ترجمه فا

TarjomeFa.Com

ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

ژن‌های رنگدانه و ژن های سرطان

واژه نامه

ناک‌داون ژن[1]: مهار بیان ژن با حضور یک عامل مسدودکننده اختصاصی مانند مورفولینوز آنتی‌سنس.

تومور بدخیم: نوعی از تومور شدید که قادر به متاستاز است.

متاستاز: انتشار تومور از محل اولیه منشاء به بخش دیگری از بدن.

ردیابی موتاژنز[2]: روش ژنتیکی رو به جلو برای یافتن ژن‌های جدید مورد علاقه با معرفی جهش‌های ژن به ژنوم یک موجود مدل.

انکوژن: تشکیل تومور مشتق شده از ژن، زمانی که جهش پیدا کرده یا در مقادیر غیر طبیعی وجود دارد.

راه‌انداز: توالی بالادست DNA که بیان توالی کد کننده‌ی پایین دست ژن را تنظیم می‌کند. راه‌انداز گاهی اوقات ممکن است به اندازه خود ژن یا بزرگتر از آن باشد. یک به اصطلاح راه‌انداز حداقل، طول راه‌انداز مورد نیاز برای رسیدن به بیان ژن، بدون عناصر مثبت یا منفی است.

گیرنده تیروزین کیناز: گیرنده‌های سطح سلول که در پاسخ به اتصال مولکول‌های لیگاند اختصاصی خارج سلولی، تناوب آبشاری سیگنال‌دهی درون سلولی را فعال می‌کنند.

عامل رونویسی: پروتئین متصل شونده به DNA، که با اتصال به ناحیه راه‌انداز خود، بیان ژن‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

اصلاح‌کننده‌ی تومور: عامل ژنتیکی که ویژگی‌های یک نوع تومور خاص را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

ژن سرکوب‌کننده: ژنی که مانع از تشکیل تومور می‌شود.

---

[1] Gene knockdown
[2] Mutagenesis screen

مقدمه:

رنگیزه و الگودهی رنگ بدن و باله‌ها عملکردهای چندگانه شامل استتار، ارتباط، انتخاب جفت یا شناسایی گونه‌ها در ماهی‌ها دارد. رنگ ماهی‌ها به‌ویژه در فصل تخم‌ریزی به شدت چند شکلی داشته و اغلب اختصاصی جنسیت است. علاوه بر این، بسیاری از گونه‌های ماهی‌ها رنگ خود را در طول چرخه زندگی تغییر می‌دهند. نمونه‌های برجسته از ماهی‌های رنگی شامل ماهی‌های coral reef، poeciliids آمریکای میانی و جنوبی (guppy، *Poecilia reticulata*، platyfish، *Xiphophorus maculatus*، swordtail، *Xiphophorus hellerii*) یا سیکلیدهای دریاچه‌های بزرگ آفریقای شرقی هستند (چشم‌انداز را نیز ببینید: دید رنگی و ارتباط رنگی در ماهی Reef).

رنگ ماهی‌های استخوانی بر اساس شش نوع مختلف سلول‌های رنگدانه است. در مقابل، سایر اجداد ماهی‌ها و چهارپایان، مجموعه کوچکتری از کروماتوفورهای این‌چنینی دارند. بررسی اساس ژنتیکی رنگ ماهی‌ها پیشینه طولانی‌مدت دارد، به خصوص در شرق آسیا، که در آن اشکال رنگی کپور و ماهی‌های قرمز برای بیش از 1500 سال پرورش یافته‌اند. در آغاز قرن گذشته، poeciliid ها برای مطالعه توارث الگوهای رنگ و همچنین تومورهای رنگی مشتق شده از سلول در میان متخصصان ژنتیک محبوب شده‌اند.

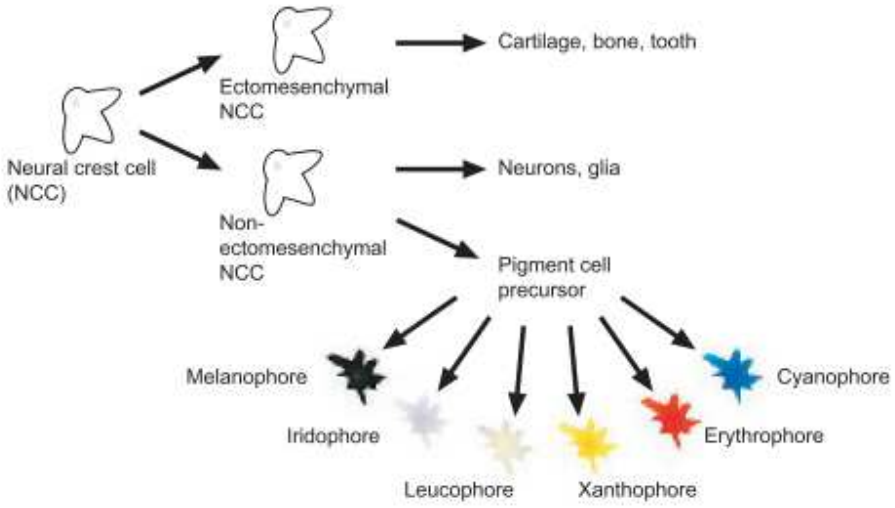
مقاله حاضر یک دید کلی از انواع سلول‌های رنگدانه موجود در ماهی، کنترل ژنتیکی گسترش و تمایز آن‌ها و ژن‌های زمینه‌ساز پلی مورفیسم رنگ بین جمعیت‌های طبیعی ماهی‌ها ارائه می‌دهد. پس از آن در مورد علاقه طولانی‌مدت به ماهی‌ها به عنوان سیستم‌های مدل برای بررسی انواع رنگدانه‌های مشتق شده از سلول سرطان پوست بحث خواهد شد.

سلول‌های رنگدانه در ماهی‌ها

گسترش سلول‌های رنگدانه

دو نوع عمده از سلول‌های رنگدانه در بدن مهره‌داران وجود دارد. سلول‌های سیاه اپیتلیوم رنگدانه‌ای شبکیه، لایه سلولی تاریک در چشم که منشأ نورواکتودرم دارند. در مقابل، سلول‌های رنگدانه پوست (کروماتوفور) که در مقاله حاضر بر آن تمرکز شده است، از تاج عصبی مشتق شده‌اند.

تاج عصبی، یک جمعیت سلولی ناپایدار در طول تکامل اولیه جنینی است که از اکتودرم پشتی بین نئورواکتودرم و اپیدرم بعدی منشا می‌گیرد. از این لایه، سلول‌های عصبی تاج، طی جنینی تا رسیدن به مقصد نهایی خود، از طریق مسیرهای مختلف انتقال می‌یابند. سلول‌های عصبی تاج منجر به تولید حدود 50 نوع سلول مختلف از جمله غضروف، سلول‌های عصبی و کروماتوفورها می‌شوند. تمام آن‌ها در ابتدا multipotent هستند اما به تدریج در طول نمو به سرنوشت یک سلول خاص محدود می‌شوند. تمایز اول می‌تواند بین سلول‌های عصبی تاج اکتومزنشیمال و غیر اکتومزنشیمال ایجاد شود. مورد بعدی در غضروف، استخوان و بافت دندان اتفاق می‌افتد، در صورتی که دومی تا نورون‌ها، گلیا و سلول‌های رنگدانه نیز گسترش می‌یابد. تمام انواع سلول‌های رنگدانه از یک سلول پیش‌ساز رایج نمو پیدا می‌کنند (شکل 1).



شکل 1- مشخصات سلول‌های رنگدانه تاج عصبی

انواع سلول‌های رنگدانه در ماهی‌ها

در ماهی استخوانی، شش نوع اصلی سلول‌های رنگدانه را می‌توان شناسایی کرد که هر کدام در اندامک‌های رنگدانه-ای تخصصی، رنگدانه مشخصی را نشان می‌دهند (شکل 2).

ملانوفور، یوملانین[3] سیاه تا قهوه‌ای رنگ را در ملانوزوم‌های خود سنتز می‌کند (شکل 2). ماهی‌های استخوانی، برعکس پستانداران و پرندگان، فئوملانین روشن‌تر را تولید نمی‌کنند.

ایریدوفورهای[4] بازتاب‌کننده‌ی فلزی، پورین‌های کریستالی به خصوص گوانین را ذخیره می‌کنند، بنابراین پلاکت‌های منعکس‌کننده نامیده می‌شوند (شکل 2(a)). لئوکوفورهای کرمی-سفید نیز در لئوکوزوم‌های خود حاوی پورین هستند (شکل 2(b)). ایریدوفور و لئوکوفورها بسیار به هم نزدیک هستند و با انعکاس نور، رنگ ساختاری ایجاد می-کنند.

کروماتوفورهای زرد تا قرمز بر اساس رنگ کلی آن‌ها یا به عنوان زانتوفور (زرد رنگ، شکل 2(a)) یا به عنوان اریتروفورها (قرمز) طبقه‌بندی می‌شوند. هر دو نوع سلول رنگدانه در اندامک‌های رنگدانه‌ای خود (پترینوزوم‌ها[5])، رنگدانه‌های پتریدین زرد تا قرمز تولید می‌کنند، که به ترتیب زانتوزوم[6] یا اریتروزوم[7] نامیده می‌شوند. علاوه بر این زانتوفورها و اریتروفورها ممکن است رنگدانه‌های کارتنوئیدی زرد تا قرمز رنگ به دست آمده از غذا در وزیکول‌های کارتنوئیدی را در خود ذخیره کنند.

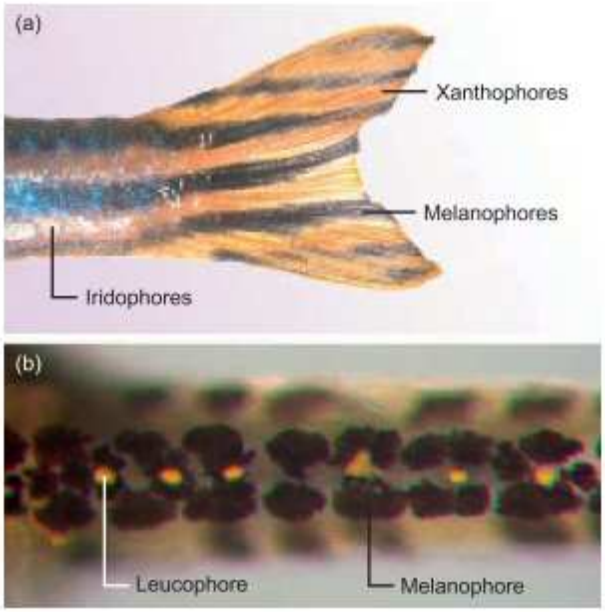
سیانوفورهای آبی رنگ تاکنون فقط در دو گونه از خانواده‌ی Callionymidae (dragonets)، یعنی mandarinfish *Synchiropus splendidus* و picruresque dragonet *S. picturatus* مشاهده شده است. اندامک‌های رنگدانه‌ای این سلول‌ها، سیانوزوم[8] نامیده می‌شود، که از یک رنگدانه آبی رنگ واقعی تشکیل شده است. در سایر ماهی‌ها، رنگ آبی معمولا به عنوان یک رنگ ساختاری تولید شده توسط ایریدوفورها نشان داده می-شود.

پراکنش کروماتوفورها، اغلب ترکیبی از لایه‌های انباشته شده از انواع مختلف سلول‌های رنگدانه، تنوع بی‌پایان از راه-راه، لکه و تکه های از انواع رنگ‌ها را در ماهی‌های استخوانی تولید می‌کند.

---

[3] eumelanin
[4] iridophores
[5] pterinosomes
[6] xanthosomes
[7] erythrosomes
[8] cyanosomes

با توجه به دانش بالای ما، ملانوفورها و ایریدوفورها تنها نوع از سلول‌های رنگدانه هستند که تاکنون برای agnathan (lamprey و hagfish)، ماهی‌های غضروفی (sharks و rays) و ماهی‌های lobe-fin (coelacanth و lungfish) شرح داده شده‌اند (همچنین پوست: رنگ‌بندی و کروماتوفورها در ماهی‌ها را مشاهده کنید).



شکل 2- انواع سلول‌های رنگدانه ماهی استخوانی. (a) دم و باله‌ی دم یک گورخر ماهی بالغ نشان‌دهنده‌ی الگوی راه‌راه‌های مشخص بر اساس ملانوفورهای تیره رنگ. زانتوفورهای زرد و ایریدوفورهای براق. (b) نمایش پشتی تنه یک نوزاد medaka. لئوکوفورهای کرم رنگ توسط ملانوفورهای تیره احاطه شده‌اند.

کنترل ژنتیکی گسترش سلول رنگدانه

با تجزیه و تحلیل سیستماتیکی مجموعه رنگدانه‌ی جهش یافته‌ی گورخرماهی (*Dania rerio*) و medaka (*Oryzias latipes*)، شناسایی ژن‌های رنگدانه انجام شد که ژن‌هایی هستند که در رشد سلول‌های رنگدانه، شکل-گیری الگوها، سنتز رنگدانه یا تغییر رنگ مشارکت دارند. یک منبع مهم برای جهش‌های رنگ‌آمیزی طبیعی در medaka، مجموعه Tomita است. برای گورخر ماهی، مجموعه‌ی بزرگی از جهش‌های رنگ از صفحات بزرگ

جهش‌زایی جداسازی شده است. جدول 1 و شکل 3 نمونه‌هایی از جهش‌های رنگ را نشان می‌دهند که ژن رنگدانه‌ی تحت تاثیر مشخص شده است. علاوه بر این، برخی ژن‌های رنگدانه توسط روش‌های ناک‌داون ژن به طور عملی بررسی شده‌اند. چندین ژن مهم رنگدانه در ماهی‌ها در زیر معرفی خواهد شد.

مشخصات سلول‌های رنگدانه

تشخیص تاج عصبی غیر اکتومزنشیمال توسط فاکتور رونویسی SoxlO تنظیم می‌شود. در گورخر ماهی جهش-یافته‌ی *colorless*، که ژن *soxlO* آن ناقص است، تمام انواع سلول‌های رنگدانه به شدت کاهش یافته‌اند و در سایر مشتقات غیر اکتومزنشیمال نیز نقص مشاهده می‌شود.

تمام انواع کروماتوفورها از یک سلول پیش‌ساز رایج گسترش می‌یابند، اما روابط آنها و محدودیت پیشرفت سرنوشت تبدیل آن‌ها به یک نوع خاص از کروماتوفورها به خوبی شناخته نشده است. با این حال تجزیه و تحلیل جهش‌های رنگ گورخرماهی نشان داده که در طول گسترش هر نوع از کروماتوفورها، بیان یک عامل رونویسی مشخص شده و همچنین یک گیرنده تراغشایی از خانواده گیرنده تیروزین کیناز مورد نیاز است.

ملانوفورها

گورخر ماهی جهش‌یافته‌ی *nacre*، فاقد تمام ملانوفور هاست (شکل 3(a)). این ماهی‌ها در ژن *mitfa* جهش یافته‌اند. عامل رونویسی Mitf، تنظیم‌کننده‌ی اصلی گسترش ملانوفور در مهره‌داران است و بیان *mitfa* برای مشخص کردن سلول-های پیش‌ساز برای سرنوشت ملانوفور کافی است. Mitf به راه‌اندازهای ژن‌های آنزیم سنتز ملانین متصل شده و بیان آن‌ها را تنظیم می‌کند. بیان خود *mitfa* توسط Sox 10 تنظیم می‌شود. ساختارهای DNA حاوی راه‌انداز *mitfa*، می‌توانند به دلیل فعالیت اختصاصی خود برای بیان سایر ژن‌ها در ملانوفورهای ماهی تراریخته استفاده شوند. چنین ساختارهای راه‌انداز *mitfa* ابزار ضروری برای مطالعه سلول رنگدانه و سرطان پوست در ماهی‌ها هستند (مطالب پایین را مشاهده کنید).

در ماهی‌های استخوانی؛ ژن دوم *mitf* یعنی *mitfb*، بیان آنزیم‌های سنتز ملانین را در سلول‌های اپیتلیومی رنگدانه‌ای شبکیه تنظیم می‌کند. در یک کپی از دو کپی *mitf*، ژنوم کل اختصاصی ماهی استخوانی تولید شده است (همچنین به Cellular, Molecular, Genomics, and Biomedical Approaches: Evolution of Fish Genomes مراجعه کنید). به دلیل این رویداد (شناخته شده با پسوند 'a' یا 'b' بعد از اسم ژن) بسیاری از ژن‌های رنگدانه در ماهی‌های استخوانی در دو کپی وجود دارند.

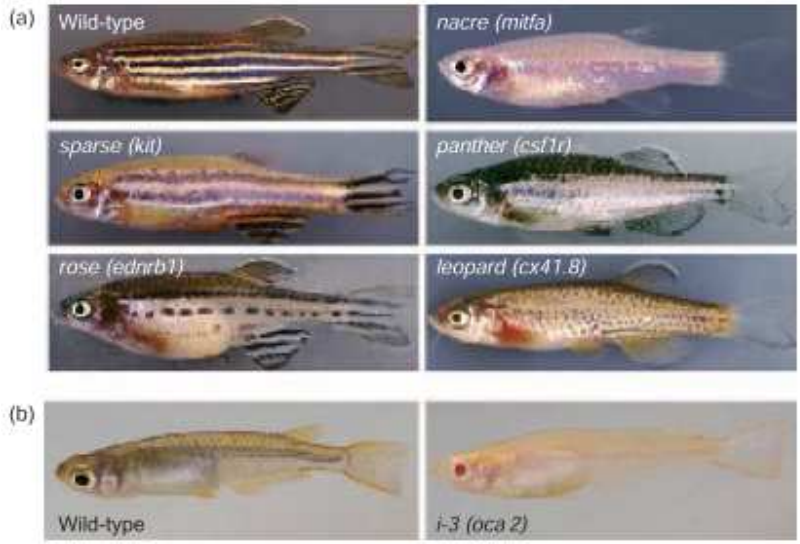
گیرنده‌ی تیروزین کیناز Kita برای انتقال و بقای ملانوفور مورد نیاز است. ماهی جهش‌یافته‌ی *sparse* فاقد عملکرد Kita بوده و با از بین رفتن ملانوفورهای نواری جنینی و اولیه شناخته می‌شود. در مقابل، ملانوفورهای نواری بعدی در جهش‌یافته‌های *sparse* وجود دارند (شکل 3(a)). گیرنده‌ی Kita فعال شده و سیگنال‌های داخل سلولی را به اتصال Kit ligand a (Kida) می‌فرستد. ناک‌داون *kitla* در گورخر ماهی و افزایش بیان *kitla*، تعداد ملانوفورها را به‌ترتیب کاهش و افزایش می‌دهد.

Table 1 Examples of teleost pigment genes

Developmental/cellular function	*Gene*	*Teleost mutant*[a]	*Molecular function*
Neural crest specification	*sox10*	*colorless* (Dre)	Transcription factor
Melanophore specification	*mitfa*	*nacre* (Dre)	Transcription factor
Melanophore migration/survival	*kita*	*sparse* (Dre)	Receptor tyrosine kinase
Melanophore development	*tfap2a*	*lockjaw* (Dre)	Transcription factor
	hdac1	*colgate* (Dre)	Histone deacetylase
	trpm7	*touchtone* (Dre)	Cation channel
	erbb3b	*picasso* (Dre)	Receptor tyrosine kinase
Xanthophore specification	*pax3a*	KD (Dre)	Transcription factor
Xanthophore migration/survival	*csf1ra*	*panther* (Dre)	Receptor tyrosine kinase
Iridophore specification	*foxd3*	*mother superior* (Dre)	Transcription factor
Iridophore migration/survival	*ltk*	*shady* (Dre)	Receptor tyrosine kinase
Pattern formation	*cx41.8*	*leopard* (Dre)	Gap junction protien
	kcnj13	*obelix/jagular* (Dre)	Potassium channel
	fbxw4	*hagoromo* (Dre)	Protein degradation
Melanosome dispersal	*mc1r*	KD (Dre)	Melanocortin receptor
	mlpha	*j120* (Dre)	Protein transport
Melanin synthesis	*tyra*	*sandy* (Dre), *i* (Ola)	Enzyme
	tyrp1a/tyrp1b	KD (Dre)	Enzyme
	silva	*fading vision* (Dre)	Structural protien/enzyme
	oca2	*i-3* (Ola)	Melanosomal transporter
	slc45a2	*b* (Ola)	Melanosomal transporter
	slc24a5	*golden* (Dre)	Melanosomal transporter
Pteridine synthesis regulation	*mycbp2*	*esrom* (Dre)	?

[a]Names of mutant lines from zebrafish (Dre) or medaka (Ola).
Some genes have been studied by gene knockdown (KD).

جدول 1- نمونه‌هایی از ژن‌های رنگدانه teleost



شکل 3- نمونه‌هایی از جهش‌های رنگ teleost. (a) جهش‌های گورخر ماهی. نام و ژن‌های تحت تاثیر (در پرانتز) نشان داده شده‌اند. (b) medaka نوع وحشی در مقایسه با جهش آلبینوی *i-3* (a). اقتباس از شکل 5 در Parichy DM (2006) Evolution of danio pigment pattern development. *Heredity* 92: 200-210.

زانتوفورها

تشخیص زانتوفورها در گورخرماهی نیازمند عملکرد عامل رونویسی Pax3 است. مشخص شده است که Pax3 برای تشخیص ملانوسیت در پستانداران اهمیت دارد. با این حال ناک‌داون ژن‌های *pax3a* در گورخر ماهی منجر به کاهش زانتوفورها شده، در صورتی که تعداد ملانوفورها افزایش می‌یابد. احتمالا Pax3 بیان ژن‌های مورد نیاز برای تمایز زانتوفور را مانند آنزیم‌های سنتز پتریدین تنظیم می‌کند.

گیرنده تیروزین کیناز Csfl ra مرتبط، بسیار شبیه به نقش Kita برای ملانوفورها، برای انتقال و بقای زانتوفور مورد نیاز است. فرد جهش‌یافته‌ی مرتبط با *panther*، بیشتر زانتوفورها را ندارد و به نظر می‌رسد که این عدم وجود زانتوفور، مسئول از دست رفتن الگوی راه راه ملانوفور در بالغ‌هاست (شکل 3(a)).

ایریدوفورها و لئوکوفورها

حضور فاکتور رونویسی Foxd3 برای تفکیک ایریدوفورها ضروری است. به نظر می‌رسد که عملکرد آن منجر به تنظیم کاهشی بیان *mitfa* در سلول‌های پیش‌ساز و به دنبال آن تولید ایریدوفورها می‌شود.ایریدوفورها نیز برای گسترش خود به یک گیرنده‌ی اختصاصی تیروزین کیناز نیاز دارند. مشخص شده است که افراد جهش‌یافته‌ی *shady*، که تعداد ایریدوفورها در آن‌ها کاهش یافته است، در ژن تیروزین کیناز لئوکوسیت (*ltk*[9]) ناقص هستند.

اگرچه جهش‌های لئوکوفور در medaka (به عنوان مثال *leucopbore free*) وجود دارد، تاکنون هیچ ژنی شناخته نشده است که در گسترش لئوکوفور مشارکت داشته باشد.

شکل‌گیری الگوی رنگ

مطالعات در مورد شکل‌گیری الگوی رنگ عمدتا روی الگوی راه راه بالغین گورخرماهی متمرکز شده است (شکل 1(a)). مدل‌های ریاضی یک مکانیسم واکنشی انتشار را پیش‌بینی می‌کند که تشکیل دهنده‌ی این الگو است. بررسی‌ها نشان داده‌اند که برهمکنش بین ملانوفورها و زانتوفورها برای شکل‌گیری نوارها ضروری است.

در فرد جهش‌یافته‌ی *leopard*، الگوی راه راه بالغین به یک سری از نقاط تبدیل شده است. جهش در اتصال شکافدار ژن *connexin 41.8* (*cx41.8*) رخ داده است. اتصالات شکافدار تماس‌های سلول به سلول را به هم مرتبط می‌کنند که با تئوری برهمکنش سلول- سلول تشکیل الگوی راه‌راه در ارتباط است.

ژن‌های متعددی در گسترش بیش از یک نوع از سلول‌های رنگدانه درگیر هستند. یک مثال آن ژن *ednrbla* است که در ملانوفورها، ایریدوفورها و زانتوفورها بیان شده است. نبود این ژن منجر به نقص در الگوی راه‌راه گورخر ماهی جهش‌یافته‌ی *rose* می‌شود (شکل 3(a)). نبود هورمون رشد سوماتولاکتین در medaka جهش‌یافته، *color interfere*، منجر به افزایش لئوکوفورها و کاهش همزمان زانتوفورها می‌شود. بسیاری از ژن‌های دیگر که در گسترش کروماتوفورها درگیر هستند، شناخته شده اشت (مثال‌های بیشتر در جدول 1 آمده است)، اما بحث در مورد آن‌ها فراتر از حدود مقاله حاضر است.

ژن‌های سنتز رنگدانه

---

[9] *leucocyte tyrosine kinase*

بسیاری از جهش‌های رنگ ماهی استخوانی، به دلیل نقص در سنتز رنگدانه، از طریق رنگ روشن‌تر کروماتوفورها (hypopigmentation) مشخص می‌شوند. برخی از ژن‌های مسئول شناسایی شده‌اند.

سنتز ملانین

در ملانوفورها و اپیتلیوم رنگدانه‌ای شبکیه، یوملانین سیاه، توسط آنزیم‌های خانواده‌ی تیروزیناز: تیروزیناز (Tyr)، دوپاکروم تائوترومراز[10] (Oct) و پروتئین مربوط به تیروزیناز (Tyrpl[11]) از تیروزین سنتز می‌شود (شکل (a) 4). عدم تشکیل یوملانین منجر به انواع مختلف آلبینیسم می‌شود. لاین‌های جهش‌یافته‌ی نوع *i* (medaka) و *sandy* (zebrafish) آلبینیسم کامل دارند و فاقد رنگدانه‌های ملانین هستند. هر دو جهش یک ژن معیوب *tyra* دارند. ناک‌داون ژن-های در گورخر ماهی منجر به یک نوع آلبینیسم قهوه‌ای می‌شود.

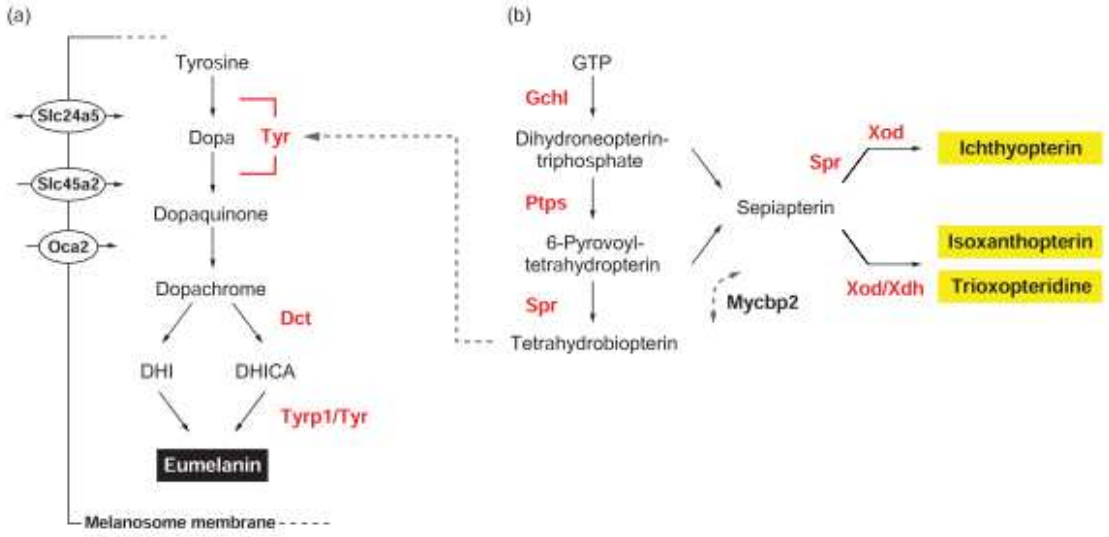
چند پروتئین ناقل موجود در غشای ملانوزوم (شکل (a)4) نیز بر سنتز ملانین موثر هستند، اگر چه نقش دقیق آن-ها در سنتز ملانین ناشناخته مانده است.افراد جهش‌یافته‌ی آلبینیستی medaka *i-3* (شکل (b)3) و *b* نقص‌هایی را به ترتیب در ژن‌های *oca2* و *slc45a2* (همچنین به عنوان *aiml* شناخته می‌شود) دارند. گورخر ماهی جهش‌یافته‌ی *golden*، ملانوفورهای hypopigmented دارد. مشخص شده است که ژن ناقل *slc24a5* تحت تاثیر قرار گرفته است.

سنتز پتریدین

سنتز رنگدانه پتریدین زرد مایل به قرمز بسیار پیچیده بوده و نسبت به سنتز ملانین کمتر درک شده است. مسیر سنتز پتریدین شاخه‌های مختلف دارد، یکی از آنها منجر به تشکیل سپیاپترین می‌شود که به‌عنوان پیش‌ساز انواع مختلف رنگدانه پتریدین است. شاخه دیگر منجر به شکل‌گیری تتراهیدروبیوپترین می‌شود (شکل (b)4). تتراهیدروبیوپترین یک کوفاکتور مهم آنزیم تیروزیناز در ملانوفورهاست که به طور مستقیم با ملانین و سنتز پتریدین پیوند برقرار می‌کند.

[10] dopachrome tautomerase
[11] tyrosinase-related protein

اگر چه چندین جهش با رنگدانه‌های تغییر یافته‌ی پتریدین در گورخرماهی یافت شده است، تنها یکی از آن‌ها تا کنون کلون شده است. یک جهش در ژن *mycbp2* در فرد جهش‌یافته‌ی *esrom* منجر به کاهش رنگدانه‌های زرد می-شود. Mycbp2 ممکن است تعویض بین شاخه‌های مختلف سنتز پتریدین را تنظیم کند (شکل 4(b)).



شکل 4- مسیرهای سنتز رنگدانه. (a) یوملانین مشکی با استفاده از آنزیم‌های خانواده‌ی تیروزیناز، از تیروزین سنتز شده است. Tyr: تیروزیناز، Dct: دوپاکروم تائوتومراز، Tyrp1: پروتئین مرتبط با تیروزیناز. سه ناقل ملانوزومی (S1c24a5، S1c45a2 و Oca2) نیز نقش ضروری در سنتز ملانین ایفا می‌کنند. (b) مسیر سنتز پتریدین دو شاخه مهم دارد: سنتز *de novo* تتراهیدروبیوپترین (بالا به پایین) و تشکیل رنگدانه‌های پتریدین از طریق سپیاپترین در زانتوزوم‌ها (چپ به راست). تعویض بین مسیرها، توسط Mycbp2 تنظیم می‌شود. در ملانوفورها، تتراهیدروبیوپترین یک کوفاکتور Tyr است. Gehl: GTP سیکلوهیدرولاز I، Ptps: 6-پیروویل تتراهیدروپترین سنتاز، Spr: سپیاپترین ردکتاز، Xod/Xdh: زانتین اکسیداز/دهیدروژناز. توجه داشته باشید که برخی از مراحل مسیرهای میانی نشان داده نشده است.

تغییر رنگ

ماهی‌های استخوانی به خاطر توانایی تغییر رنگ مشهور هستند (همچنین سیستم‌های حسی، ادراک و یادگیری: رفتار ارتباطی: سیگنال‌های بصری را مشاهده کنید). تغییر مورفولوژیکی رنگ، بر تغییرات تدریجی مقدار رنگدانه‌ها یا توزیع کروماتوفورها مبتنی است. در مقابل، تغییر فیزیولوژیکی رنگ با حرکات سریع اندامک‌های رنگدانه‌ای در کروماتوفورها انجام می‌شود. اندامک‌های رنگدانه‌ای همراه با میکروتوبول‌ها، در پاسخ به سیستم‌های درون ریز و عصبی، به مرکز سلول رنگدانه (روشن) و حاشیه‌ها (تیره) حرکت می‌کنند (همچنین پوست: رنگ‌بندی و کوروماتوفورها در ماهی‌ها را مشاهده کنید).

بخش بزرگی از مقالات انجام شده روی نقش تنظیمی هورمون‌هایی مانند هورمون تحریک کننده ملانوفور (MSH[۱۲]) و هورمون تغلیظ‌کننده‌ی ملانین (MCH[۱۳]) مربوط به تغییر فیزیولوژیکی رنگ است. ناک‌داون گیرنده 1-ملانوکورتین (Mclr[14])، گیرنده‌ی MSH، به پراکنش ملانوزوم‌ها آسیب می‌رساند. افراد جهش‌یافته‌ی انتقال ملانوزوم در گورخر ماهی جداسازی شده‌اند. یکی از آن‌ها یک نقص در ژن *melanophilin a* (*mlpha*) دارد، که یک پروتئین ساختاری هماهنگ با حرکت ملانوزوم‌ها را به همراه میکروتوبول‌ها کد می‌کند.

پلی‌مورفیسم رنگدانه‌ها در حیات وحش

متخصصین ژنتیک، اکولوژیست‌ها و زیست‌شناسان تکاملی، تفاوت رنگ بین جمعیت‌ها و گونه‌های ماهی‌ها را در حیات وحش به طور جدی مورد مطالعه قرار داده‌اند. به عنوان مثال، مطالعات ژنتیکی کلاسیک، چندین لوکوس مسئول تفاوت رنگ را در جمعیت‌های guppy و platyfish شناسایی کرده‌اند که بیشتر آن‌ها روی کروموزوم جنسی قرار دارند. با این‌حال فقط چند مطالعه وجود دارد که در آن‌ها ژن اختصاصی شناسایی شده است که منجر به ایجاد پلی‌مورفیسم طبیعی در ماهی‌ها شده‌اند.

Blind Cavefish

[12] melanophore-stimulating hormone
[13] melanin-concentrating hormone
[14] melanocortin-1-receptor

Mexican tetra (*Astyanax mexicanus*) یک مثال خوب از تفاوت رنگ طبیعی است. در حالی که جمعیت-های سطح نقره‌ای مایل به خاکستری هستند، جمعیت‌های blind cave توانایی خود را در سنتز ملانین مناسب از دست داده‌اند. نشان داده شده است که برخی از اشکال آلبینوی *A. mexicanus* حاصل از جهش در ژن *oca2* هستند که کارایی خود را از دست داده‌اند. در مقابل جمعیت cave متمایل به قهوه‌ای، در مقایسه با جمعیت‌های سطح، تغییراتی را در گیرنده ملانوکورتین 1 (Mclr) نشان می‌دهند. نوسان عملکرد Mclr به عنوان مسئول چندشکلی‌های رنگی و ملانیسم در پستانداران، پرندگان و خزندگان به خوبی شناخته شده است (همچنین Bony Fishes: Blind Cavefish را مشاهده کنید).

گونه *Danio*

Parichy و همکاران از یک روش دقیق برای اشاره به مسیرهای مسئول تفاوت‌های الگوی نواری بین گورخر ماهی و سایر گونه‌های جنس *Danio* استفاده کردند. چندین گونه از *Danio* با افراد جهش‌یافته‌ی رنگی گورخر ماهی تلاقی داده شدند. این پژوهش‌ها نشان داد که تفاوت‌های الگوی نواری بین گورخر ماهی و pearl danio بدون نوار (*D. albolineatus*) به دلیل نوسان مسیرهای سیگنال‌دهی گیرنده تیروزین کیناز Csflr و Kit مذکور است.

Stickleback

The three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*) به دلیل تنوع رنگی آن در سراسر جهان به خوبی شناخته شده است. یک مطالعه اخیر، ژن مسئول تفاوت توزیع ملانوفور را در جمعیت‌های آب شیرین با آبشش‌ها و بدن‌های روشن و جمعیت‌های دریایی اجدادی با آبشش‌ها و بدن‌های تیره تعیین کرده است. این تفاوت در الگودهی ملانوفور به تفاوت در بیان ژن *kit ligand a* (*kitla*) برمی‌گردد که باعث ایجاد تغییراتی در توزیع ملانوفور می‌شود.

تومورهای سلول رنگدانه

در شرایط غیر طبیعی، طیف گسترده‌ای از انواع سلول‌های رنگدانه در ماهی‌ها می‌تواند منجر به ایجاد انواع مختلف تومورهای پوستی شود. بنابراین ماهی‌های استخوانی مدل‌های مناسبی برای مطالعه سرطان پوست مانند ملانوم

بدخیم هستند که یکی از تهاجمی‌ترین سرطان‌ها با نرخ بالای ایجاد متاستاز در انسان است. رشد خود به خودی تومور به طور طبیعی از سلول‌های رنگدانه از دهه 1920 مورد بررسی قرار گرفته است. گزارش‌های علمی در مورد ناهنجاری‌های موجود در پوست ماهی شامل اریتروفورم، ملانوم و ایریدوفوروم است اما فقط دو مورد اول با جزئیات مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

ماهی قرمز Erythrophoroma

ناهنجاری‌های بزرگ در پوست ماهی‌های قرمز (*Carassius auratus*) که از رشد کنترل نشده‌ی سلول‌های رنگدانه قرمز ناشی شده، شرح داده شده است. مطالعات بیشتر، این ضایعات را به عنوان اریتروفوروما شناسایی کرده، که تومورهایی هستند که از اریتروفورها منشا می‌گیرند. در بررسی‌های بعدی، سلول‌های اریتروفوروما کشت شده و لاین‌های سلولی اریتروفوروما برای بررسی خصوصیات کلی سلول رنگدانه و تومور استفاده شدند. با این‌حال تغییرات ژنتیکی که ممکن است منجر به تشکیل اریتروفوروما در ماهی قرمز شود مبهم باقی مانده است.

ملانوم Xiphophorus

یک مثال تومور پوست ماهی که به طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته است، ظاهر ظایعات تومور سیاه رنگ (ملانوما) در گونه‌های هیبرید جنس *Xiphophorus* است. برای مثال با تلاقی platyfish (*X. maculatus*) و swordtail (*X. hellerii*)، هیبریدهایی را می‌توان تولید کرد که نقاطی با تعداد زیاد ملانوفور (hyperpigmentation)و همچنین در نسل‌های بعدی ملانومای مهاجم داشته باشند.

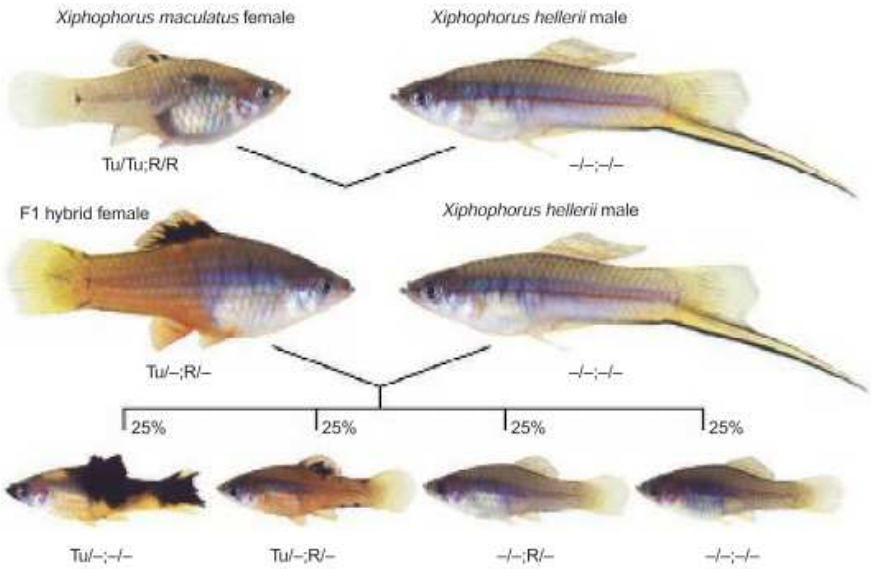
تشکیل خود به خودی تومور در هیبریدهای *Xiphophorus* را می‌توان با فعل و انفعال یک لوکوس تومور (*Tu*) توضیح داد که تحت کنترل یک لوکوس رپرسور است (لوکوس تنظیم‌کننده‌ی *R*). مکان‌های مختلف کروموزومی *Tu* و *R*، منجر به جداشدن مرحله‌ای این دو لوکوس توسط تلاقی‌های تکرار شده در swordtail می‌شود.

همانطور که در طرح تلاقی موجود در شکل 5 نشان داده شده است، ژنوم platyfish، مانند لوکوس *Tu*، شامل لوکوس *R* نیز می‌باشد که گسترش ملانوم را سرکوب می‌کند. پس از تلاقی یک plaryfish با یک swordtail، که نه *Tu* را دارند و نه *R* را، هیبریدهایی به وجود می‌آیند که یک *Tu* و یک کروموزوم حاوی R را دارند. این اولین نسل

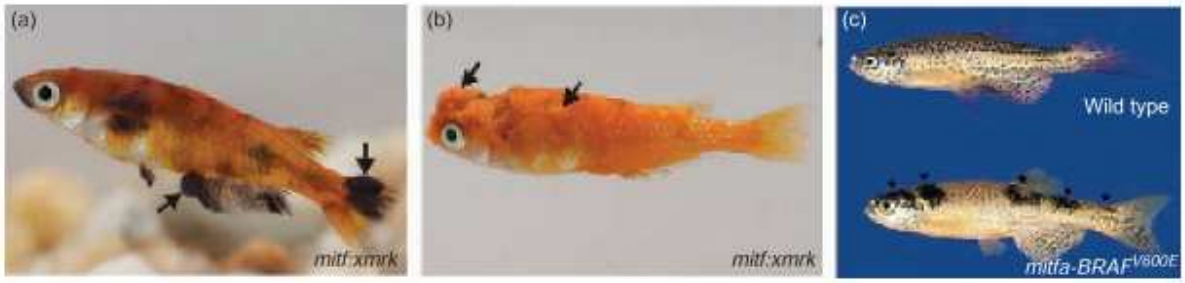
هیبرید از طریق hyperpigmentation مشخص می‌شوند. تلاقی دوم این هیبریدها با swordtail منجر به چهار ژنوتیپ متفاوت می‌شود. نیمی از افراد این نسل یک فنوتیپ رنگدانه را نشان نمی‌دهند، زیرا ژنوم آن‌ها فاقد لوکوس *Tu* است. یک چهارم از ماهی‌ها، به دلیل حضور یک *Tu* و یک آلل لوکوس *R* بسیار hyperpigmented خواهند شد. یک چهارم افراد، به دلیل حضور لوکوس *Tu* و نبود یک لوکوس *R* در ژنوم خود، ملانوم بدخیم را گسترش می-دهند.

کلونینگ موضعی لوکوس *Tu*، انکوژن *xmrk* را (گیرنده ملانوم کیناز *Xiphophorus*) به عنوان فاکتور ژنتیکی مشتق شده از تغییر شکل یک ملانوفور به یک سلول ملانوم بدخیم شناسایی کرد. Xmrk یک گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (Egfr) است که به گروه گیرنده‌های کیناز تیروزین تعلق دارد. ژن *xmrk* از یک کپی‌برداری موضعی ژن *egfrb* منشا گرفته که مثل *xmrk* روی کروموزوم جنسی plaryfish قرار دارد.

ژن Xmrk در بافت‌های ملانوم به شدت بیان شده است. دو جهش، گیرنده‌ی Xmrk را همواره در حالت فعال نگه می‌دارند، در نتیجه باعث سیگنال‌دهی می‌شود که مستقل از لیگاند است. Xmrk مسیرهای سیگنال‌دهی مختلف مثل فسفاتیدیل‌اینوزیتول-3-کیناز، the Ras-Raf-Mapk یا مسیرهای چسبندگی کیناز Fyn/focal را روشن می‌کند. تناوب سیگنال‌دهی پایین دست، منجر به افزایش تکثیر سلولی، بقای سلول و تحرک سلول رنگدانه‌ی تغییر شکل یافته می‌شود. چنین تغییراتی در ویژگی‌های سلول و همچنین فعال‌سازی همان مسیرهای سیگنال‌دهی در ملانومای انسانی نیز مشاهده شده است. به عنوان مثال، سیگنال‌دهی نابجا از طریق مسیر Raf-Ras--Mapk برای ملانوماهای انسانی به خوبی توضیح داده شده و مشخص شده که گیرنده تیروزیناز کیناز جهش یافته در شکل‌گیری و پیشرفت سرطان در انسان نقش دارد.



شکل 5- طرح تلاقی تشکیل خود به خودی ملانوم در *Xiphophorus* (تلاقی Gordon-Kosswig-Anders). جفت‌گیری یک ماده‌ی *X. maculates* (حامل *Tu* و عامل مانع شونده‌ی R) با یک نر *X. hellerii* (فاقد *Tu* و R) منجر به یک نسل هیبرید hyperpigmented می‌شود (هتروزیگوت برای *Tu* و R). تلاقی‌های بیشتر این هیبریدها با یک نر *X. hellerii* منجر به تولید (از راست به چپ) 50 ٪ ماهی با رنگ‌آمیزی طبیعی (فاقد *Tu*)، 25 ٪ ماهی hyperpigmented (یک کپی از *Tu* یا *R*) و 25 ٪ ماهی حاوی ملانوم زیان‌آور (حاوی *Tu* و فاقد R) می‌شود. تکثیر شده از شکل 1 در Meierjohann Sand Schartl M (2006) From Mendelian to molecular genetics: The *Xiphophorus* melanoma model. *Trends in Genetics* 22: 654-661.



شکل 6- فنوتیپ‌های مختلف تومور پوستی در medaka و گورخر ماهی تراریخته. Medaka تراریخته، *xmrk* را در سلول‌های رنگدانه تحت کنترل راه‌انداز *mitfa* بیان می‌کند. (a) ملانوم مشکی و (b) زانتو/اریتروفروم (فلش‌ها). (c) گورخر ماهی از استرین *leopard* بیان‌کننده‌ی $BRApi^{600}E$ انسانی در سلول‌های رنگدانه (پایین) و رشد nevi (ستاره). تکثیر شده از شکل 1B در Patton EE, Widlund HR, Kutok JL, et *al*. (2005) BRAF mutations are sufficient to promote nevi formation and cooperate with p53 in the genesis of melanoma. *Current Biology* 15: 249-254.

تلاقی *Xiphophorus* نشان می‌دهد که علاوه بر حضور *Tu*، نبود سرکوب‌کننده‌ی تومور *R* برای تشکیل تومور لازم است (شکل 5). در platyfish، *R* روی *xmrk* اثر متقابل گذاشته و مانع تشکیل تومورها می‌شود. ژن‌های مربوطه تاکنون شناخته نشده‌اند اما بر اساس بررسی‌های ژنتیکی، یک ژن مهم کاندید یعنی بازدارنده‌ی کیناز 2 وابسته به سیکلین (*cdkn2*۱۵) شناسایی شده است که در منطقه کروموزومی لوکوس *R* قرار دارد.

پروتئین‌های Cdkn2 که در منطقه کروموزومی لوکوس قرار دارند، به عنوان تنظیم‌کننده‌های چرخه سلولی و تکثیر سلولی عمل می‌کنند و به شدت در ملانوم انسانی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. شواهد قطعی وجود دارد که cdkn2 در Xiphophorus در ژن کد شده‌ی لوکوس *R* است.

مدل های تومور پوستی تراریخته

علاوه بر ظاهر تومورهای سلول طبیعی رنگدانه، چندین روش جدیدی برای مطالعه تشکیل ملانوم در ماهی‌ها گسترش یافته است. به تازگی پیشرفت در زیست‌شناسی مولکولی امکان طراحی مدل‌های ژنتیکی تومورهای پوستی را در گونه‌های آزمایشگاهی ماهی نظیر گورخرماهی و medaka آغاز کرده‌است (همچنین روش‌های سلولی، مولکولی، ژنومیک و پزشکی: ماهی به عنوان موجودات مدل برای پژوهش‌های پزشکی را مشاهده کنید). این مدل-

[15] *cyclin dependent kinase inhibitor* 2

های تومور پوستی نشان‌دهنده‌ی تشکیل ملانوم پس از تیمار شیمیایی، تابش اشعه و بیان یک انکوژن تحت یک راه-انداز رنگدانه‌ی خاص سلولی هستند.

یک مثال برای چنین مدل تومور تراریخته، medaka *mitfxmrk* است که در آن ژن *xmrk* از *Xiphophorus* به طور مصنوعی در سلول‌های رنگدانه‌ی medaka تحت کنترل راه‌انداز *mitfa* بیان شده است. ماهی تراریخته، بعد از تقریبا یک دوره کوتاه، زانتوفوروما/اریتروفرومای قرمز و ملانومای مشکی رنگ تولید می‌کند (شکل 6). هر دو نوع سلول تومور مشخصات خاص خود مثل پروفایل‌های مختلف بیان ژن، خصوصیات مختلف رشد تومور و تفاوت‌هایی در تهاجم را نشان می‌دهند. جالب توجه است که ظهور انواع مختلف تومور به پیش‌زمینه‌ی ژنتیکی ماهی بستگی دارد که نشان‌دهنده‌ی حضور ژن‌های مختلف تغییر دهنده‌ی تومور است.

یک مثال دیگر از مدل‌های جدید ملانوم، گورخرماهی BRAFv6ooE است. Braf یک پروتئین کیناز مسیر Ras-Raf-Mapk است. در انسان‌ها برای مثال در این ژن جهش متداول $BRAFv^{6}ooE$ با سرطان‌های مختلف از جمله ملانوم بدخیم در ارتباط است. در گورخر ماهی تراریخته، بیان ژن انسانی $BRAP^{600}E$ تحت کنترل راه‌انداز *mitfa*، منجر به ظهور خال می‌شود (شکل 6(c)). خال (Nevi)، که به طور معمول خال (mole) نامیده می‌شود، تکثیر غیر بدخیم ملانوفورها هستند. کاهش بیشتر ژن متوقف‌کننده‌ی تومور *p53* برای گسترش ملانوم بدخیم در گورخر ماهی $BRAFv^{6}ooE$ ضروری است. در یک مدل گورخر ماهی دیگر، بیان مصنوعی *RAS* انسانی انکوژنی برای القای تشکیل ملانوم بدخیم کافی است.

علاوه بر مدل های تراریخته‌ی شرح داده شده، سایر انکوژن ملانوم‌ها تا حد زیادی در ماهی‌ها ناشناخته باقی مانده است. با این حال، بسیاری از ژن‌های کاندید مربوط به بررسی ملانومای انسانی از جمله برخی از ژن‌های رنگدانه بحث شده در بخش قبلی (مثل *mitf* و *kit*) وجود دارند. در حال حاضر، مدل‌های ماهی برای سایر انکوژن‌های شناخته شده یا انواع دیگر سرطان‌ها تولید شده و ماهی را به عنوان یک سیستم مدل ارزشمند برای پژوهش‌های سرطان در نظر گرفته است.

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

✔ لیست مقالات ترجمه شده

✔ لیست مقالات ترجمه شده رایگان

✔ لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی