View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by shahrekord university of medical scinces

مقاله آموزشی

Downloaded from g3m.ir at 9:10 +0330 on Tuesday November 7th 2017

اساس مولکولی اختلالات پراکسی‌زوم‌ها در نشانگان زلویگر

کامران قائدی [*۲،۱]، صادق ولیان بروجنی [۱]، یوسف شفقتی [۳]، ایثار نصیری [۱]، ثریا قاسمی [۱]

۱- بخش ژنتیک، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان ۲- گروه سلول‌های بنیادی، پژوهشکده رویان پایگاه تحقیقاتی اصفهان
۳- مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توان‌بخشی تهران

چکیده

پراکسی‌زوم‌ها اندامک‌هایی هستند که در همه سلول‌های یوکاریوتی، از مخمر تا انسان، حضور دارند. تقریباً ۵۰ واکنش مختلف بیوشیمیایی، شامل ساخت اسیدهای صفراوی، کلسترول، فسفولیپیدهای اتری (پلاسمالوژن‌ها)، اسید دکوزاهگزا-انوییک و سوخت‌وساز برخی اسیدهای چرب، به‌ویژه اسیدهای چرب بسیار بلند زنجیر (VLCFAs) در پراکسی‌زوم انجام می‌شود. پروتئین‌هایی که در عملکرد پراکسی‌زوم نقش دارند پروکسین نام دارند. حداقل ۲۹ پروکسین جهت ورود پروتئین‌ها، تشکیل و تقسیم غشاء پراکسی‌زوم ضروری هستند. تاکنون جهش در ۱۳ ژن رمزکننده پروکسین‌ها مرتبط با بیماری‌های انسانی شناسایی شده است. در حال حاضر بیماری‌های پراکسی‌زومی در سه گروه قرار می‌گیرند: اختلالات تشکیل پراکسی‌زوم (PBDs)، اختلالات چندآنزیمی پراکسی‌زوم و اختلالات تک‌آنزیمی پراکسی‌زوم. بیماری رفسام دوران کودکی (IRD)، آدرنولکودیستروفی دوران نوزادی (NALD) و نشانگان زلویگر (ZS) انواع مختلفی از اختلالات مادرزادی هستند که به عنوان بیماری‌های تشکیل پراکسی‌زوم شناخته می‌شوند. مشخصه این بیماری‌ها فقدان پراکسیزوم‌های طبیعی در سلول‌های بدن است. اغلب این اختلالات کشنده هستند. ما در این مقاله وقایع مولکولی ایجادکننده این اختلالات را توصیف و روش‌های مولکولی رایج تشخیص این اختلالات، مانند بررسی جهش‌ها و تعیین مشخصات فیبروبلاست‌های به‌دست آمده از بیماران را معرفی می‌کنیم.

واژه‌های کلیدی: آدرنولکودیستروفی؛ بیماری رفسام؛ نشانگان زلویگر؛ پروکسین؛ اختلالات تشکیل پراکسی‌زوم

مقدمه

نشانگان زلویگر (ZS)[۱] یک بیماری ارثی است که علائم بالینی آن در بدو تولد تظاهر می‌یابد و معمولاً در شش تا دوازده ماهگی به مرگ منجر می‌شود. این نشانگان به‌علت فقدان یا کاهش تعداد پراکسی‌زوم‌ها بروز می‌کند و به گروهی از بیماری‌های ژنتیکی با نام لکودیستروفی[۲] تعلق دارد. در لکودیستروفی‌هامیزان چربی پوشاننده تارهای عصبی (پوشش میلینی) افزایش می‌یابد (۱). در سال ۱۹۶۴ دو گروه مجزا از محققان بیماری‌جدیدی را در نوزادانی در شهرهای ایووا[۳] و ماریلند[۴] در امریکا گزارش کردند. دکتر هانس زلویگر[۵] برای نخستین بار این بیماری را در شهر ایووا توصیف کرد. سپس اُپتیز[۶] با مقایسه گزارش‌ها به این نتیجه رسید که هر دو این گزارش ها مربوط به یک نوع بیماری هستند و آن را نشانگان مغزی-کبدی-کلیوی زلویگر[۷] نامید که امروزه اغلب نشانگان زلویگر نامیده می‌شود.

*کامران قائدی، PhD
اصفهان، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی، بخش ژنتیک /۷۹۳۲۴۷۹-۰۳۱۱/
Email: kamranghaedi@yahoo.co / تلفن:۲۲۴۰۷۸۱۴

1-Zellweger Syndrome 2-Leukodystrophy
3-Iowa 4-Maryland.
5-Hans Zellweger 6-Opitz 7-Cerebro-hepato-renal Syndrome

Downloaded from g3m.ir at 9:10 +0330 on Tuesday November 7th 2017

جدول ۱: مشخصات ۱۲ ژن پروکسین مرتبط با نشانگان زلویگر (۶)

ژن	تعداد اگزون‌ها	طول DNA ژنومی(kb)	cDNA (kb)	تعداد آمینواسیدها	نام و عملکرد پروتئین
PEX1	۲۴	۴۱/۵	۳/۹	۱۲۸۳	PBF 1
PXMP3(PEX2)	۴	۷/۴	۱/۵	۶۲۶	PAF 1
PEX3	۱۲	۳۹	۱/۱	۳۷۳	PBF 3
PEX5	۱۵	۲۸/۹	۱/۸	۶۳۹	PTS 1 receptor
PEX6	۱۷	۱۵/۱	۲/۴	۹۸۰	PXMP PEX16
PEX10	۶	۷/۸	۱	۳۳۵	PAF 10
PEX12	۳	۳/۸	۱/۱	۳۵۶	PAF 12
PEX13	۴	۳۱/۲	۱/۲	۴۰۲	PXMP PEX13
PEX14	۹	۱۳۵/۵	۱/۱	۳۷۷	PXMP PEX14
PEX16	۱۱	۸/۴	۱	۳۴۶	PXMP PEX16
PEX19	۸	۵/۷	۰/۹	۲۹۹	PBF 19
PEX26	۵	۱۰/۷	۰/۹	۳۰۵	PAF 26

PBF: Peroxisome biogenesis factor; PAF: Peroxisome assembly factor; PXMP: Peroxisomal membrane protein; PTS: Proxisomal targeting signal

در سال ۱۹۷۳محققان گزارش دادند که سلول‌های کبدی و کلیوی افراد مبتلا به نشانگان زلویگر فاقد پراکسی‌زوم هستند. از آنجایی‌که واکنش‌های شیمیایی مهمی در پراکسی‌زوم انجام می‌گیرد، این بیماری جزء بیماری‌های متابولیک دسته‌بندی شده است (۲). پراکسی‌زوم اندامک کوچکی است که در همه سلول‌ها، به ویژه کبد، کلیه و مغز یافت می‌شود و مولکول‌های بسیاری چون اسیدهای چرب بلند زنجیر، اسیدهای چرب غیراشباع، پروستاگلاندین‌ها و کلسترول‌های شاخه‌دار در آن تجزیه می‌شوند. اگر نقصی در عملکرد یا تعداد پراکسی‌زوم‌ها رخ دهد میزان این مولکول‌ها در سلول افزایش می‌یابد (۳).

هم‌چنین مراحل اولیه ساخت پلاسمالوژن‌ها[8] که از اجزاء مهم تشکیل‌دهنده پوشش چربی تارهای عصبی هستند، در پراکسی‌زوم انجام می‌گیرد. این پوشش به تارهای عصبی کمک می‌کند تا پیام‌های عصبی را به‌درستی و بدون تداخل با تارهای مجاور منتقل کنند. بنابراین، وجود پراکسی‌زوم جهت ساخت پلاسمالوژن‌ها و عملکرد صحیح بافت‌های عصبی ضروری است. این اندامک هم‌چنین در ساخت اسیدهای صفراوی نقش دارد. اسیدهای صفراوی هنگام واردشدن چربی‌ها به روده کوچک آزاد می‌شوند و به تجزیه اولیه آنها کمک می‌کنند.

کودکان مبتلا به نشانگان زلویگر دارای تأخیر در تکامل حرکتی، نقص در سیستم عصبی، شلی[9]، بزرگی کبد، کیست‌های کلیه و اغلب ناشنوایی یا نابینایی هستند. زردی شدید نیز در هنگام تولد شایع است (۴).

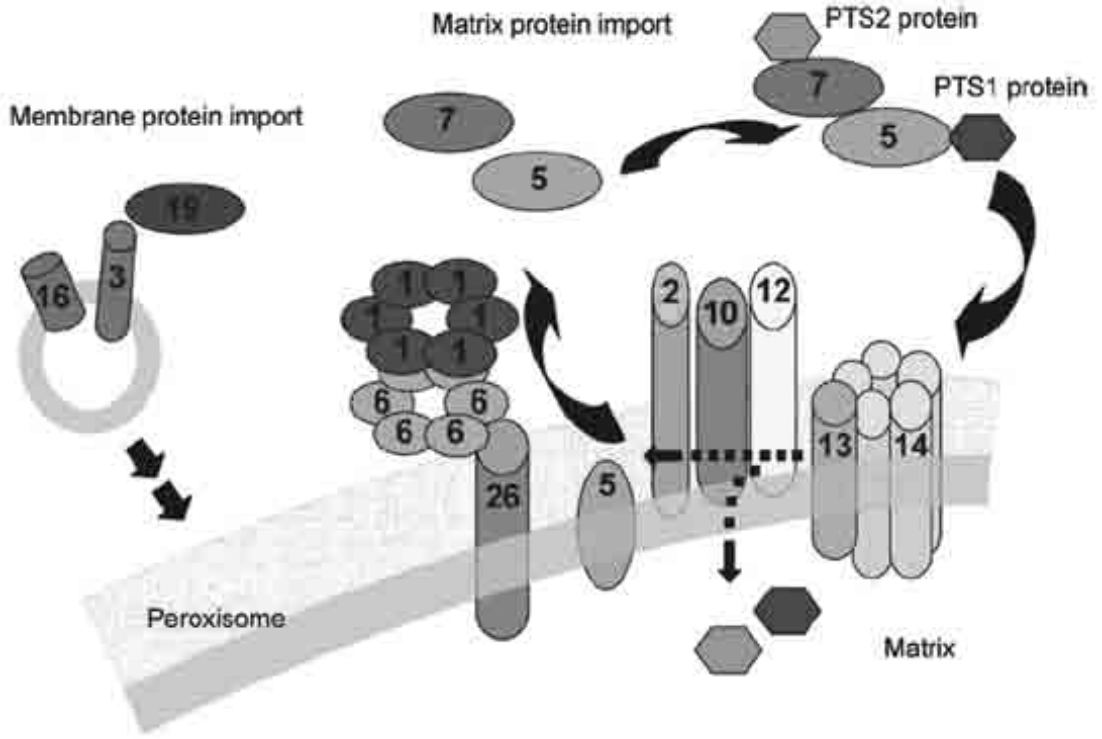
انواع دیگر لکودیستروفی‌هاشامل آدرنولکودیستروفی دوران نوزادی (NALD)[10]، بیماری رفسام دوران کودکی[11] وکندرودیسپلازی پانکتاتای ریزوملیک (RCDP)[12] است که تظاهر بالینی‌تری نسبت به نشانگان زلویگر نشان می‌دهند (۴).

تشکیل پراکسی‌زوم‌ها در سلول

حداقل ۲۹ نوع مختلف از پروکسین‌ها[13] در تشکیل و ادغام غشاء پراکسی‌زوم‌ها و انتقال پروتئین‌ها به‌داخل این اندامک‌ها نقش دارند. جهت مشخص‌کردن ژن‌های کدکننده این پروتئین‌ها از اختصار PEX و اعدادی که به‌دنبال آن می‌آید، استفاده می‌شود (۵). تاکنون ارتباط جهش در ۱۳ ژن کدکننده پروکسین‌ها در انسان با نشانگان زلویگر مشخص شده است (۶) (جدول ۱). اگرچه سازوکار تشکیل غشاء در پراکسی‌زوم‌ها به‌خوبی شناخته نشده است، اما جهش‌هایی در ژن‌های *PEX3*، *PEX16* و *PEX19* مانع از تشکیل هرگونه غشاء پراکسی زومی می‌شود که با رنگ‌آمیزی پروتئین‌های غشایی مانند ALDP و PMP70 با آنتی‌بادی شناسایی می‌شوند. پروکسین‌های دیگر در انتقال پروتئین‌های ماتریکس پراکسی‌زومی به داخل این اندامک نقش دارند و جهش در آنها موجب تشکیل پراکسی‌زوم‌هایی با اندازه بزرگتر و تعداد کمتر می‌شود (۷). به‌طور کلی پروتئین‌های ماتریکس پراکسی‌زوم به‌وسیله ژن‌های هسته‌ای رمزگذاری و برروی پلی‌ریبوزوم‌های آزاد سیتوپلاسمی ترجمه می‌شوند. پروتئین‌های پراکسی‌زومی دارای توالی‌های مورد توافق در انتهای کربوکسیل خود

8-Plasmalogens
9-Hypotonia
10-Neonatal Adrenoleukodystrophy
11-Infantile Refsum Disease
12-Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata
13-Peroxin

Downloaded from g3m.ir at 9:10 +0330 on Tuesday November 7th 2017



شکل ۱: طرح کلی ورود پروتئین غشایی و پروتئین زمینه به پراکسی‌زوم. اعداد نشانگر پروکسین‌ها هستند (اقتباس از منبع ۶).
PTS: Peroxisomal targeting signal

هستند که توالی هدف پراکسی‌زومی (PTS)[14] نامیده می‌شود. جهش‌در برخی از ژن‌های *PEX* در ترابری PTS1 و PTS2 تأثیر می‌گذارد و ممکن است موجب توقف کامل انتقال (در افراد مبتلا به نشانگان زلویگر) و یا کاهش آن (در موارد خفیف‌تر بیماری) شود.

ژن *PXR1* یا *PEX5* کدکننده گیرنده پروتئین‌های حاوی توالی هدف پراکسی‌زومی نوع ۱ (PTS1) و ژن *PEX7* کدکننده گیرنده پروتئین‌های حاوی توالی هدف پراکسی‌زومی نوع ۲ (PTS2) است (شکل ۱). جهش‌های *PEX7* موجب بروز نوع ویژه‌ای از لکودیستروفی‌به‌نام کندرودیسپلازی پانکتاتای ریزوملیک (RCDP) می‌شود (۸). دو اجتماع پروتئینی در غشاء پراکسی‌زوم‌ها وجود دارد که اولی شامل پروکسین‌های Pex13p، Pex14p و Pex17p و دومی شامل Pex2p، Pex10p و Pex12p است. اولین اجتماع پروتئینی در به‌دام‌انداختن پروتئین‌های حاوی PTS1 و PTS2 متصل به گیرنده‌های مربوط به خود نقش دارد و دومین اجتماع پروتئینی بخشی از ساختار انتقال‌دهنده پروتئین‌ها از سیتوپلاسم به ماتریکس پراکسی‌زومی را تشکیل می‌دهد. Pex1p و Pex6p اجتماع پروتئینی را می‌سازند که در چرخه مجدد[15] گیرنده‌های رمزگذاری‌شده توسط Pex5p و Pex26p پروتئینی است که اخیراً شناسایی شده است و مستقیماً به اجتماع پروتئینی Pex1p-Pex6p متصل می‌شود. همان‌گونه که مشاهده می‌شود، هر سه پروتئین نقشی ضروری در انتقال PTS1 و PTS2 به غشاء پراکسی‌زومی برعهده دارند (۹).

در سلول‌های سالم، تکامل پراکسی‌زوم‌ها از دستگاه گلژی به‌وسیله پروکسین‌های PEX3، PEX16 و PEX19 آغاز می‌شود. جهت ورود پروتئین‌های غشایی به پراکسی‌زوم‌های در حال رشد احتمالاً تنها به PEX19 به منظور شناسایی و اتصال به PEX3 نیاز است. پروتئین‌های زمینه‌ای در سیتوپلاسم به‌وسیله توالی نشانه خود شناسایی و به مجموعه PEX14 و PEX13 در غشاء پراکسی‌زوم‌متصل می‌شوند. به نظر می‌رسد که PEX5 در داخل غشاء پراکسی‌زوم‌قرار دارد. پروتئین زمینه‌ای متصل به مجموعه یادشده توسط فرآیند ناشناخته‌ای، از میان مجموعه انگشتری‌شکل PEX2، PEX10 و PEX12 وارد زمینه می‌شود. PEX5 به کمک مجموعه پروتئینی PEX1 و PEX6 و پروتئین غشایی PEX26 از غشاء خارج و برای چرخه بعدی واردسازی آماده می‌شود (۶) (شکل ۱).

14-Peroxisomal Targeting Sequence 15-Recycling 16-Ghost

Downloaded from g3m.ir at 9:10 +0330 on Tuesday November 7th 2017

ژنتیک مولکولی نشانگان زلویگر

نشانگان زلویگر وراثت اتوزومی مغلوب دارد. این بدان معنا است که جهت بروز بیماری، فرد باید آلل بیماری‌زا را هم از پدر و هم از مادر خود به ارث ببرد. افرادی که یک آلل از ژن‌بیماری‌زا را به ارث می‌برند، ناقل نامیده می‌شوند و هیچ‌گونه علائمی از بیماری در آنها مشاهده نمی‌شود. در مواردی که پدر یا مادر ناقل هستند، به احتمال ۲۵٪ فرزند آنها بیمار، ۵۰٪ ناقل و ۲۵٪ سالم خواهد بود.

علت بروز نشانگان زلویگر عدم توانایی پراکسی‌زوم‌ها در واردکردن پروتئین‌های پراکسی‌زومی جدید ساخته‌شده به داخل فضای درون غشایی است. در این حالت غشاء پراکسی‌زوم‌تشکیل شده، اما خالی از هرگونه پروتئین است و به آن اشباح پراکسی‌زومی[16] گفته می‌شود. این پروتئین‌ها در بیرون پراکسی‌زوم‌ها باقی می‌مانند و تجزیه می‌شوند. همان‌طور که اشاره شد، جهش در چندین ژن مختلف تولیدکننده پروکسین‌ها موجب بروز نشانگان زلویگر می‌شود. در این مقاله جهش‌های ۵ نمونه از مهم‌ترین ژن‌های *PEX* که موجب بروز بیش از ۹۰ درصد موارد ابتلا به نشانگان زلویگر می‌شوند، معرفی می‌شود.

ژن *PEX1*

۲۵ آلل مختلف برای این ژن شناسایی شده است. آلل‌های حاوی جهش‌های G843D و I700fs بیشترین فراوانی را دارند (۶۳٪). این فراوانی احتمالاً به‌علت وجود یک نیای مشترک در بیماران است. احتمال وقوع جهش مجدد در این نقاط پایین است و به‌عنوان نقطه داغ جهش شناخته نمی‌شوند (۱۰ و ۱۱). اخیراً در ناحیه پروموتر ژن *PEX1* دو تغییر نوکلئوتیدی C-137T و C-53C>G شناسایی شده که اولی موجب افزایش بیان و دومی موجب کاهش بیان آن می‌شود و هنگامی‌که این دو با هم وجود داشته باشند، اثر یکدیگر را خنثی می‌کنند (۱۱).

ژن *PEX6*

برای این ژن آلل رایجی شناخته نشده است و اکثر جهش‌های آن از نوع تغییر چهارچوب[17] و بدمعنی[18] هستند (۱۲).

ژن *PEX10*

اکثر جهش‌های گزارش‌شده در این ژن از نوع تغییر چهارچوب و بدمعنی هستند شایع‌ترین آلل این ژن نیز Nt814-15delCT (L271fs) است (۱۳).

ژن *PEX12*

جهش‌های این ژن از نوع تغییر چهارچوب،بدمعنی و اختلال در پردازش[19] هستند در این میان، جهش‌های تغییر چهارچوب و بدمعنی موجب تظاهر فنوتیپی شدیدتری می‌شوند (۱۴).

ژن *PEX26*

PEX26 پروکسینی است که اخیراً شناسایی شده است. اکثر جهش‌های ژن *PEX26* در اگزون‌های ۲ و ۳ اتفاق می‌افتد که از آن جمله می‌توان به G89R و R98W اشاره کرد. بیماران هتروزیگوت مرکب شامل جهش‌های R98W/L85fs و M1T/L45P نیز مشاهده شده‌اند (۱۵ و ۱۶).

جهش در دو ژن *PEX1* و *PEX6* با تظاهر بالینی کامل بیماری همراه است. در مقابل، در تظاهرات بالینی افراد دارای جهش‌در *PEX10*، *PEX12*، و *PEX26* تنوعاتی دیده می‌شود. جهش‌های *PEX3*، *PEX16* و *PEX19* موجب بروز شدیدترین فنوتیپ نشانگان زلویگر می‌شوند. نقص‌در این سه ژن موجب بروز فنوتیپ‌های سلولی می‌شود که به‌وسیله بررسی ایمیونوهیستوکمیکال شناسایی می‌شوند. در رده سلولی این افراد هیچ نوع غشاء پراکسی‌زومی تشکیل نمی‌شود. به‌طور کلی، ارتباط مستقیمی بین فنوتیپ‌های بیوشیمیایی و نقص در ژن *PEX* وجود ندارد. از این رو شناسایی یک جهش در ژن‌ها بر اساس فنوتیپ‌های بیوشیمیایی میسر نیست.

تشخیص بالینی

تشخیص نشانگان زلویگر بر اساس تظاهرات بالینی و آزمایش‌های بیوشیمیایی و ژنتیکی جهت بررسی عملکرد و ساختار پراکسی‌زوم‌ها انجام می‌گیرد. اختلالات بیوشیمیایی شامل افزایش سطح اسیدهای چرب بلند زنجیر،کاهش درسطح آنزیم پراکسی‌زومی دی‌هیدروکسی‌استون‌فسفات‌آسیل ترانسفراز (DHAPAT)[20]، حضور غیرطبیعی واسطه‌های ساخت اسیدهای صفراوی، و فقدان پلاسمالوژن در نمونه‌های خون است. بررسی فقدان پراکسی‌زوم‌ها در نمونه بافت کبد نیز جهت تشخیص نشانگان زلویگر ضروری است (۱۷ و ۱۸).

اختلالات بیوشیمیایی که در خون و یا ادرار شناسایی شده‌اند باید با کشت فیبروبلاست‌ها تأیید شوند. یکی از آزمایش‌های تشخیصی اولیه و بسیار متداول، اندازه‌گیری سطح اسیدهای چرب بسیار بلند زنجیر (VLCFA) در پلاسما است. اختلالات متابولیسم اسیدهای چرب در پراکسی‌زوم‌ها با افزایش سطح C26:0 و C26:1 و نسبت C24/C22 و C26/C22 همراه است (۱۷ و ۱۸).

تشخیص پیش از تولد با اندازه‌گیری سطح پلاسمالوژن و اسیدهای چرب

17-Frameshift 18-Missense
19-Splicing
20-Dihydroxyacetone Phosphate Acyl Transferase

Downloaded from g3m.ir at 9:10 +0330 on Tuesday November 7th 2017

جدول ۲: آزمایش‌های ژنتیک مولکولی جهت تشخیص نشانگان زلویگر (۱۰ و ۱۱)

روش تشخیص	شناسایی جهش‌ها	فراوانی جهش‌های شناسایی‌شده
بررسی توالی اگزون‌های منتخب	در توالی اگزون ۱۳ (محل قرارگیری I700fs) و اگزون ۱۵ (محل قرارگیری G843D) *PEX1*	٪۵۰
	PEX1, PXMP3 (PEX2), PEX10, PEX12, PEX26	٪۵۰
بررسی توالی تمام اگزون‌های کدکننده پروتئین	*PEX1, PXMP3 (PEX2), PEX6, PEX10, PEX12, PEX5*	٪۵۰

بلند زنجیر در کشت سلول‌های به‌دست آمده از نمونه‌برداری پرزهای جفتی (CVS) یا آمنیوسنتز انجام می‌گیرد (۱۹).

کاربرد آزمایش‌های ژنتیک مولکولی در شناسایی ناقلان، تشخیص پیش از تولد و شناسایی دقیق بیماری در موارد مشاهده فنوتیپ مشکوک لازم است. روش بالینی جهت آزمایش ژنتیک مولکولی شامل بررسی اگزون‌های انتخاب‌شده *PEX1* و الگوریتم ژنی *PEX* است. ۵۰٪ افراد مبتلا به PBD دارای جهش‌هایی در توالی اگزون ۱۳ (محل قرارگیری I700fs) و اگزون ۱۵ (محل قرارگیری G843D) ژن *PEX1* هستند که با بررسی توالی ژنی شناسایی می‌شوند (۱۵) (جدول ۲).

دو الگوریتم نسبتاً متفاوت جهت بررسی اگزون‌های دیگر *PEX* طراحی شده است و نیاز به مطالعات تکمیلی و کشت فیبروبلاست‌های بیماران مبتلا به این بیماری را برطرف می‌کند: بررسی توالی اگزون‌های ۱۳، ۱۵ و ۱۸ ژن *PEX1*، اگزون ۴ ژن *PEX2*، اگزون ۱ ژن *PEX6*، اگزون‌های ۳ تا ۵ ژن *PEX10*، اگزون‌های ۲ و ۳ ژن *PEX12*، و اگزون‌های ۲ و ۳ ژن *PEX26*، با حساسیت ۷۹٪ یکی از این روش‌هاست. روش دیگر شامل بررسی توالی اگزون‌های ۱۳ و ۱۵ ژن *PEX1*، اگزون ۴ ژن *PEX2*، اگزون ۴ و ۵ ژن *PEX10*، اگزون ۲ و ۳ ژن *PEX12* ، و اگزون ۲ و ۳ ژن *PEX26* با حساسیت ۷۲ ٪ است (۲۰).

References

1. Gould SJ, Raymond GV, Valle D. The peroxisome biogenesis disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. 8 ed. McGraw-Hill, 2001; pp3181-218.
2. Wiedemann HR. Hans-Ulrich Zellweger (1909-1990). Eur J Pediatr 1991; 150: 451.
3. Poll-The BT, Gootjes J, Duran M, De Klerk JB, Wenniger-Prick LJ, Admiraal RJ, et al. Peroxisome biogenesis disorders with prolonged survival: phenotypic expression in a cohort of 31 patients. Am J Med Genet A 2004; 126: 333-8.
4. Shimozawa N, Tsukamoto T, Nagase T, Takemoto Y, Koyama N, Suzuki Y, et al.
Identification of a new complementation group of the peroxisome biogenesis disorders and PEX14 as the mutated gene. Hum Mutat 2004; 23: 552-8.
5. Lyons CJ, Castano G, McCormick AQ, Applegarth D. Leopard spot retinal pigmentation in infancy indicating a peroxisomal disorder. Br J Ophthalmol 2004; 88: 191-2.
6. Steinberg SJ, Dodt G, Raymond GV, Braverman NE, Moser AV, Moser HW. Peroxisome biogenesis disorders. Biochim Biophys Acta 2006; 1763: 1733-48.
7. Ghaedi K, Honsho M, Shimozawa N, Suzuki Y, Kondo N, Fujiki Y. PEX3 is the causal gene
responsible for peroxisome membrane assembly-defective Zellweger syndrome of complementation group G. Am J Hum Genet 2000; 67: 976-81.
8. Agne B, Meindl NM, Niederhoff K, Einwachter H, Rehling P, Sickmann A, et al. Pex8p: an intraperoxisomal organizer of the peroxysomal import machinery. Mol Cell 2003; 11: 635-46.
9. Collins CS, Kalish JE, Morrell JC, McCaffery JM, Gould

Downloaded from g3m.ir at 9:10 +0330 on Tuesday November 7th 2017

SJ. The peroxisome biogenesis factors pex4p, pex22p, pex1p, and pex6p act in the terminal steps of peroxisomal matrix protein import. Mol Cell Biol 2000; 20; 7516-26.
10. Steinberg S, Chen L, Wei L, Moser A, Moser H, Cutting G, et al. The PEX Gene Screen: molecular diagnosis of peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger syndrome spectrum. Mol Genet Metab 2004; 83: 252-63.
11. Maxwell MA, Leane PB, Paton BC, Crane DI. Novel PEX1 coding mutations and 5' UTR regulatory polymorphisms. Hum Mutat 2005; 26: 279.
12. Zhang Z, Suzuki Y, Shimozawa N, Fukuda S, Imamura A, Tsukamoto T, et al. Genomic structure and identification of 11 novel mutations of the PEX6 (peroxisome assembly factor-2) gene in patients with peroxisome biogenesis disorders. Hum Mutat 1999; 13: 487-96.
13. Shimozawa N, Nagase T, Takemoto Y, Ohura T, Suzuki Y, Kondo N. Genetic heterogeneity of peroxisome biogenesis disorders among Japanese patients: evidence for a founder haplotype for the most common PEX10 gene mutation. Am J Med Genet 2003; 120: 40-3.
14. Chang CC, Gould SJ. Phenotype-genotype relationships in complementation group 3 of the peroxisome-biogenesis disorders. Am J Hum Genet 1998; 63: 1294-306.
15. Steinberg S, Chen L, Wei L, Moser A, Moser H, Cutting G, et al. The PEX Gene Screen: molecular diagnosis of peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger syndrome spectrum. Mol Genet Metab 2004; 83: 252-63.
16. Weller S, Cajigas I, Morrell J, Obie C, Steel G, Gould SJ, et al. Alternative splicing suggests extended function of PEX26 in peroxisome biogenesis. Am J Hum Genet 2005; 76: 987-1007.
17. Plecko B, Stockler-Ipsiroglu S, Paschke E, Erwa W, Struys EA, Jakobs C. Pipecolic acid elevation in plasma and cerebrospinal fluid of two patients with pyridoxine-dependent epilepsy. Ann Neurol 2000; 48: 121-5.
18. Baas JC, van de Laar R, Dorland L, Duran M, Berger R, Poll-The BT, et al. Plasma pipecolic acid is frequently elevated in non-peroxisomal disease. J Inherit Metab Dis 2002; 25: 699-701.
19. Johnson JM, Babul-Hirji R, Chitayat D. First-trimester increased nuchal translucency and fetal hypokinesia associated with Zellweger syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 17: 344-6.
20. Michelakakis HM, Zafeiriou DI, Moraitou MS, Gootjes J, Wanders RJ. PEX1 deficiency presenting as Leber congenital amaurosis. Pediatr Neurol 2004; 31: 146-9.