، تشنج مکرر	<b>Ik</b>
$\alpha$ ۱-۲ مانوزیل ترانسفراز	RE	یک	فیبروبلاست	سر کوچک، تاخیر تکامل، تشنج، بزرگی کبد، کاهش تونوس عضلانی	<b>Il</b>
ان استیل گلوکز آمینیل ترانسفراز	گلژی	دو	فیبروبلاست	عقب ماندگی شدید روانی حرکتی بدون آسیب اعصاب محیطی یا رفتار کلیشه‌ای اشکالات انعقادی، تشنج، هیپوپلازی مغز.	<b>Ila</b>
گلوکوزیداز یک	RE	طبیعی	فیبروبلاست	بزرگی کبد، اشکال تغذیه ای، تغییر شکل ظاهری صورت و جمجمه، کاهش تونوس عضلانی، تشنج، هیپو ونتیلیاسیون	<b>Ilb</b>
GDP فوکوز ترانسپورتر	گلژی	طبیعی	فیبروبلاست	عقب ماندگی روانی حرکتی، تغییر شکل ظاهری صورت و جمجمه، کاهش تونوس عضلانی، عفونتهای شدید، تاخیر رشد، سر کوچک	<b>Ilc</b>
$\beta$ ۴، ۱ گالاکتوزیل ترانسفراز	گلژی	دو	فیبروبلاست	کاهش تونوس عضلانی، اشکال انعقادی، سر بزرگ، هیدروسفالی، آسیب عضلانی، عقب ماندگی روانی حرکتی	<b>Ild</b>
COG-۷	گلژی	دو	فیبروبلاست	تغییر شکل ظاهری، دیسپلازی اسکلتی، زردی، بزرگی کبد و طحال، اپی لپسی، عفونت راجعه، کاهش تونوس عضلانی، نارسایی قلب، پوست شل و چروک خورده، مرگ در شیرخوارگی	<b>Ile</b>
RE: اندوپلاسمیک رتیکولوم، IEF: آزمون ایزوالکتریک متمرکز، COG: کمپلکسی در توزیع گلژی.					



درمان: علامتی است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی فعالیت آنزیم در آمینوسیتها و نمونه پرزهای کوریونی.

نکته: همه انواع نقائص فوق توارث ژنتیکی اتوزوم مغلوب دارند و در اغلب موارد تظاهرات بالینی بیماری از دوره نوزادی یا شیرخوارگی شروع می شود.