

## مقاله آموزشی

# نقش ژنتیکی گیرنده‌های اسید رتینوئیک در تکامل جنین: بررسی جهش‌های ژنتیکی در گیرنده‌های اسید رتینوئیک و ایجاد ناهنجاری‌های بافتی

صادق ولیان بروجنی، کامران قاندى\*، ثریا قاسمی

### چکیده

اسید رتینوئیک (RA)، مشتقی از ویتامین A است که آثار فراوانی بر تکامل و فیزیولوژی مهره‌داران دارد. اسید رتینوئیک تمام ترانس و ۹-سیس تنظیم‌کننده‌های مهم تکامل جنینی، فعالیت سلولی و هومئوستاز بافتی هستند. آثار زیست‌شناختی این ماده توسط دو گروه از گیرنده‌های هورمونی هسته‌ای، شامل گیرنده اسید رتینوئیک (RAR) و رتینوئید X (RXR) که عوامل رونویسی وابسته به لیگاند هستند، میانجی‌گری می‌شوند. این گیرنده‌ها به صورت دوتایی، در انواع RAR-RXR یا RXR-RXR و از راه اتصال به عناصر حساس به اسید رتینوئیک (RAREs)، که در منطقه تنظیم‌کننده رونویسی (پروموتور) ژن‌های هدف وجود دارند، عمل می‌کنند. شناخت الگوی بیان هر ایزوفرم، برای فهم فیزیولوژی رتینوئید بسیار تعیین‌کننده است. جهش‌های حذف‌کننده در ژن‌های گیرنده اسید رتینوئیک (RAR)، به مرگ در رحم یا مدت کوتاهی پس از تولد و تعدادی از ناهنجاری‌های تکاملی منجر می‌شود، ولی نقش RXRs در میانجی‌گری پیام رتینوئیدی تکامل، کمتر مشخص است؛ زیرا موش‌های جهش‌یافته RXR $\beta$  و RXR $\gamma$  زنده می‌مانند و هیچ ناهنجاری قابل مشاهده‌ای که مربوط به عملکردهای شناخته‌شده ویتامین A باشد را نشان نمی‌دهند. احتمالاً آثار رتینوئید در تکامل طبیعی و غیرطبیعی توسط دو عضو از گیرنده‌های رتینوئیدی (RARs و RXRs) با همدیگر میانجی‌گری می‌شود. واژه‌های کلیدی: اسید رتینوئیک؛ گیرنده‌های اسید رتینوئیک؛ جهش؛ ناهنجاری‌های جنینی.

### مقدمه

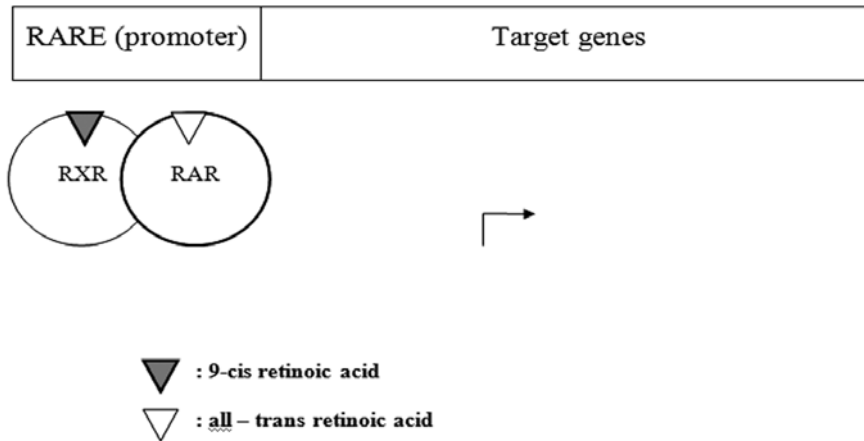
ویتامین A در انجام صحیح فرآیندهای فیزیولوژیک پایه هم‌چون رشد، تولید مثل، ایمنی و حفاظت از بافت اپی‌تلیال، نقش مهمی دارد. بدن در تمام دوره‌های سنی به ویتامین A نیاز دارد، اما تأثیر ویژه و بحرانی‌تر آن طی دوره‌های رشد سریع سلولی و تمایز، هم‌چون دوران بارداری و اوایل کودکی است. بیشتر عملکردهای ویتامین A از راه اتصال اسید رتینوئیک به گیرنده‌های هسته‌ای آن و تنظیم بیان ژن‌های تحت تأثیر آن، به‌ویژه ژن‌های هومئوباکس<sup>۱</sup> HOX است. ژن‌های HOX نقش زیادی در فرآیندهای شکل‌گیری جنین مهره‌داران دارند. بیان ژن‌های HOX به‌صورت مکانی و زمانی تنظیم می‌شود. پروموتور این ژن‌ها تحت

تأثیر مشتقاتی از ویتامین A، القاء و فعال می‌شود. برای مثال، در جنین انسان، بیان ژن HOX3D که در دسته ژن‌های HOX3 و بر روی کروموزوم ۱۲ است، در شکل‌گیری طناب عصبی نقش چشمگیری دارد و بیان آن توسط اسید رتینوئیک القاء می‌شود (۳ تا ۱). مشتقاتی از ویتامین A (هم‌چون اسید رتینوئیک تمام‌ترانس<sup>۲</sup> و ۹-سیس اسید رتینوئیک<sup>۳</sup>) در تکامل دوران جنینی، عملکرد سلولی و هومئوستاز بافتی نقش تنظیم‌کننده دارند. این ترکیبات توسط دو گروه از گیرنده‌های هورمونی هسته‌ای که عوامل رونویسی وابسته به لیگاند هستند، شناخته می‌شوند (۴). گیرنده‌های اسید رتینوئیک تمام‌ترانس، SARs<sup>۴</sup> هستند که برای اولین بار در سال ۱۹۸۷ شناسایی شدند (۵) و شامل RAR $\alpha$ ، RAR $\beta$

\*کامران قاندى، Ph.D

اصفهان، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی، بخش ژنتیک- گروه سلول‌های بنیادی پژوهشگاه رویان، پایگاه تحقیقاتی اصفهان تلفن: ۰۳۱۱-۷۹۳۲۴۷۹  
E.mail: kamranghaedi@yahoo.com

1. Homeobox
2. All Trans Retinoic Acid
3. 9-Cis Retinoic Acid
4. Retinoic Acid Receptors



شکل ۱: طرحی نمادین از طرز قرارگیری گیرنده‌های اسید رتینوئیک بر روی پروموتور برخی ژن‌ها برای بیان آنها

به‌استثناء بخش کوچکی، ۱۰۰٪ تشابه وجود دارد. با توجه به این حفاظت‌شدگی بالا و نیز عملکردهای مشابه این گیرنده‌ها در مهره‌داران، موش به عنوان نمونه جانوری برای شناخت نقش این گیرنده‌ها در جنین مهره‌داران انتخاب می‌شود (۱۲). ایزوفرم‌های مختلف در RARs در طول تکامل جنین از نظر بیان و حفاظت‌شدگی، تفاوت دارند. این تفاوت احتمالاً به دلیل آن است که هر ایزوفرم عملکردهای ویژه‌ای در تکامل بر عهده دارد (۱۳). هر چند کمبود ویتامین A یا نقص در گیرنده‌های هسته‌ای مشتقات آن نقص‌هایی در جنین‌زایی<sup>۹</sup> ایجاد می‌کند، مقدار زیاد این ویتامین نیز به ایجاد نقایصی در جنین منجر می‌شود که با نام کلی نشانگان اسید رتینوئیک، شناخته می‌شوند و دستگاه اعصاب مرکزی، جمجمه، صورت، دستگاه قلبی-عروقی و تیموس را درگیر می‌کنند. تاکنون بیش از ۲۰ مورد ناهنجاری در ارتباط با افزایش مقدار ویتامین A و اختلالات بارداری حاصل از آن گزارش شده است (۱). در این مقاله، نقش گیرنده‌های اسید رتینوئیک در تکامل جنین و بروز ناهنجاری‌های جنینی مرور می‌شود.

### بافت‌های محل بیان ژن گیرنده‌های اسید رتینوئیکی در بزرگسالان و جنین

ژن‌ها یا ایزوفرم‌های مختلف این گیرنده‌ها در سلول‌های گوناگونی بیان می‌شوند و همچنین میزان بیان این گیرنده‌ها در انواع سلول‌ها متفاوت است. بنابراین شناخت الگوهای بیان هر ایزوفرم برای فهم کامل ما از فیزیولوژی رتینوئید بسیار تعیین‌کننده است (۵). در بزرگسالان، ایزوفورم  $RAR\alpha 1$  در مقایسه با  $RAR\alpha 2$  به میزان بیشتری در مغز، پوست،

و  $RAR\gamma$  هستند.  $RAR\alpha$  دو ایزوفرم ( $\alpha 1$  و  $\alpha 2$ )،  $RAR\beta$  چهار ایزوفورم ( $\beta 1$  تا  $\beta 4$ ) و  $RAR\gamma$  دو ایزوفورم ( $\gamma 1$  و  $\gamma 2$ ) دارند. گیرنده‌های ۹-سیس اسید رتینوئیک را  $SXR\alpha$  می‌نامند و شامل  $RXR\beta$ ،  $RXR\alpha$  و  $RXR\gamma$  و ایزوفورم‌هایشان است (۶). همان‌طور که در شکل ۱ به شکل نمادین نشان داده شده است، این گیرنده‌ها به صورت دوجزئی‌های  $RXR/RAR$  یا  $RXR/RXR$ ، با اتصال به عناصر پاسخ‌دهنده به اسید رتینوئیک (RAREs)<sup>۶</sup> موجود در نواحی تنظیم‌کننده رونویسی (پروموتور) ژن‌های هدف، نقش خود را در بیان ژن‌های ویژه‌ای انجام می‌دهند (۹تا۷). لکوس‌های ژنی این گیرنده‌ها در انسان و موش شناسایی شده است. لکوس‌های ژن‌های  $RAR\alpha$ ،  $RAR\beta$  و  $RAR\gamma$  در انسان به ترتیب روی  $17q21.1$ ،  $3p24$  و  $12q13$  و به همین ترتیب برای موش بر روی کروموزوم‌های ۱۱، ۱۴ و ۱۵ قرار دارند. لکوس‌های ژن‌های  $RXR$  در انسان به ترتیب برای  $\alpha$ ،  $\beta$  و  $\gamma$ ;  $9q34.3$ ،  $6p21.3$  و  $1q22-q23$  و در موش بر روی کروموزوم‌های ۲، ۱۷ و ۱ هستند. ایزوفورم‌های گوناگون این گیرنده‌ها در انتهای آمینی پروتئین با همدیگر تفاوت دارند. برای ایجاد هم‌شکل‌های مختلف، روندهای متفاوتی وجود دارد. برای مثال، استفاده از دو پروموتور در یک ژن، شروع ترجمه با استفاده از یک کدون CUG درونی و یا splicing متناوب در اگزون‌ها را می‌توان نام برد (۵و۴). با ایجاد جنین‌های دارای جهش‌های ژنی یا حذف ژنی<sup>۷</sup> در موش و بررسی ناهنجاری‌های حاصل از آن، نقش هر گیرنده آشکار می‌شود. برای بررسی نقش گیرنده‌ها با یکدیگر در دوران جنینی نیز می‌توان داده‌های حاصل از جفت‌گیری جهش‌یافته‌های خنثی<sup>۸</sup> را بررسی کرد (۱۰). گاهی ناهنجاری‌ها، از جهش هم‌زمان در چند ژن منشأ می‌گیرند که این نشانگر اثر سینرژیک محصولات این ژن‌ها است (۱۱). در انسان و موش برای cdNA مربوط به  $RAR\alpha$  و  $RAR\beta$  ۹۸٪ و برای  $RAR\gamma$ ،

5. Retinoic X-Receptors  
7. Knock out  
9. Embryogenesis

6. Retinoic Acid Receptors Elements  
8. Null Mutant

جدول ۱: بیان متفاوت گیرنده‌های اسید رتینوئیکی  $RAR\alpha$ ,  $RAR\beta$  در اندام‌های مختلف (اقتباس از منبع شماره ۲۳).

ژن	محل بیان ژن
$RAR\alpha1 > RAR\alpha2$	مغز، پوست، ماهیچه، قلب و کلیه
$RAR\alpha2 > RAR\alpha1$	شش، کبد و روده
$RAR\beta4 \neq RAR\beta2$	کلیه، کبد، شش، پوست، قلب، ماهیچه، مغز و روده
$\uparrow RAR\beta1, \uparrow RAR\beta2$	مغز، پوست و شش
$\uparrow RAR\beta$	کلیه، پروستات، هیپوفیز، غدد آدرنال، نخاع و قشر مخ
$\downarrow RAR\beta$	مغز، کبد، طحال، رحم، تخمدان، پستان و چشم

> ژنی که بیشتر بیان می‌شود؛ بیان به میزان متفاوت؛  $\uparrow$ : بیان به میزان بسیار زیاد؛  $\downarrow$ : بیان به میزان بسیار کم

از بین گیرنده‌های  $RAR$ ، تنها  $RAR\gamma$  در طی تمایز و تکامل ساختارهای عصبی بیان نمی‌شود (۱۵).  $RAR\beta$  در تکامل اندام‌ها نیز نقش دارد. از طرفی این گیرنده در تشکیل غضروف و بافت همبند نرم نیز مسؤولیت دارد. بیان فراوان ژن این گیرنده در پوشش نای، روده و مجاری تناسلی، نقش آن را در تکامل و تمایز این پوشش‌ها نشان می‌دهد.  $RAR\beta2$  در شکل‌گیری دیافراگم نقش عمده‌ای دارد.  $RAR\gamma$  نیز در غضروف‌زایی و تمایز پوشش سنگفرشی مخاطی، نقش فراوانی دارد.  $RXR\alpha$  در تکامل مهره‌داران نقش محدودتری دارند. بیان  $RXR\alpha$  در پوشش لوله گوارش، پوست و کبد مشاهده می‌شود. اطلاعات چندانی راجع به  $RXR\beta$  و  $RXR\gamma$  در دسترس نیست (۵ و ۶).

### ناهنجاری‌های ایجادشده بر اثر جهش در ژن‌های RARs

در موش‌های جهش‌یافته مضاعف  $RAR$ ، ناهنجاری‌هایی در قلب و رگ‌های بزرگ اطراف قلب، مجاری تنفسی، گردن، مجاری گوارشی و دستگاه گوارش، دیافراگم، دستگاه ادراری-تناسلی و غدد تیموس، تیروئید و پاراتیروئید و بسیاری از اندام‌ها و بافت‌های دیگر دیده می‌شود (۱۶). در حقیقت، این مشاهدات به‌وضوح نشان می‌دهد که  $RARs$  برای هستی‌زایی<sup>۱۰</sup> مهره‌داران ضروری هستند، اسید رتینوئیک، رتینوئید فعالی است که در مراحل مختلف تکامل برخی اندام‌ها و بافت‌ها لازم است (۶). در جهش‌های حذف‌کننده  $RAR\alpha1$  و  $RAR\gamma2$  هیچ‌گونه ناهنجاری دیده نمی‌شود و موجود جهش‌یافته سالم به‌نظر می‌رسد، بنابراین احتمالاً این ایزوفورم‌ها نقش مهمی برای زندگی طبیعی موش ندارند (۸). با سنجش RNA اطمینان پیدا می‌شود که وقتی هیچ رونوشتی از ایزوفورم  $RAR\alpha1$  در بافتهای هوموزیگوس برای جهش آن وجود ندارد، برای

ماهیچه، قلب و کلیه بیان می‌شود، در صورتی که  $RAR\alpha2$  در شش، کبد و روده بیان بیشتری دارد. بیان ژن  $RAR\beta$ ، بیشتر در کلیه، پروستات، هیپوفیز، غدد آدرنال، نخاع و قشر مخ و به‌میزان کمتر در مغز، کبد، طحال، رحم، تخمدان، پستان و چشم‌ها صورت می‌گیرد.  $RAR\beta1$  و  $RAR\beta2$  ایزوفورم‌هایی از این ژن هستند که به‌مقدار زیادی در مغز، پوست و شش‌ها بیان می‌شوند.  $RAR\beta2$  و  $RAR\beta4$  به‌میزان متفاوتی از همدیگر، در کلیه، کبد، شش، پوست، قلب، ماهیچه، مغز و روده بیان می‌شوند.  $RAR\gamma1$  و  $RAR\gamma2$  غالباً در پوست و شش‌ها بیان می‌شوند. هر سه ژن  $RXR$  به‌طور وسیعی در بافت‌های بزرگسالان بیان می‌شوند و حداقل یکی از ایزوفورم‌های  $RXR$  در هر بافتی موجود است (۵). با بررسی‌های انجام‌شده بر روی جنین موش، مشخص شده است که بیان این گیرنده‌ها در زمان جنینی نیز، از نظر الگوهای توزیع زمانی و مکانی طی جنین‌زایی، با هم تفاوت‌هایی دارند. بنابراین فعالیت اسید رتینوئیک از دیدگاه زمانی و مکانی محدود است و این فعالیت محدود ممکن است دلیلی بر ایجاد و از بین رفتن موضعی اسید رتینوئیک در دوران جنین‌زایی باشد. با آزمایش‌های گوناگون مشخص شده است که افزایش در مقدار اسید رتینوئیک هم ممکن است باعث ایجاد بدشکلی‌هایی شود که مسلماً به زمان و مقدار مواجهه بستگی دارد. از این رو، از بین رفتن موضعی اسید رتینوئیک هم بسیار مهم است (۱۱).  $RAR\alpha$  در اسکلت‌زایی اندام‌های مهره‌ای، تکامل اندام‌ها و تنظیم تمایز کندروبلاست‌ها نقش دارد (۱۴). از آنجا که رتینوئیدها در تکامل دستگاه عصبی نقش بسزایی دارند، بررسی‌های فراوانی برای پیدا کردن نقش این گیرنده‌ها در این دستگاه صورت گرفته و مشخص شده که  $RAR\beta$  در طی تکامل دستگاه عصبی مرکزی بیان زیادی دارد، بنابراین نقص در این گیرنده ممکن است باعث ناهنجاری‌های عمده‌ای در شکل‌گیری دستگاه عصبی شود.

جبران آن هیچ افزایشی در مقدار هم‌شکل  $RAR\alpha 2$  یا دیگر ژن‌های RARs ایجاد نمی‌شود. بنابراین هرچند  $RAR\alpha 1$  ایزوفرم غالب و در میان پستانداران بسیار حفاظت شده است، تاکنون برای جهش آن هیچ نقش تخریبی در تکامل جنین شناخته نشده است. در ایزوفرم‌های RARs هیچ‌گونه هم‌پوشانی عملکردی وجود ندارد (۱۷ و ۸۶). نقص در برخی هم‌شکل‌های  $RAR\alpha$  و  $RAR\gamma$  باعث مرگ پس از تولد کم‌وزنی و عقیمی در جنس نر، به دلیل دژنراسانس بیضه‌ها، می‌شود. در جهش‌های خنثی  $RAR\beta 2$  و  $RAR\beta$  نقایص شدیدتری مشاهده می‌شود (۱۷ و ۸). برخی جهش‌های خنثی مرکب<sup>۱۱</sup> در RARs، در رحم یا مدت کوتاهی پس از تولد به مرگ می‌انجامد؛ در صورتی که در جهش‌های غیر ترکیبی چنین واقعه‌ای دیده نمی‌شود (۱۷ و ۶). برای مثال، با جفت‌گیری جهش‌های خنثی برای  $RAR\alpha 1$  و  $RAR\beta$  که فنوتیپ طبیعی دارند، جهش مضاعفی ایجاد می‌شود که فنوتیپ‌هایی را نشان می‌دهند که در موش‌های هوموزیگوت برای آن جهش وجود ندارد. هم‌چنین زاده‌ها مدت کوتاهی پس از تولد خواهند مرد. علت مرگ را کمبود اکسیژن در بافت‌های بدن می‌دانند (۱۸). طرح یا الگوی برخی از رگ‌های قلب در جهش‌های خنثی  $RAR\alpha/RAR\beta 2$ ،  $RAR\alpha/RAR\beta$  و  $RAR\alpha/RAR\gamma$  تغییر می‌کند. بسیاری از ناهنجاری‌های قلبی در  $RAR\alpha/RAR\beta 2$ ،  $RAR\alpha 1/RAR\beta 1$ ،  $RAR\alpha 1/RAR\beta 1$ ،  $RAR\alpha/RAR\gamma$ ،  $RAR\alpha 1/RAR\beta 2$  و  $RAR\alpha 2/RAR\gamma$  دیده می‌شوند، ولی در جنین‌های جهش‌یافته  $RAR\beta 2/RAR\gamma$  و  $RAR\alpha 1/RAR\gamma$  دیده نمی‌شوند (۱۹ و ۶). ناهنجاری‌های مری و نای نیز در جهش‌های  $RAR\alpha/RAR\beta 2$  دیده می‌شوند (۲۰). در جهش‌های ترکیبی  $RAR\beta 2/RAR\gamma 2$ ، اعصاب شبکه‌ای، باریک‌تر از حد طبیعی هستند و دلیل آن نیز کاهش مقدار تکثیر سلولی است. مدل جهش‌های  $RAR\beta 2/RAR\gamma 2$  نشان‌دهنده فنوتیپ دیسپلازی شبکه‌ای و مؤید لزوم RARs و در نتیجه اسید رتینوئیک، برای بافت‌زایی شبکه‌ای و تکامل و شکل‌گیری چشم در زمان جنینی است. در تمام جهش‌یافته‌های  $RAR\beta 2/RAR\gamma 2$  نقایصی در ساختارهای مشتق از مزانشیم اطراف چشم دیده می‌شود. در جهش‌های مرکب با ژنوتیپ جهش‌یافته  $RAR\alpha/RAR\gamma$  و  $RAR\alpha/RAR\beta$  ناهنجاری‌های شدیدی در چشم بروز می‌کند که در مورد دوم اعصاب بینایی آسیب دیده‌اند (۲۱ و ۲۲).  $RAR\alpha$  و  $RAR\beta 2$ ، به‌طور هم‌زمان، در سلول‌های استرومای کلیه (و نه سایر سلول‌های آن)، بیان می‌شوند. بیان هم‌زمان این دو گیرنده، به‌عنوان واسطه‌های عملکردی وابسته به اسید رتینوئیک برای تکامل کلیه لازم هستند. افراد جهش‌یافته‌ای که در هر دوی  $RAR\alpha$  و  $RAR\beta 2$  جهش دارند، در زمان تولد کلیه‌های کوچک و ناهنجار دارند. در جهش‌یافته‌های  $RAR\alpha/RAR\gamma$  نیز رشد و نمو کلیه‌ها

متأثر می‌شود (۲۳). برخی از ناهنجاری‌های دستگاه ادراری - تناسلی در جهش‌های ترکیبی  $RAR\alpha/RAR\beta 2$ ،  $RAR\alpha 1/RAR\beta 2$  و  $RAR\alpha/RAR\gamma$  دیده می‌شوند. ناهنجاری‌های تناسلی ایجاد شده، خصوصاً در جنس ماده، مشاهده می‌شود (۶). نبود کامل مجاری مولری در جهش‌های  $RAR\alpha/RAR\beta 2$  دیده شده است که در ماده‌ها به نبود رحم و لوله‌های آن منجر می‌شود. جهش خنثی برای همه ایزوفرم‌های  $RAR\gamma$  به عقیم‌شدگی در جنس نر منجر می‌شود (۶ و ۴). ناهنجاری‌های لوله گوارشی در بسیاری از جهش‌ها دیده می‌شود که یکی از مهم‌ترین آنها  $RAR\alpha/RAR\gamma$  است. در جهش‌های  $RAR\alpha/RAR\beta 2$  دیافراگم دچار ناهنجاری‌هایی می‌شود (۶). ناهنجاری‌های تیموس، تیروئید و غدد پاراتیروئید، در جهش‌های  $RAR\alpha 1/RAR\beta 2$ ،  $RAR\beta 2/RAR\gamma$  و  $RAR\alpha/RAR\beta 2$  بروز می‌کند. عدم رشد تیموس نیز در برخی از جهش‌یافته‌های  $RAR\alpha/RAR\beta$  دیده می‌شود. عدم رشد غده بزاقی ساب‌مندیولار در برخی از جهش‌های  $RAR\alpha/RAR\gamma$  وجود دارد (۱۹ و ۶). جهش‌های مضاعف  $RAR\alpha/RAR\gamma$  سبب ناهنجاری‌هایی در اسکلت اندام‌ها و ساختار جمجمه‌ای-صورتی دارند (۲۵). ناهنجاری‌های اسکلتی در جهش‌های  $RAR\alpha/RAR\beta 2$  دیده می‌شود. بدشکلی‌های مهره‌های گردنی در جهش‌های خنثی  $RAR\gamma$  و در جهش‌های خنثی  $RAR\alpha$  رخ می‌دهد. ساختار ناحیه گردنی در جهش‌های  $RAR\alpha/RAR\gamma$  به‌طور شاخصی به‌هم‌ریخته است (۱۴ و ۲۵).

### ناهنجاری‌های ایجاد شده بر اثر جهش در ژن‌های RXR

جنین‌های دچار جهش‌های خنثی در  $RXR\beta$  و  $RXR\gamma$ ، ریخت‌زایی طبیعی و توانایی زنده ماندن دارند و هیچ ناهنجاری شناخته‌شده‌ای که مربوط به نقص عملکرد ویتامین A باشد، نشان نمی‌دهند. از این رو هنوز نقش آنها در تکامل چندان مشخص نیست (۱۰). افراد دارای جهش‌های خنثی  $RXR\gamma$ ، بارور هستند، اما در جنس نر جهش  $RXR\beta$  با عقیم‌شدگی همراه است. این عقیم‌شدگی در تمام جهش‌های خنثی ایزوفرم‌های  $\beta$  قابل مشاهده است. گمان می‌رود که دلیل این ناهنجاری نقصی در سوخت‌وساز چربی است که در سلول‌های سرتولی رخ می‌دهد (۱۷ و ۱۰). در جهش‌های خنثی  $RXR\alpha$ ، دیواره بطن قلب، نازک است و جنین به دلیل نقایص قلبی در رحم می‌میرد (۵، ۱۰ و ۲۶). اگرچه در این جهش‌ها شکل‌گیری کلی قلب به هم می‌خورد، اما تمام بخش‌های قلب آسیب نمی‌بینند. در نتیجه می‌توان این‌طور استنباط کرد که پیام‌رسانی  $RXR\alpha$  در اپی‌کاردیوم، برای شکل‌گیری صحیح آن لازم است (۱۷ و ۲۶). در این جهش‌ها، ناهنجاری‌های چشمی نیز وجود دارد. نقایص

11. Compound Null Mutation

چشم که همراه با جهش های خنثی  $RXR\alpha$  دیده می شود، با از بین رفتن محصول یک یا هر دو آل  $RAR\gamma$  افزایش می یابد. هم چنین شدت نقایص چشمی که همراه ترکیبی از جهش ها در  $RARs$  رخ می دهد، در زمینه ای ژنتیکی از فقدان محصول  $RXR\alpha$  افزایش می یابد. در جهش های  $RXR\alpha/RAR\gamma$  پلک ها و قرنیه با لایه نازکی از مزانشیم تمایز نیافته جایگزین می شوند. تمام شواهد، لزوم همکاری بین  $RXR\alpha$  و  $RAR\gamma$  را در شکل گیری پلک ها و بخش جلویی چشم، نشان می دهند. از طرفی نبود تأثیرات سینرژیک بین جهش های  $RXR\alpha$  و  $RAR\beta$  یا  $RAR\beta2$  باعث ایجاد افزایش ضخامت بستر قرنیه می شود. هیچ اثر سینرژیک برای ناهنجاری های پلکی و بخش جلویی چشم بین جهش های  $RXR\alpha$  و  $RAR\alpha$  دیده نمی شود و جهش های  $RXR\alpha/RAR\alpha$  نسبت به جهش های  $RXR\alpha$  بیشتر متأثر نمی شوند (۱۰).

عدم رشد کلیه و میزنای، که پدیده نادری است، فقط در ژنوتیپ  $RXR\alpha/RAR\alpha$  دیده می شود. هم چنین در تمام این جهش ها، عدم رشد کامل دوطرفه مجاری مولری دیده می شود. عدم رشد یک طرفه یا جزئی در بخش هایی از مجاری مولری در بیشتر جهش های  $RXR\alpha/RAR$  دیده می شود (۱۰). فقدان لوب تیموس تنها در برخی از جهش های  $RXR\alpha/RAR\beta$  و  $RXR\alpha/RAR\beta2$  رخ می دهد. نمو کم زایده غده بزاقی ساب مندیولار نیز در تمام جهش های  $RXR\alpha/RAR\gamma$  وجود دارد (۱۰). ناهنجاری های مورد توجه در این مقاله به طور خلاصه در جدول شماره (۲) درج شده است.

### بحث و نتیجه گیری

از آنجا که ویتامین A در تکامل و تمایز جنین مهره داران بسیار مهم است و نقش این ترکیب سرنوشت ساز با واسطه گیرنده های مشتقات آن به انجام می رسد، جهش در ژن هر گیرنده و در نتیجه مختل شدن عملکرد مشتقات این ویتامین در اندام ها و مسیری که آن گیرنده پیش می برد، ناهنجاری های عمده ای ایجاد می کند که عوارض و آثار شدیدی بر زنده ماندن و سلامت جنین بر جای می گذارد. قطعاً ناهنجاری های ذکر شده در این مقاله، تمام ناهنجاری های شناخته شده نیستند و مسلماً با انجام آزمایش های بیشتر و دقیق تر بر روی جنین حیوانات الگو، نقش های بیشتری از این حدواسط های عملکرد ویتامین طی جنین زایی و تکامل آن به دست می آید.

پلک چشم، بدشکلی بخش جلویی چشم، ضخیم شدگی استرومای قرنیه و عدم رشد حفره جلویی چشم از بارزترین این ناهنجاری ها هستند (۲۰ و ۲۱). با بروز جهش در  $RXR\alpha$ ، در سلول های کبدی، نقش این گیرنده به عنوان یک عامل تنظیم کننده در تعدادی از مسیرهای فیزیولوژیکی کبد، هم چون سوخت و ساز کلسترول، اسیدهای چرب، اسیدهای صفراوی، گزنوبیوتیک ها و هومئوستاز آشکار شد (۲۶). نقص در  $RXR\alpha$  باعث ایجاد اشکالاتی در تمایز اریترئوئیدها می شود. بیان اریتروپویتین در زمان تشکیل نهایی گلبول های قرمز یک تغییر و تحول تکاملی است که به طور مرتب توسط گیرنده های رتینوئیکی تنظیم می شود (۲۷).

### ناهنجاری های ایجاد شده بر اثر جهش در ترکیبی از ژن های $RXR\alpha/RARs$

با بررسی ناهنجاری های مادرزادی حاصل از جهش ها در ترکیبی از ایزوفرم های  $PAR(\alpha, \beta, \gamma)$  و  $PXR(\alpha, \beta, \gamma)$  مشاهده می شود. مهم ترین این ترکیبات از لحاظ عملکردی  $RXR\alpha/RAR$  است و هیچ کم و زیاد شدن اثری بین جهش در  $RXR\beta$  و یا  $RXR\gamma$  و جهش های  $RARs$  وجود ندارد. این اطلاعات ژنتیکی، نشان دهنده این است که  $RXR\alpha$  مهم ترین جزء ترکیبی با  $RARs$  است. در حقیقت، این ترکیب واحد عملکردی اصلی در مسیر پیام رسانی اسید رتینوئیک طی تکامل جنین است (۱۰ و ۱۷). ناهنجاری های قلبی-عروقی بر اثر جهش های  $RXR\alpha/RAR$  دیده می شوند که برخی از آنها در جهش های دارای هر کدام از این ژن ها به تنهایی وجود ندارد. مجرای شریانی پایدار ( $PTA^{13}$ ) در همه جهش های  $RXR\alpha/RAR\alpha$  و برخی از جهش های  $RXR\alpha/RAR\beta$  و  $RXR\alpha/RAR\gamma$  دیده می شود. نقایص شریانی در بیشتر جهش های  $RXR\alpha/RAR\alpha$  و برخی از جهش های  $RXR\alpha/RAR\beta$  و  $RXR\alpha/RAR\gamma$  وجود دارد. نقایص دیواره ابتدایی قلب که در جهش های خنثی  $RXR\alpha$  وجود دارد، در برخی جهش های  $RXR\alpha/RAR\beta2$ ،  $RXR\alpha/RAR\gamma$  و  $RXR\alpha/RAR\alpha^{+/-}$  نیز دیده می شود. برداشتن تنها یک آل از ژن  $RAR\beta$  با وجود یک زمینه خنثی  $SXR\alpha^{13}$  نفوذ این ناهنجاری را کامل می کند (۱۰).

در انواع جهش های  $RXR\alpha/RAR$  ناهنجاری های مجاری تنفسی و شش ها نیز رخ می دهد. تنها در جهش  $RXR\alpha^{+/-}/RAR\beta2$  هیچ بدشکلی خاصی در نای دیده نمی شود. شش ها تقریباً در تمام جهش های  $RXR\alpha/RAR\alpha$  هیپوپلاستیک هستند (۲۰ و ۲۱). نقایص بخش جلویی



جدول ۲: ارتباط گیرنده‌های اسید رتینوئیک و ناهنجاری‌های اندام‌های مختلف بدن

RXR $\alpha$ / RAR $\alpha$	RXR $\alpha$	RAR $\alpha$	اندام
RXR $\alpha$ /RAR $\alpha$	RXR $\alpha$	RAR $\alpha$ 1/RAR $\beta$ 1	قلب
RXR $\alpha$ /RAR $\beta$		RAR $\alpha$ /RAR $\gamma$	
RXR $\alpha$ /RAR $\gamma$		RAR $\alpha$ 1/RAR $\beta$ 2	
و برخی از جهش‌های هتروزایگوت RAR به همراه RXR $\alpha$		RAR $\alpha$ /RAR $\beta$ 2 و RAR $\alpha$ /RAR $\beta$ 2	
RXR $\alpha$ /RAR $\alpha$		RAR $\alpha$ 2/RAR $\gamma$	
RXR $\alpha$ /RAR $\alpha$		RAR $\alpha$ /RAR $\beta$ 2	دستگاه تنفسی
RXR $\alpha$ /RAR $\gamma$		RAR $\beta$ 2/RAR $\gamma$ 2	چشم
RXR $\alpha$ /RAR $\beta$		RAR $\alpha$ /RAR $\beta$	
RXR $\alpha$ /RAR $\beta$ 2		RAR $\alpha$ /RAR $\gamma$	
RXR $\alpha$ /RAR $\alpha$		RAR $\alpha$ /RAR $\beta$ 2	کلیه
RXR $\alpha$ /RAR		RAR $\alpha$ /RAR $\gamma$	
		RAR $\alpha$ /RAR $\beta$ 2	دستگاه ادراری - تناسلی
		RAR $\alpha$ 1/RAR $\beta$ 2	
		RAR $\alpha$ /RAR $\gamma$	
RXR $\alpha$ /RAR $\beta$ 2		RAR $\alpha$ /RAR $\gamma$	دستگاه گوارشی و غدد بزاقی
RXR $\alpha$ /RAR $\beta$		RAR $\alpha$ /RAR $\beta$ 2	
RXR $\alpha$ /RAR $\gamma$		RAR $\beta$ 2/RAR $\gamma$	
		RAR $\alpha$ 1/RAR $\beta$ 2	
		RAR $\alpha$ /RAR $\beta$	
		RAR $\alpha$ /RAR $\gamma$	اسکلت
		RAR $\alpha$ /RAR $\beta$ 2	
	RXR $\beta$		عقیم‌شدگی
	RXR $\alpha$		کبد

## References

1. Azais-Braesco V, Pascal G. Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1325-33.
2. Popperl H, Featherstone M. Identification of a retinoic acid response element upstream of the murine Hox-4.2 gene. *Molecular and cellular biology* 1993;13:257-65.
3. Arcioni L, Simeone A, Guazzi S, Zappavigna V, Boncinelli E, Mavilio F. The upstream region of the human homeobox gene HOX3D is a target for regulation by retinoic acid and HOX homeoproteins. *The EMBO Journal* 1992;11:265-77.
4. Egea PF, Mitscher A, Rochel N, Ruff M, Chambon P,

Moras D. Crystal structure of the human RXR $\alpha$  ligand-binding domain bound to its natural ligand: 9-cis retinoic acid. *The EMBO Journal* 2000;19:2592-601.

5. Giguere V. Retinoic acid receptors cellular retinoid binding proteins: complex interplay in retinoid signaling. *Endoc Rev* 1994;15:61-79.

6. Mendelson C, Lohnes D, Décimo D, Lufkin T, LeMeur M, Chambon P. Function of the retinoic acid receptors (RARs) during development (II) multiple abnormalities at various stages of organogenesis in RAR double mutants. *Development* 1994;120:2749-71.

7. Xiao JH, Feng X, Di W, Peng ZH, Li LA, Chambon P, et al. Identification of heparin-binding EGF-like growth factor as a target in intercellular regulation of epidermal basal cell growth by suprabasal retinoic acid receptors. *The EMBO Journal* 1999;18:1539-48.

8. Lamour F, Lardelli P, Apfel CH. Analysis of the ligand-binding domain of human retinoic acid receptor  $\alpha$  by site-directed mutagenesis. *Molecular and cellular biology* 1996;16:5386-92.

9. Matt N, Ghyselinck NB, Wendling O, Chambon P, Mark M. Retinoic acid-induced developmental defects are mediated by RAR $\beta$ /RXR heterodimers in the pharyngeal endoderm. *Development* 2003;130:2083-93.

10. Kastner P, Mark M, Ghyselinck N, Krezel W, Dupé V, Grondona JM. Genetic evidence that the retinoid signal is transduced by heterodimeric RXR/RAR functional units during mouse development. *Development* 1997;124:313-26.

11. Abed SA, Dolle P, Metzger D, Beckett B, Chambon P, Petkovich M. The retinoic acid-metabolizing enzyme, CYP26A1, is essential for normal hindbrain patterning, vertebral identity, and development of posterior structures. *Genes & Development* 2001;15:226-40.

12. Vasios GW, Gold JD, Petkovich M, Chambon P, Gudas LJ. A retinoic acid-responsive element is present in the 5' flanking region of the laminin B1 gene. *Genes & Development* 1989;86:9099-103.

13. LI E, Sucovt HM, Lee KF, Evans RM, Jaenisch R. Normal development and growth of mice carrying a targeted disruption of the  $\alpha$ 1 retinoic acid receptor gene. *Developmental Biology* 1993; 90:1590-94.

14. Cash DE, Bock CB, Schughart K, Linney E, Underhill M. Retinoic acid receptor  $\alpha$  Function in vertebrate limb

skeletogenesis: a modulator of chondrogenesis. *The Journal of Cell Biology* 1997;136:445-57.

15. Ruberte E, Friederich V, Chambon P, Morriss-Kay G. Retinoic acid receptors and cellular retinoid binding proteins III. Their differential transcript distribution during mouse nervous system development. *Development* 1993;118:267-82.

16. Dickman ED, Thaller C, Smith SM. Temporally-regulated retinoic acid depletion produces specific neural crest, ocular and nervous system defects. *Development* 1997;124:3111-21.

17. Mark M, Kastner P, Ghyselinck NB, Krezel W, Dupe V, Chambon P. Genetic control of the development by retinoic acid. *C R Seances Soc Biol Fil* 1997;191:77-90.

18. Luo J, Sucov HM, Bader JA, Evans RM, Giguere V. Compound mutants for retinoic acid receptor (RAR)  $\beta$  and RAR  $\alpha$  1 reveal developmental functions for multiple RAR  $\beta$  isoforms. *Mech Dev* 1996;55:33-44.

19. Zile MH. Function of vitamin A in vertebrate embryonic development. *J Nutr* 2001;131:705-8.

20. Mollard R, Ghyselinck NB, Wendling O, Chambon P, Mark M. Stage-dependent responses of the developing lung to retinoic acid signaling. *Int J Dev Biol* 2000;44:457-62.

21. Grondona JM, Kastner P, Gansmuller A, Décimo D, Chambon P. Retinal dysplasia and degeneration in RAR $\beta$ 2/RAR $\gamma$ 2 compound mutant mice. *Development* 1996;122:2173-88.

22. Dickman ED, Thaller C, Smith SM. Temporally-regulated retinoic acid depletion produces specific neural crest, ocular and nervous system defects. *Development* 1997;124:3111-21.

23. Mendelsohn C, Batourina E, Fung S, Gilbert T, Dodd J. Stromal cells mediate retinoid-dependent functions essential for renal development. *Development* 1999;126:1139-48.

24. Lohnes D, Mark M, Mendelsohn C, Dollé P, Dierich A, Gorry P, et al. Function of the retinoic acid receptors (RARs) during development (I) Craniofacial and skeletal abnormalities in RAR double mutants. *Development* 1994;120:2723-48.

25. Merki E, Zamora M, Raya A, Kawakami Y, Wang J, Zhang X, et al. Epicardial retinoid X receptor  $\alpha$  is required for myocardial growth and coronary artery formation. *Proc*

Natl Acad Sci U S A 2005;102:18455-60.

26. Wan YJ, An D, Cai Y, Repa J, Chen TH, Flores M, et al. Hepatocyte-specific mutation establishes retinoid X receptor  $\alpha$  as a heterodimeric integrator of multiple physiological processes in the liver. *Molecular and cellular Biology* 2000;20:4436-44.

27. Makita T, Hernandez-Hoyos G, Chen T, Wu H, Rothenberg EV, Sucov HM. A developmental transition in definitive erythropoiesis: erythropoietin expression is sequentially regulated by retinoic acid receptors and HNF4. *Genes & Development* 2001;15:889-901.