



تکامل ژن‌های HOX در نمادها

مهدی عاشوری^۱، دانشجوی کارشناسی ارشد بیماری‌شناسی گیاهی
پردیس کشاورزی و منابع طبیعی دانشگاه تهران

ژن‌های HOX (Homeobox) برای اولین بار در مطالعاتی که این گروه از ژن‌ها، فاکتورهای رونویسی‌ای را کد می‌کنند که در روی موتابنت‌های مگس سرکه انجام می‌شد معرفی گردید. این ژن‌ها در شکل‌گیری محور قدامی-خلفی (A P Axis) در دوران جنینی نقش فالب خوش‌های ژنی حفاظت‌شده دارای عملکردهای اساسی در اساسی را دارند. این ژن‌ها در طی تکامل به صورت حفاظت شده وجود داشته و در همه جانوران دارای تقارن دوستی (Bilaterian) هستند و در ایجاد ساختار مورفو‌لوژی اسکلت موردنیاز بوده و حضور دارند. در طول تکامل مهره‌داران سی‌ونه ژن در چهار همچین آزمایش‌ها ژنتیکی حذف این ژن‌ها، خوش‌های HOX به وجود آمده که در تمامی پستانداران و تاهنجاری‌های شدید رشدی در جنین و پس از تولد را به دنبال آلتیانسان‌های نیز مشاهده می‌شوند. خوش‌های HOX1 و HOX2 (یا HOXA و HOXB) در مراحل اولیه رشد و بیشتر برای نواحی قدامی در دوران A, B داشته است. در مطالعات اخیر و با استفاده از روش‌های HOXC, D و خوش‌های HOX3 و HOX4 (یا HOXD) متعاقباً در جنینی آنالیز بیان ژن مشاهده شده است که بیان این ژن‌ها و عملکردشان در طول دوره بازسازی استخوان‌های بالغی که در پی مراحل بعدی رشد جنین و برای شکل‌گیری نواحی خلفی شناسایی شده‌اند.

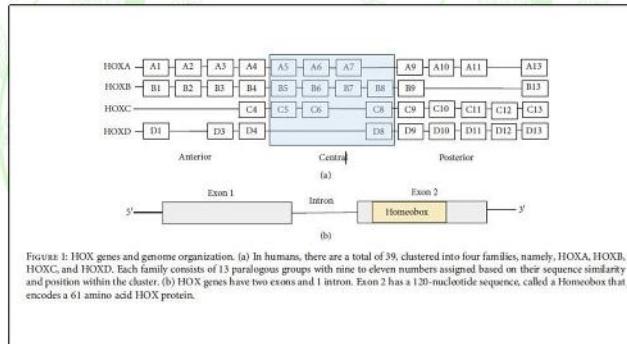
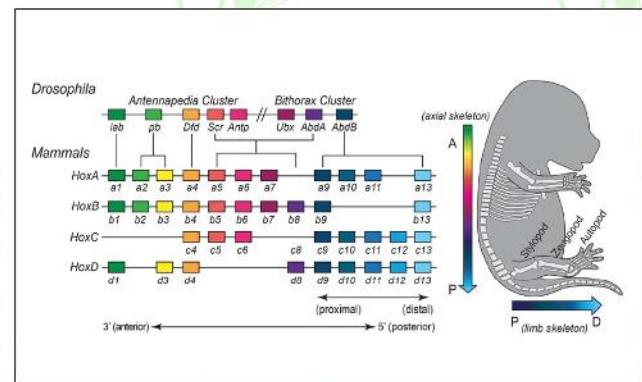


FIGURE 1: HOX genes and genome organization. (a) In humans, there are a total of 39, clustered into four families, namely, HOXA, HOXB, HOXC, and HOXD. Each family consists of 9 to 11 paralogous groups with nine to eleven numbers assigned based on their sequence similarity and position within the cluster. (b) HOX genes have two exons and 1 intron. Exon 2 has a 120-nucleotide sequence, called a Homeobox that encodes a 61 amino acid HOX protein.

امروزه نقش این ژن‌ها در توسعه سیستم عصبی مرکزی و همچنین دستگاه تناسلی و چند مورد دیگر مشخص شده است. تا مدت‌ها گمان بر این بود که هرگونه جهش در ژن‌های این گروه باعث مرگ جاندار خواهد شد تا اینکه گزارش‌هایی مبنی بر مشاهده موتابنت‌های متولدشده منتشر گردید. جهش در دو ژن از سی‌ونه ژن HOX در انسان باعث ناهنجاری‌های مادرزادی می‌شود. برای مثال جهش در ۱۲ HOX D منجر به وقوع سندروم Syn Polydactyly (عکس ۱) و ۱۳ HOX A (عکس ۲) منجر به وقوع سندروم Hand-Foot-Genital (عکس ۲) می‌شود.

در واقع فرآیندهای فیزیولوژیکی طبیعی و بازسازی کننده دوران بزرگ‌سالی وابستگی فرآیندهای با توسعه این سیستم در دوران جنینی دارد و محدودیت‌های ایجادشده در دوران جنینی در بزرگ‌سالی باقی خواهد ماند.



طرح شماتیک از خوش‌های ژن HOX و بیان منطقه‌ای (بخشی/ نقطه‌ای) در جنین. هر خط نشان‌دهنده یک منطقه یا قسمتی از کروموزوم منفرد است. رمزگذاری رنگی یا کالر کدینگ ژن‌های هاکس، نشان‌دهنده ارتباطات حفاظت‌شده بین دروزوفیلا و ژن‌های هاکس پستانداران است و همچنین نشان‌دهنده روابط پارالوگ بین شاخه پستانداران است.

1. Mehdi.ashouri@ut.ac.ir



۵۱

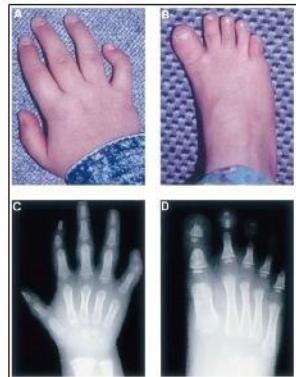
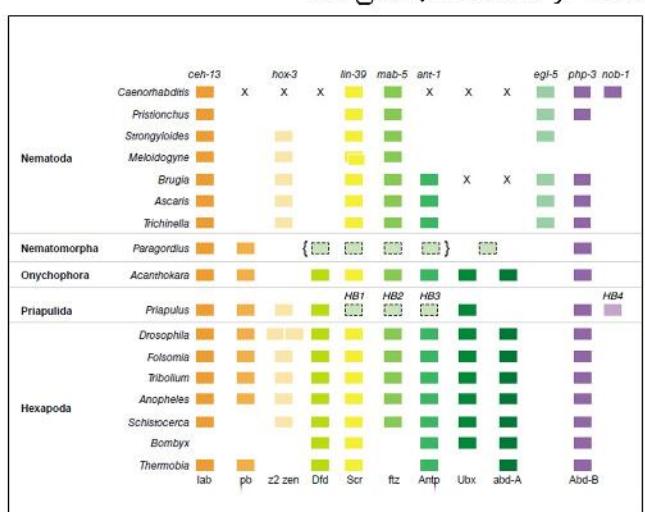
فناوریهای علمی-دانشجویی گیاه‌پزشک، سال پیشم، دوره جدید، شماره دوم، بهار ۹۸

نگاه تخصصی

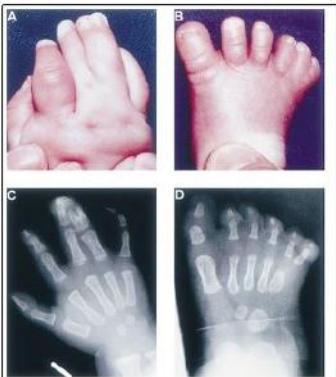
حتی بین *C. elegans* و نماتد مدل دیگری به نام *Pristionchus pacificus* عمیقاً متفاوت است.

اگرچه هیچ شکی نیست که خوشه ژنی HOX در ساختار بدن موجودات دارای تقارن دو سمتی نقش کلیدی ژنتیکی را بر عهده دارد ولی در نماتدها شکسته شدن این خوشه ژنی ممکن است به تغییرات اساسی مرتبط با شناسایی تاکسون‌ها در طی تکامل منجر شود. نماتدها به ساختار بدنی ساده و بهشت محافظت شده معروف هستند. مشاهدات اخیر تائید می‌نماید که نماتدها از اجداد واجد یک مجموعه کامل از ژن‌های HOX تکامل یافته‌اند. حال این سؤال مطرح می‌شود که نماتدها در طول تکامل چرا، چگونه و چه زمانی این ژن‌ها را تقلیل داده و ضعیف کرده و یا ازدست داده‌اند؟

در نماتد *C. elegans* تنها شش ژن HOX وجود دارد که در قالب سه چفت ژن و طولی به اندازه 5 Mb بر روی کروموزوم شماره سه قرار دارند. اگرچه کاهش ژن‌های HOX در نماتدها یک واقعیت ژنتیکی اساسی است ولی در همه گونه‌ها یکسان نیست و در یک بررسی صورت گرفته بر روی یک درخت فیلوزنیکی، ژن‌های HOX بیشتری در برخی گونه‌ها مشاهده شده است که در نماتد *C. elegans* حضور ندارند. باعث شگفتی است که مطالعه فوق از وجود یک مکانیزم پیچیده برای چگونه از دست دادن ژن‌های HOX در نماتدها صحبت می‌کند.



عکس ۲



عکس ۱

نکته جالب توجه دیگر اینکه نقش این ژن‌ها در توسعه سرطان نیز گزارش شده است. سرطان روده بزرگ و نوعی از سرطان خون به نام (AML) Acute Myeloid Leukemia از آن دسته‌اند به طوری که برای مثال در تقسیم سلولی نرمال ژن‌های HOXA ۴، HOXA ۹ و HOXD ۱۰ در توسعه سرطان روده بزرگ مشارکت داشته و بیان آن‌ها بیشتر می‌شود و همچنین استفاده از تکیک siRNA برای حذف دو ژن فوق منجر به کاهش تکثیر سلول‌های سرطانی شد. مطالعات بسیاری بر روی عملکرد، بیان و دست کلای این خوشه ژنی صورت گرفته است که برای علاجه ممندان منابع معتبر در قسمت پایانی معرفی خواهد شد.

ژن‌های HOX و نماتد شناسی

نماتدها می‌توانند در زیست‌شناسی تکاملی رشد، بسیار مؤثر واقع شوند چون ساختار بدن ساده و البته حفاظت‌شده آن‌ها همولوژی در سطح سلولی را تعریف می‌کند.

جالب است بدانید خوشه ژنی محافظت شده HOX در نماتد *Caenorhabditis elegans* نه خوشه‌ای

است و نه حفاظت‌شده.

در عوض *C. elegans* دارای ژن‌های مکمل کاهش یافته و پراکنده‌ای است که درنتیجه‌ی از دست دادن ژن‌های HOX در طول تکامل به دست آورده است. الگوی تکاملی ژن‌های HOX در نماتدها نشان دهنده حالت تکامل متناسب در آن‌هاست. چنانکه این الگو



عملکرد ژن‌های HOX در نماتد *C. elegans* دارای برخی شباهتها با عملکرد آن‌ها در مهره‌داران و حشرات می‌باشند. این ژن‌ها نقش تعیین‌کننده‌ای در سرنوشت سلول‌های محور طولی بدن ایفا می‌کنند و از طریق گروههای اورتولوگ هماهنگی فضایی را دنبال می‌کنند. با این حال برخلاف سایر جانوران بیان این ژن‌ها در *C. elegans* وابسته به گروه‌بندی آن‌ها است نه موقعیت آن‌ها. در نماتد *C. elegans* حضور ژن ۱۳ برای *ceh* بخش‌های قدامی و ژن‌های ۲ و ۱ php و *nob* برای بخش‌های خلفی در طول دوره رشد جنینی ضروری است. اگرچه حذف هر دو ژن ۲ و ۱ php باعث بروز نقص‌های شدید قسمت خلفی می‌شود ولی نقش ژن ۲ php در این رابطه در مقایسه با ژن ۱ *nob* بسیار جزئی است. با وجود این که سه ژن باقیمانده در دوران جنینی ضروری نیستند ولی در تعیین سرنوشت سلول بعد از دوران جنینی نقش دارند.

در مگس سرکه و سایر جانوران، ژن‌های همولوگ ژن‌های HOX در *C. elegans* برای بیان برخی عملکردها مورد نیاز است که این می‌تواند نشان‌دهنده جنبه‌های دیگری از حفاظت‌شده‌گی در تنظیم و عملکرد ژن‌ها باشد. برای مثال در مگس سرکه تنظیم صحیح ژن اورتولوگ ۱۳ *ceh* جهت عملکرد درست مسیرهای Wnt^۱ و TGF-β^۲ (مسیرهای مؤثر در پرواز) ضروری است. مطالعه بر روی ناحیه پروموتوری *ceh-۱۳* نشان داد که بیان اولیه جنینی ممکن است هم برای مسیر سیگنال دهی Wnt و هم برای ایجاد یک حلقه تنظیمی خودکار جهت نگهداری و بازسازی مورد نیاز باشد.

بسیار جالب خواهد بود اگر بدانید بخشی از همین ناحیه پروموتوری مسئول بیان ژن مرتبط با شکل‌گیری دم *TGF β* در *C. elegans* نر در یک فرآیند وابسته به مسیر *Tail* است. اگرچه در موتانت‌های *ceh-۱۳* هیچ‌گونه نقص الگویی در دم نماتد نر مشاهده نشده است. این احتمال مطرح است که تنظیم توسط همولوگ TGF-β در مگس سرکه و *ceh-۱۳* در *C. elegans* یک منشا تکاملی مشترک داشته باشد.

1. The Wnt signaling pathways are a group of signal transduction pathways which begin with proteins that pass signals into a cell through cell surface receptors.
2. The transforming growth factor beta (TGF β) signaling pathway is involved in many cellular processes in both the adult organism and the developing embryo including cell growth, cell differentiation, apoptosis, cellular homeostasis and other cellular functions



عملکرد متفاوت ژن‌های HOX در گونه‌های نماتدی که تاکنون مورد بررسی قرار گرفته‌اند بسیار قابل تأمل است. برای مثال ژن lin-۳۹ در همه گونه‌های موردمطالعه برای توسعه Vulva ضروری است اما در نماتد مدل *P. pacificus* که تغییرات تکاملی در ژن lin-۳۹ در آن به شدت رخ داده است، همین ژن گروه‌های معادل Vulva و سلول‌های تولید‌کننده پیش‌ماده Vulva را تعریف می‌کند و سلول‌های فاقد این ژن دچار مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده (Apoptosis) می‌شوند. اگر مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده برای مثال در موتانت مضاعف ۳ lin ۳۹ ced ۳ رخ دهد، همچنان به صورت نرمال تشکیل می‌شود. برخلاف *C. elegans* که موتانت در lin ۳۹ موجب عدم تشکیل Vulva می‌شود.

مثال دیگر در تفاوت ژن‌های HOX در دو گونه نماتد مدل فوق، ژن mab ۵ است. به این صورت که اگرچه موتانت‌های رخ داده در این ژن با در نظر گرفتن فنوتیپ دم در نماتد نر در هر دو گونه بسیار مشابه هستند ولی در *C. elegans* جایگزینی باعث برگشتن زوائد انتهای دم در نرها می‌شود و نقصی در Vulva ایجاد نمی‌کند ولی در *P. pacificus* باعث نقص‌های شدید در تشکیل و توسعه Vulva می‌شود.

در پایان اینکه داده‌های جدید در مورد الگوهای رشد در نماتدهای غیر از Rhabditea نشان می‌دهند که حضور برخی مکانیسم‌های خاص تکاملی در این گروه (Rhabditea) از نماتدهاست که سایر نماتدهای موردمطالعه فقد آن هستند. یا اینکه نماتد آسکاریس (Ascaris suum) که در آن ژن‌های HOX بیشتری یافت شده است، با وجود شباهت‌های اجدادی ولی بر اساس اطلاعات توالی یابی بیش از چندین میلیون سال قبل از هم جداشده‌اند. ممکن است از دست دادن ژن‌های HOX برای مکانیسم توسعه تکاملی یک نتیجه باشد نه یک علت.

منابع:

1. Aboobaker, A and Blaxter, M. 2003. Hox gene evolution in nematodes: novelty conserved. *Current opinion in genetics and development*. 13: 593-598.
2. Aboobaker, A and Blaxter, M. 2003. Hox gene loss during dynamic evolution of the nematode cluster. *Current biology*. 13: 37-40.
3. Rux, R. D. and Wellik, M. D. 2017. Hox genes in the adult skeleton: novel functions beyond embryonic development. *Developmental dynamics*. 246: 310-317.

3. Apoptosis: is a form of programmed cell death that occurs in multicellular organisms. Biochemical events lead to characteristic cell changes (morphology) and death.