ترجمه فا

TarjomeFa.Com

ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

بیان ژن وابسته به اکسیژن در ماهی

مکانیسم های بیان ژن وابسته به اکسیژن

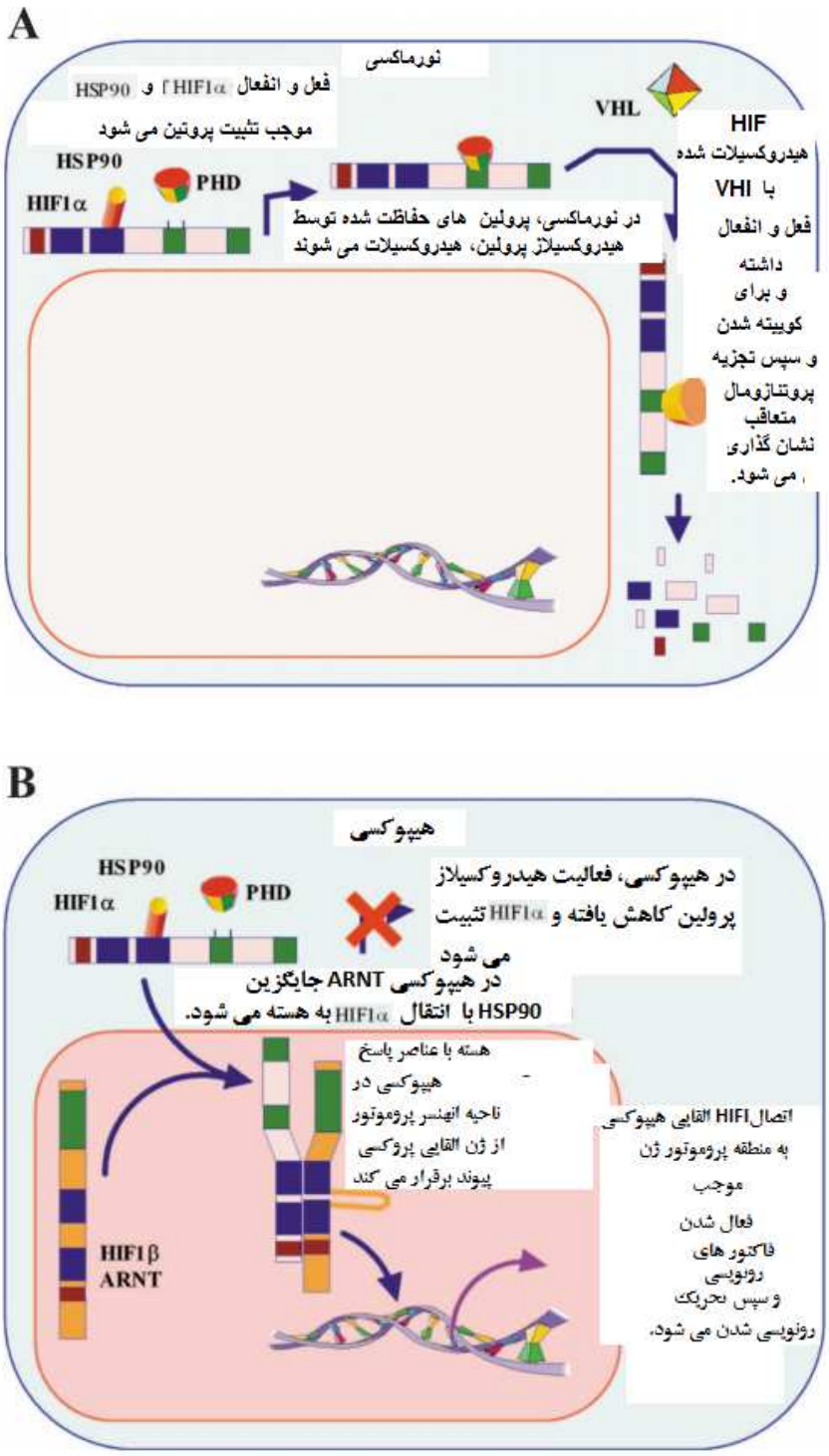
بیات ژن وابسته به اکسیژن و HIF در پستانداران

تحقیقات طی دهه گذشته در پستانداران اشاره به نقش اساسی فاکتورهای القایی هیپوکسی (HIF) در تنظیم بیان ژن طی هیپوکسی داشته اند. HIF در مطالعات تنظیم بیان اریتروپویتین(EPO) در لاین سلولی Hep3B پستانداران(94) کشف شد. این خود یک فاکتور رونویسی هترودیمریک متشکل از زیر واحد های HIF-α و HIF-β می باشد که هر دوی آن ها اعضای خانوادهPAS از فاکتور های رونویسی می باشند(نام گذاری بر اساس نخستین اعضای خانواده، Per, ARNT, Sim). سه شکل زیر واحد α موسوم به HIF-1α ، HIF-2α (123) و HIF-3α (26) توصیف شده اند.زیر واحد β دقیقا همانند انتقال دهنده هسته ای گیرنده هیدروکربن آریل (ARNT). می باشد. علاوه بر نقش خود در تولید سیگنال هیپوکسی،ARNT نقش های مهم دیگری در تنظیم بیان ژن ایفا می کند. برای مثال، ARNT با گیرنده هیدروکربن اریل طی تنظیم بیان ژن القایی زنوبیوتیک دیمرایز شده و از این رو سهم زیادی در واکنش سلول به دیوکسین ها و دیگر آلاینده های هیدروکربنی دارد(27-28).بعد از کشف HIF و نقش آن در القای هیپوکسیک HIF،EPO در طیف وسیعی از انواع سلول ها بیان شده و در تنظیم هیپوکسیک انواع ژن ها دخالت دارد(5, 83, 92, 118, 119). به دلیل بیان گسترده HIF و نقش های متنوع اهداف HIF، این فاکتور رونویسی به عنوان یک شاه کلید پاسخ مولکولی به اکسیژن پایین در پستانداران(92-118) مطرح است.

حساسیت اکسیژنی بیان ژن ناشی از HIF تا حدودی بر گرفته از وابستگی به اکسیژن سطح پروتین HIF-α است. اگرچه پروتین به طور پیوسته تولید می شود، طی نورماکسی سریعا تجزیه می شود. تجزیه HIF-α توسط قطب تجزیه وابسته اکسیژن ODD تسهیل می شود که در آن بقایای پرولین حفاظت شده به طور کوالان توسط آنزیم

های هیدروکسیلاز پرولیل اصلاح می شود. در صورت هیدروکسیلات شدن، HIF-α توسط پروتین von-Hippel-Lindau(Pvhl) شناسایی شده، کویتینه شده[1] و توسط مسیر پروتئازومال تجزیه می شود. در هیپوکسی، پرولیل هیدروکسیلاسیون رخ نمی دهد. شروع هیپوکسی منجر به تثبیت و تجمع فوری HIF-α(39) می شود.سپس HIF-α به هسته مهاجرت کرده و با ARNT دیمرایز شده و با عناصر پاسخ به هیپوکسی(HREs) در پروموتور و یا ناحیه بهبود دهنده ژن های القایی هیپوکسی پیوند برقرار می کند. همراه با فعال ساز رونوشتی عمومی CBP/p300، و احتمالا دیگر فاکتور های متعلق به آن، HIF اقدام به تحریک رونویسی ژن می کند.ترانس اکتیواسیون بیان ژن، به فشار اکسیژن نیز بستگی دارد زیرا اثرات متقابل بین HIF و CBP/p300 توسط هیدروکسیلاسیون وابسته به اکسیژن بقایای آسپراژین در پایانه COOH از HIF-α بلوک می شود. این رویداد هیدروکسیلاسیون توسط هیدروکسیلاز آسپاراژینیل موسوم به فاکتور مهار کننده HIF-1 (FIH-1) کاتالیز می شود(59). مشابه با هیدروکسیلاسیون پرولیل، این تغییر مستلزم وجود اکسیژن وبده و طی هیپوکسی مهار می شود. از این روی، فشار اکسیژن کم برای فعل و انفعالات بین HIF و CBP/p300 لازم است. توالی رویدادهایی که منجر به افزایش بیان ژن طی هیپوکسی می شوند در شکل 2 خلاصه شده است. جزییات بیشتر عملکرد وو ظایف HIF(در پستانداران) را می توان در برخی مقالات مروری اخیر مشاهده کرد(19, 44, 63, 78, 91, 93, 118, 122).

[1] ubiquitylated



شکل 2: تصویری شماتیک از نقش فاکتور القایی هیپوکسی(HIF). A:نرماکسی B: هیپوکسی. پروتین HIF-1α طی هر دو شرایط نرماکسی و هیپوکسی تولید می شود. اثرات متقابل پروتین با پروتین شوک گرمایی 90 (HSP90) در

قطب PAS-B یک اثر پایدار کننده را بر روی پروتین اعمال می کند. A: در نرماکسی، بقایای پرولین حفاظت شده HIF-1α &rtf-space توسط آنزیم های هیدروکسیلاز پرولین، هیدروکسیله می شوند و این امکان تعامل بین HIF-1α و آنزیم های von Hippel-Lindau (VHL) می دهد. در نتیجه این تعامل، پروتین HIF-1α برای کوییته شدن و سپس تجزیه توسط مسیر پروتئازومی نشان گذاری می شود.B: در هیپوکسی، فعالیت PHDs کاهش یافته و HIF-1α تثبیت می شود. HIF-1α از سیتوپلاسم به هسته منتقل می شود که تشکیل یک دیمر با انتقال دهنده هسته ای گیرنده هیدروکربن اریل (ARNT) می دهد. دیمر ها موجب فعال شدن فعال ساز ها شده و با عناصر پاسخ هیپوکسی در منطقه پروموتور ژن های القایی پیوند برقرار می کند. در نهایت، تولید Mrna و یا ژن های القایی هیپوکسی تحریک می شود.

HIFs در ماهی ها

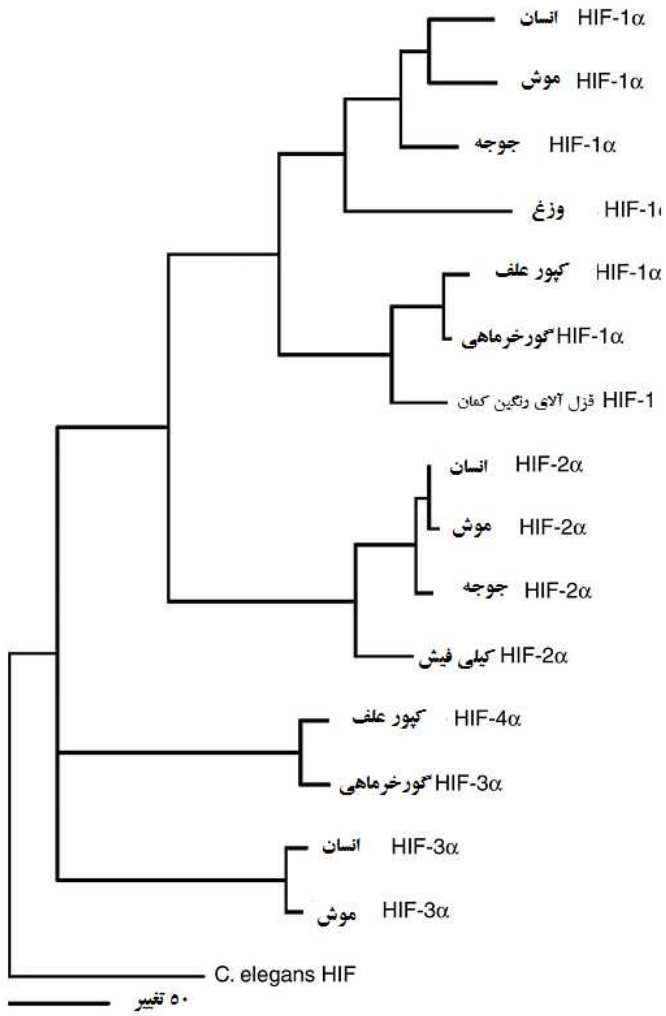
در حال حاضر به خوبی مشخص شده است که ماهی ها دارای همولوگ HIF-α و β- می باشد که نقشی مشابه با انواع HIFs در پستانداران در بیان ژن هیپوکسی ایفا می کنند.اگرچه ARNT در ماهی و در زمینه فشار آلاینده ها در 1990 (80) کشف گردید، نخستین توالی HIF-α در ماهیان در ماهی قزل آلای رنگین کمان در سال 2001 گزارش شد(100).cDNA پروتین 766 آمینواسید را کد نویسی کرده و شامل مناطق قابل تشخیص نظیر مارپیچ-حلقه-مارپیچ بازی،PAS و ODD از زیر واحد های آلفای HIF می باشند. به علاوهف بقایای پرولین و آسپراژین که اهداف هیدروکسیلاسیون در پستانداران می باشندف در پروتین قزال آلای رنگین کمان حفظ می شوند. تحقیقات مشابه بر روی توالی آمینو اسیدی نشان داده است که این پروتین شباهت زیادی با HIF-1α از دیگر مهره داران دارد. در سال بعدی، دومین HIF-α کلون شده و از کیلی فیش Fundulus heteroclitus(81) توالی یابی شد.پروتین استخراج شده به طول 873 آمینو اسید بوده و حاوی قطب ها و بقایای آمینو اسیدی خاص می باشد که اهمیت کارکردی زیادی را دارند و تشابه زیادی را با HIF-2α از دیگر مهره داران دارند.

در حال حاضر، شش HIFs ماهی در دیتابیس Swiss-Prot و TrEMBL(اکشسن های Q98SW2, Q6STN7, Q8QGM4, Q6STN6, Q6EHI4 و Q6EGR9) موجود است. آنالیز های فیلوژنتیک نشان می دهد که این پروتین ها به سه گروه مجزا دسته بندی می شوند(شکل 3). علاوه بر پروتین بیان شده قزل الای رنگین کمان Q98SW2، HIF-1αs در کپور علف Ctenopharyngodon idella(Q6STN7) و گورخر ماهی (Q6EHI4) توالی یابی شده است. تنها HIF-2α ماهی توصیف شده تا کنون مربوط به ماهی کیلی فیش (Q8QGM4) است. دو پروتین HIF باقی مانده، از کپور علف (Q6STN6) و گورخرماهی (Q6EGR9) می باشند. این پروتین ها ارتباط تنگاتنگی با HIF-1α و HIF-2α داشته و گروه مجزایی را در آنالیز های فیلوژنیتک ایجاد می کنند.نکته جالب این که، آن ها با HIF-3α، پستانداران شباهی نداشته و این موجب ابهام در جایگاه آن ها در شجره فیلوژنتیکی شده است. با استفاده از داده های موجود محدود، این مسئله هنوز مشخص نیست که آیا این آخرین گروه از زیر واحد های HIF-α ماهی، ارتولوگ با HIF-3α پستانداران است یا نه و یا این که آیا آن ها بیان گر ژن متفاوت و مجزایی هستند یا نه. در واقع اگرچه پروتین گورخرماهی موسوم به HIF-3α است، پروتین کپور علف به طور آزمایشی به صورت HIF-4α نام گذاری شده است. آنالیز های قوی تر که شامل تعداد زیادی از توالی های HIF-3α و HIF-4α از طیف وسیعی از مهره داران، پستانداران و ماهی ها می باشد، برای روشن تر شدن رابطه این زیر واحد های مبهم HIF-α لازم است.

پایداری، عملکرد و بیان HIF در ماهی

با توجه به وابستگی به اکسیژن پایداری و عملکرد HIF ماهی، تنها مطالعات منتشر شده تا کنون بر روی HIF-1α سالمون ها(70-100) تاکید داشته اند. تعیین خصوصیات اولیه این پروتین در کشت های اولیه هپاتوسیت های قزل الای رنگین کمان و یا لاین های سلولی مشتق شده از قزل الای رنگین کمان(RTG-2) و یا سالمون چینوک(CHSE-214) نشان داد که اگرچه این در شرایط نورماکسی مشاهده شد، هر دو سطح HIF-1α و اتصال آن با دی ان ای طی در معرض قرار گیری در شرایط هیپوکسی افزایش می یابد(100). نکته جالب این که در هر دوی لاین های سلولی RTG-2 و CHSE-214(مشتق شده از فیبروبلاست های قزل الا و اپیتلیال های

جنینی سالمون چینوک)، حداکثر بیان پروتین HIF-1α در 5 درصد اکسیژن رخ داد. چنین سطوح اکسیژنی عمدتا در خون وریدی ماهی های سالمون نگه داری شده در شرایط نرماکسی دیده می شوند(101). معمولا، فشار اکسیژن در بافت ها مشابه یا کم تر از فشار اکسیژن وریدی بوده و نشان دهنده این است که فشار اکسیژن بافتی برای افزایش تجمع پروتینHIF-1α حتی در نرماکسی به اندازه کافی پایین است(به HIF ارتباط دهنده، بیان اکسیژن و ژن در ماهی مراجعه کنید). با این حال وقتی سلول های RTG-2 با پلاسمای دارای HRE آلوده شوند، بیان ژن گزارش گر در 0.5 درصد اکسیژن ماکزیمم خواهد بود(Rees, Y. I. Figueroa, B. Beckman, .B. B P. M. Schulte, مشاهدات منتشر نشده). به علاوه، اگرچه بیان پروتین HIF-1α در طی 1 تا 4 ساعت(100) رخ می دهد، بیان ژن گزارش گر در 48 ساعت هیپوکسی به نقطه اوج خود می رسد. این تفاوت های زمانی و وابسته به سطح اکسیژن بین سطوح پروتینی HIF-1α و بیان ژن گزارش گر نشان می دهد که دیگر مراحل مسیر بین تجمع HIF-1α و بیان ژن وابسته به اکسیژن می باشد. این مراحل شامل تغییرات پس گذری، محل یابی هسته ای، دیمریزاسیون، پیوند دی ان ای و یا ترانس اکتیواسیون HIF-1α می باشد.



شکل 3:پلی گرام توالی های آمینو اسیدی HIF-α از ماهی و دیگر مهره داران معرف. تعداد اکسشن های SwissProt/TrEMBL در توالی های مورد استفاده شامل HIF-1α، انسان،Q16665،HIF-1α، موش،Q61221، HIF-1α، جوجه،Q9YIB9،Xenopus،HIF-1α، Q9I8A9، HIF-1α قزل آلای رنگین کمان،Q98SW2 ،کپور علف HIF-1α،Q6STN7 ، گورخرماهی،HIF-1α ، HIF-2α،Q6EHI4 انسان،Q99814 ، موش HIF-2α، P97481، جوجه HIF-2α،Q9W7C6 ،کیلی فیش HIF-2α،Q8QGM4 ، کپور علفHIF-4α، Q6STN6 ، گورخرماهی HIF-3α،Q6EGR9 ، انسان HIF-3α،Q9Y2N7 ،موش HIF-3α،Q9Z2I5 . هستند. توالی های آمینو اسیدی بیان شده با نسخه ClustalX 1.83 آرایش شدند و موقعیت های دارای فاصله کنار گذاشته شدند. به

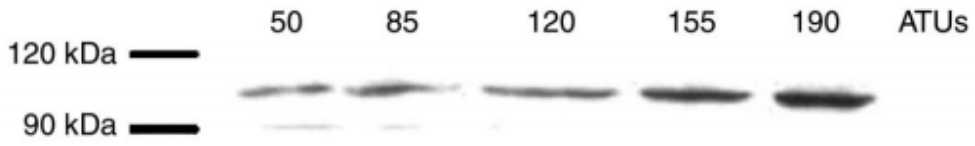
دلیل آرایشات توالی ضعیف در نیمه پایانه COOH از پروتین ها تنها 376 آمینو اسید با پایانه NH2 برای این آنالیز استفاده شدند(شماره گذاری شده بر طبق HIF-1α انسان). شجره نشان داده شده ناشی از آنالیز پارسیمونی ارتباط فیلوژنتیکی توالی های HIF-α آرایش یافته با استفاده از PAUP 4.0 است.طول های افقی متناسب با تعداد تفاوت های آمینواسیدی در میان توالی های HIF-α است که مقیاس نشان دهنده 50 تغییر آمینو اسید است. نتایج از آنالیز های فیلوژنیتکی بر اساس روش های فاصله ای بدست امدند.

در امتداد این لاین ها، پایداری، توانایی پیوند DNA، و حالت فسفوریلاسیون HIF-1α سالمون تحت تاثیر معرف هایی قرار دارند که موجب تغییر وضعیت اکسیداسیون احیای سلول ها می شود(70).معرف هایی که موجب تقویت محیط احیایی تحت شرایط نرماکسی می شوند موجب انباشت و اتصال DNA توسط HIF-1α در سلول های RTG-2 و CHSE-214 می شوند.بر عکس، عوامل اکسید کننده موجب تشدید تثبیت و فعالیتHIF-1α می شوند که ارتباط نزدیکی با هیپوکسی دارد. هم چنین، HIF-2α پستانداران و نه HIF-1α توسط معرف های احیا کننده تنظیم می شوند. این اثر به تفاوت آمینو اسیدی در بخش پایانه NH2 پروتین نسبت داده شده است: HIF-2α پستانداران دارای یک سیستئین در موقعیت 25 می باشد که با سرین در موقعیت 28 در HIF-1α پستاندار همسو است. به منظور تایید نقش این آمینو اسید در تنظیم فرایند اکسید و احیا، موتاژنز Ser28 در HIF-1α پستانداران به Cys28 موجب بیان حساسیت اکسید و احیا به اتصال DNA می شود(52). این مشاهدات همگی در حال حاضر اهمیت دارند زیرا HIF-1α قزل آلای رنگین کمان دارای یک سیستئتین در موقعیت 28 است. هر دوی سرین وسیستئین در میان HIF-1α های ماهی ها در موقعیت همسو با Ser28 در HIF-1α پستانداران است.

علاوه بر نقش بالقوه Cys28، HIF-1α قزل الای رنگین کمان حاوی چندین بقایای سیستئین در حوزه ODD است. احتمال دارد که احیا و یا اکسیداسیون این بقایا نقش مهمی در حساسیت اکسید و احیای پایداری HIF-1α و اتصال DNA سالمون ایفا می کند.(70). هم چنین، HIF-1α کپور علف و گورخرماهی فاقد سیستئین های موجود در ODD، از HIF-1α قزل الای رنگین کمان می باشند. در نتیجه، در این گونه ها، تغییر سولفهیدریل حساس به اکسید احیا در مجاورت بقایای پرولین حفاظت شده رخ نمی دهد که سوبسترایی هیدروکسیلاز های

پرولیل بوده و تعیین کننده پایداری HIF-1α است. از این روی پایداری HIF-1α این سیپرینید های متحمل به هیپوکسی فاقد حساسیت اکسید و احیای نشان داده شده توسط HIF-1α قزل الای رنگین کمان می باشند. از این رو تعیین این که آیا این تفاوت های آمینواسیدی با تفاوت های درون گونه ای در عملکرد HIF و بیان ژن طی هیپوکسی همبستکی دارد بسیار جالب خواهد بود. چنین همبستگی ای، می تواند تا حدودی توجیه کننده تفاوت در تحمل هیپوکسی این گونه ها باشد.: قزل آلای رنگین کمان نبستا غیر متحمل به هیپوکسی بوده و این در حالی است که کپور علف و گورخر به هیپوکسی نسبتا متحمل هستند. چنین مقایسات ساختاری0عملکردی نشان دهنده اطلاعات به دست آمده با مطالعه گروهی از مهره داران متنوع نظیر ماهی ها هستند.

داده های معدودی وجود دارند که نشان می دهند زیر واحد های HIF-α در طیف وسیعی از بافت های ماهی بیان می شوند. آنالیز های لکه گذاری وسترن[۲] نشان می دهد که پروتین HIF-1α در سلول های سالمون مشتق شده از جگر، گناد و بافت های جنینی (100) بیان می شوند. طی نمو سالمون بالتیک(Salmo salar)، پروتین HIF-1α در بافت های جنینی افزایش پیدا می کند(شکل 4). در کیلی فیش بالغ،HIF-2α Mrna طی نورماکسی در جگر، طحال، قلب، مغز، گنادف روده، آبشش و کلیه وجود دارد.(81).



شکل 4: افزایش در سطح پروتین HIF-1α طی نمو ماهی سالمون بالتیک شناسایی شده توسط آنتی بادی در برابر قزل الای رنگین کمان HIF-1α (100)، 50, 85, 120, 155 و 190 واحد دمایی (ATUs = درجه سانتیگراد در روز).چون نمو حیوانات پویکیلوترمیک نظیر ماهی بستکی به هر دو دما و زمان داردف تشابه ATUs نشان دهنده این است که جنین ها در یک مرحله نمو قرار دارند. داده ها بر گرفته از وری و همکاران 113.

[2] Western blot analyses

هیچ گونه گزارشات منتشر شده ای مبنی بر الگو های بیان بافت،وابستگی به اکسیژن و یا عملکرد HIF-sα ماهی از جمله زیر واحد های HIF-3/4α جدید وجود ندارد در این خصوص نکته یجالب این است که ایا زیر واحد های HIF-3/4α ماهی نقش مشابهی با HIF-3α ایفا می کنند و یا نه و این که اشکال خاصی از ان ها به عنوان تنظیم کننده های منفی بیان ژن القا شده توسط HIF عمل می کنند(60).

شواهدی مبنی بر انزیم های تغییر دهنده ی HIF در ماهی

همان طور که در بالا گفته شد،حساسیت اکسیژن پایداری و فعالیت HIF-α مستلزم بقایای خاص از جمله پرولین و بقایای اسپاراژن است(که در HIF-α محافظت شده و همچنین نیاز به پروتئین هایی دارد که با ان ها فعل و انفعال داشته باشد. چندین شواهد موجود به وجود و عملکرد سایر پروتئین ها در ماهی اشاره داشتند. اولا، HIF-α زمانی انباشته می شود که سلول های سالمونوئید در حضور مهار کننده های پروتئازوم انکوبات شوند به این معنی که تجزیه ی HIF-α ماهی از یک مسیر مشابه با مسیر موجود در پستانداران تبعیت می کنند(100).دوما اگر چه پرولیل هیدروکسیلات در ماهی مشخص نشده است، یک سری قالب های خواندن باز چند گانه مشابه با هیدروکسیلاز پرولیل انسان در ژنوم گورخر ماهی و ماهی های چشم بادکنکی وجود دارد.بعلاوه همولوگ (HIF-1) هیدروکسیلاز آسپاراژنین از گورخر ماهی توالی یابی شده است. در نهایت و یا شاید متقاعد کننده ترین مورد این است که سلول های RTG-2 تحت ژن های گزارش گر حامل HRE بیان ژن گزارش گر القایی هیپوکسی را نشان می دهند(بالا را ببینید).این مشاهدات نشان می دهند که سلول های ماهی دارای اجزای مورد نیاز برای تثبیت برگشت پذیر HIF-α و فعال سازی مهار ژن تحت هیپوکسی می باشد. دامنه ی تغییر این اجزا در میان سلول ها بافت ها و گونه ها درحال حاضر مشخص نیست.

اهداف بیان ژن وابسته به اکسیژن

در پستانداران چندین ژن هدف HIF از جمله ژن های دخیل در تولید سلول های خونی قرمز ،عروق ، اپوپتیس و آهن، کات کلومین و متابولیسم کربوهیدرات شناسایی شده اند(119،118،92،83،5). مطالعات مختلف نشان می

دهند که بیان ژن وابسته به اکسیژن عمدتا در میان ماهی ها دیده می شود. ذیلا ما به مرور 1)مطالعاتی که تاکید بر ژن های هدف خاص و یا فرایند های فیزیولوژیکی دارند که در ان ها انتظار پاسخ هیپوکسی وجود دارد می پردازیم.(جدول1).2) به مطالعاتی اشاره می کنیم که هدف ان ها تشریح الگوهای جهانی یا بزرگ مقیاس بیان ژن تحت هیپوکسی است. نکته ی قابل توجه این که بیشترین مطالعات مکانیسم اثرات مشاهده شده ی اکسیژن پایین را در نظر نمی گیرند .اگر چه احتمالا HIF نقش مهمی در این زمینه ها دارد احتمال این که مکانیسم های دیگر نیز دخیل باشند را نمی توان رد کرد. ما این بخش را با خلاصه ای از یک ژن ماهی که در ان HRE کارکردی شناسایی شده است به پایان می رسانیم.

تشکیل سلول های خونی قرمز و انتقال اکسیژن

یکی از پاسخ های اساسی ماهی ها به اکسیژن کم افزایش مقدار هماتوکریت است (36). مکانیسم های احتمالی دخیل در توجیه این افزایش شامل اماس اریتروسیت، ازاد شدن سلول های خونی قرمز،تغییر در حجم پلاسما،اسکیمینگ پلاسما و تشکیل سلول های خونی قرمز جدید است (18،69،71). در پستانداران در معرض هیپوکسی،مقدار هماتوکوری عمدتا توسط تشکیل سلول های خونی قرمز تنظیم می شود که نشانه یافزایش سطح EPO می باشد که به نوبه ی خود توسط HIF تنظیم می گردد. در ماهی شواهدی وجود دارد که نشان می دهد تولید سلول های خونی قرمز حساس به EPO است تزریق EPO انسانی موجب تحریک سلول های خونی قرمز در ماهی می شود(69،103). پروتئین ها (121) و Mrna(96) در قزل الای رنگین کمان با پروب ها در برابر epo پستانداران واکنش متقابل می دهد. بعلاوه مطالعه ی دیتا بیس SwissProtو TrEMBL حاکی اط 3 توالی epo از ماهی 2 توالی از ماهی چشم بادکنکی ژاپنی (Q6JV22, Q6JV23) و یک توالی از ماهی چشم بادکنکی سبز (Q6UAM1) می باشد.مطالعات تنظیم Takifugu rubripes EPO در کشت بافت سلولی نشان داد که پروموتور این ژن نمی تواند موجب تنظیم بیان ژن گزارش گر هیپوکسی در کشت بافت شود در حالی که تقسیم Mrna به هیپوکسی حساس است(8). بنابراین به نظر می رسد که ماهی دارای همولوگ EPO بوده و EPO می

تواند بر تولید سلول های قرمز تاثیر بگذارد. اما نقش هیپوکسی و HIF بر بیان و عملکرد EPO در ماهی به طور دقیق بررسی نشده است.نکته ی جالب این که ژن EPO ماهی چشم بادکنکی هیچ گونه HRE را در خود ندارد(8).

جدول 1:پاسخ های وابسته به اکسیژن و شواهد مبنی بر نقش HIF در ماهی

اریتروپوئیسیز	همولوگ های EPO ماهی وجود داشته و بیان EPO در بافت های ماهی چشم بادکنکی اندازه گیری شده است. اگر چه هیپوکسی می تواند اریتروپوئیسیز را در ماهی تحریک کند نقش HIF و EPO در این فرایند هنوز مشخص نشده است
سنتز هموگلوبین	کاهش بیان ژن گلوبین با تنظیم بیان HIF غیر عادی در سندرم مرگ و میر اولیه ی سالمون بالتیک مقارن است
آنژیوژنز	بین کاهش اتصال DNA HIF-1α کاهش سطح پروتئین VEGF و کاهش تراکم مویرگی در جنین سالمون بالتیک که از سندرم مرگ و میر زود هنگام رنج می برد ارتباط وجود دارد(113).
تغییر در سطح مقطع ابشش	ماهی هیپوکسیک دارای سطح مقطع بزرگ تر از ماهی های نرماکسیک می باشند.اپوپتوسیس به عنوان مکانیسم (102) پیشنهاد شده اما تا

	کنون HIF ارتباط قاطعی با این فرایند نداشته است.
گلیکولیزیس	چندین مطالعه تغییر در فرایند های انزیمی گلیکولیتک را طی هیپوکسی اثبات کرده اند. عامل پاسخ هیپوکسی در ژن LDH-B توصیف شده است.
انتقال گلیگوز	انتقال دهنده ی گلوکر حساس به هیپوکسی از کپور علف شناسایی شده است
مهار رشد	داده های زیر ارایه ی CDNA Gillichthys mirabilis و G. seta نشان دهنده ی تنظیم افزایشی هیپوکسیکی ژن های دخیل در مهار رشد است(22) در جنین های گور خر ماهی هیپوکسی ،ژن های دخیل در انتقال و پیشرفت سیکل سلولی مهار شده اند

HIF:فاکتور القایی هیپوکسی،EPO :اریتروپوئیتین،VEGF:فاکتور رشد اندو تلیال وریدی.

هموگلوبین یک پروتین انتقال اکسیژن در جریان خود ماهی ها همانند مهره داران دیگر است.ماهی تلئوست تنوع زیادی از اجزای هموگلوبین مختلف را درون اریتروسیت های تک تک مهره داران نشان می دهد(35-114) این را می توان به فشار های انتخابی از جمله غلظت های پایین اکسیژن نسبت داد. اثرات هیپوکسی حاد و یا مزمن و بر روی بیان ژن گلوبین در سطح فردی کم تر شناخته شده است. برخی از مطالعات نشان می دهند که الگوی بیان زنجیره ای گلوبین هموگلوبین اریتروسیت تحت تاثیر هیوپوکسی ماهی قرار دارد(61)، در حالی که سایر مطالعات چنین واکنشی را گزارش نکرده اند(37). طبیعتا، احتمال دارد که این پاسخ ها خاص گونه باشند. با این

حال حتی اگر الگوی بیان هموگلوبین ارتروسیت تحت تاثیر هیپوکسی قرار داشته باشد، در حال حاضر، مکانیسم ها و مسیر های واکنش هیپوکسی کاملا ناشناخته هستند. نکته جالب این که، اختلالات نموی و مرگ نتاج و فرزندان در ماهی های تخم ریز طبیعی سالمون بالتیک ارتباط تنگاتنگی با بیان کاهشی ژن های گلوبین دخیل در تشکیل هموگلوبین اریتروسیت دارد(K. A. M. Vuori and M. Nikinmaa، داده های منتشر نشده). همین ناهنجاری های نموی ممکن است ناشی از تنظیم غیر عادی HIF باشد(113) و این بیان گر وجود ارتباط احتمالی بین تنظیم بیان ژن و HIF است.

توسعه ساختارهای گردش خون و تنفسی

در پستانداران، سیگنال های HIF تولید سیگنال برای افزایش فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF), می کند که به نوبه خود موجب تحریک رشد رگ های خونی می شود.VEGF از گور خرماهی (SwissProt O73682) توالی یابی شده و چندین مورد متعدد نیز شناسایی شده اند(20).VEGF و گیرنده های آن نقش مهمی در نمو عروق در گور خر ماهی ایفا می کند(54-74). به علاوه، مطالعه اخیر بر روی نقص نموی در سالمون بالتیک نشان دهنده وجود همبستگی بین عملکرد HIF، بیان VEGF و رشد عروق بود(113). به طور خلاصه، نسبت زیادی از سالمون های بالتیک از سندرم موسوم بهM74 رنج می برند که موجب سطوح بالای مرگ و میر در بچه ماهی ها در مرحله کیسه زرده می شوند. رشد طبیعی ارتباط زیادی با افزایش قابل ملاحظه در HIF-1α DNA دارد که در حیوانات مبتلا به M74 ثابت باقی مانده و یا کاهش پیدا می کند(113). هم چنین کاهش معادلی در سطوح پروتین VEGF و تراکم مویرگی در بافت های ماهی M74 وجود دارد. بر اساس این همبستگی ها، فرض منطقی این است که HIF رشد عروق را طی رش و نمو طبیعی با تنظیم سطوح VEGF همانند پستانداران تنظیم می کند. جنین پستانداران فاقد HIF-1α در مرحله میان آبستنی می میرند.(34) و اختلال در نمو عروق و رگ ها، قلب و شبکه عصبی نیز مشاهده شده است(9-48 و 89).

جذب اکسیژن توسط هر دو جریان گردش خون مناسب و افزایش سطح سطوح تنفسی تسهیل می شود. به نظر می رسد که هیپوکسی موجب تنظیم سطح کارکردی آبشش ها می شود. سطح تنفسی کل آبشش های ماهی خاردار (Dicentrarchus labrax) ارتباط عکس با غلظت اکسیژن طی کشت سه ماهه دارد(90). در سیپچیلد آفریقایی،Pseudocrenilabrus multicolor victoriae ،، سطح کل آبشش در افراد نسبت به جمعیت های منبع بسیار بزرگ تر است که این جمعیت ها غالبا در معرض هیپوکسی در محیط خود نسبت به جمعیت هایی که به ندرت خفگی یا هیپوکسی را تجربه می کنند قرار دارند(7). به طور مشابه در مطالعات آزمایشگاهی، نمونه های در معرض هیپوکسی(1 میلی گرم اکسیژن/ لیتر، 5 مول) سطح آبشش بزرگ تری را نسبت به ماهی های پرورش یافته در شرایط نرماکسی (7.5 میلی گرم اکسیژن بر لیتر) نشان دادند و این در حالی است که اجزای مورفولوژیکی افزایش، در جمعیت های طبیعی و آزمایشگاهی متفاوت بودند.در کپور کاراس، (Carassius carassius)،، یک هفته هیپوکسی موجب افزایش بنیادین در سطح آبشش شد که دلیل آن نمو لاملای ثانویه بود(شکل 5). ظهور لاملای ثانویه ارتباط نزدیکی با لاملا به دلیل مرگ سلول های بین لاملا دارد(102). اگر آپوپتوزیس تحت کنترل HIF همانند سلول های پستانداران در معرض هیپوکسی قرار گیرد(19)، این خود یک ارتباط مولکولی بین هیپوکسی و رشد آبشش ایجاد می کند.

شکل 5: میکروگراف های الکترونی رویشی آبشش های کپور کاراسCarassius carassius) در نورماکسی(A> 10 میلی گرم اکسیژن بر لیتر) بعد از 7 روز هیپوکسی(B: 0.75 میلیگرم اکسیژن بر لیتر). بر گرفته از سولید و همکاران (102) با کسب مجوز از نویسنده و شرکت Biologists Ltd.

متابولیسم انرژی

طی شرایط هیپوکسی، حتی تعدیلات فوق برای افزایش اکسیژن رسانی نمی تواند برای رفع نیاز های بافتی برای تولید انرژی از طریق متابولیسم هوازی کافی نبوده و طیف وسیعی از ماهی ها متکی به افزایش متابولیسم کربوهیدرات بی هوازی برای تولید انرژی هستند(14, 25, 51, 112). یک شیوه افزایش میزان جذب و استفاده از

کربوهیدرات ها، افزایش مقدار و فعالیت انتقال و پروتین های آنزیمی کاتالیز کننده این فرایند ها است. در سیستم های پستانداران، رونویسی انتقال دهنده های گلوکز و تعدادی از آنزیم های گلیکولیتیک طی هیپوکسی افزایش می یابند(16, 92, 118 و 119)، نشان دهنده این هستند که چنین تنظیم هماهنگی توزیع گسترده ای در ک میان حیوانات دارند(117).

در میان ماهی ها، مطالعات اندکی تنظیم رونوشتی آنزیم های گلیکولیتیک را طی هیپوکسی اندازه گیری کرده اند و این در حالی است که گزارش های بسیاری از فعالیت های آنزیمی در بافت های ماهیان زیست کننده در شرایط اکسیژن پایین وجود دارد. با این حاا نتایج این مطالعات تا حدودی با هم پوشانی دارند: فعالیت های آنزیمی گلیکولیتیک طی خفگی ممکن است افزایش، کاهش و یا ثابت باقی بمانند(1, 13, 25, 57, 109). در مواردی که چندین بافت و آنزیم با هم تجزیه تحلیل شدند،اثرات هیپوکسی وابسته به بافت بود و محدود به تعداد اندکی از آنزیم های آنالیز شده بود. داده های موید تنظیم افزایشی هماهنگ بیان ژن آنزیم گلیکولیتیک از مطالعات بیان ژن در ماهیان در معرض هیپوکسی گزارش شده است(22 و 105). همان طور که ذیلا بررسی شده است، سطوح mRNA، برای آنزیم های چندگانه گلیکولیتیک در هر دو مطالعه افزایش نشان داد و این در حالی است که گونه ها و مراحل نموی مختلف بررسی شدند. همان طور که برای شاخص های فعالیت آنزیمی مشاهده شد، تغییرات در سطوح رونویسی ویژه بافت بوده و برای همه آنزیم های گلیکولیتیک چنین نتیجه ای حاصل نشد. در نتیجه، اگرچه هیپوکسی موجب القا و تحریک آنزیم های گلیکولیتیک خاص می شود، این اثرات به طور یکنواخت در میان گونه ها، بافت ها و یا آنزیم ها مشاهده نشدند. این تفاوت ها تا حدودی منعکس کننده تفاوت ها در شرایط آزمایشی (شدت و مدت هیپوکسی) می باشند و در عین حال نشان دهنده روش های مختلف مورد استفاده توسط ماهی برای غلبه بر هیپوکسی است. نکته مهم این که، بسیاری از گونه ها طی هیپوکسی به جای افزایش سرعت متابولیسم انرژی، این متابولیسم را متوقف می کنند(ذیل را ببینید).

دیگر واکنش به هیپوکسی در بافت های ماهی ها، تغییر در الگوی ایزوزیم دهیدروژناز لاکتات (LDH)، آنزیم پایانی متابولیسم کربوهیدرات بی هوازی می باشد. دو ایزوزیم غالب،LDH-A و LDH-B، از نظر سینتیک خود در .واکنش

های روبه جلو و معکوس متمایز هستند.LDH-A برای تبدیل پیرووات به لاکتات مناسب بوده و این در حالی می باشد که LDH-B در تبدیل لاکتات به پیرووات کارامد تر است(62). نسبت های LDH-A و LDH-B بین بافت ها متغیر می باشند با این حال نسبت LDH-A/LDH-B با قابلیت دسترسی به اکسیژن محیط همبستگی دارد(1). در سیپچیلید آمریکای جنوبی، Cichlasoma amazonarum،LDH-A در قلب ماهی های زیست کننده در زیستگاه های تحت هیپوکسی بیان می شود در حالی که LDH-B یک ایزوزیم غالب در قلب ماهی های نمونه گیری شده از زیستگاه های نورماکسی است. در همین گونه ها، سازش آزمایشگاهی با اکسیژن کم موجب کاهش بیان LDH-B در ماهیچه و مغز شد ولی در جگر آن را افزایش داد. هیپوکسی ماهی گوبی Gillichthys mirabilis و G. seta موجب افزایش بیان of LDH-A mRNA در جگر شد و این در حالی است که سطح این رونوشت در ماهیچه های قلبی و اسکلتی ثابت باقی ماند(22). این نتایج نشان می دهد که فشار اکسیژن می تواند در تنظیم بیان ژن های کد کننده این ایزوزیم ها نقش داشته باشد در حالی که فاکتورهای وابسته به گونه و وابسته به بافت بر اثرات اکسیژن تاثیر می گذارند.

علاوه بر مصرف گلوکز، شواعدی وجود دارد که نشان می دهد جذب گلوکز توسط بافت ماهی تحت تاثیر هیپوکسی قرار دارد. اخیرا، توالی و حساسیت هیپوکسی انتقال دهنده گلوکز کلاس 1 از کپور علف گزارش شده است(124). هر دو هیپوکسی کوتاه مدت(4 ساعت) و بلند مدت(4 تا 7 روز) بر روی ماهیان زنده موجب افزایش بیان mRNA برای این انتقال دهنده در کلیه، چشم و آبشش شد. بیان در دیگر بافت ها تحت تاثیر درجه و مدت هیپوکسی قرار نگرفت. این نتایج اثبات کردند که، حداقل در بافت های خاص، ظرفیت جذب گلوکز ممکن است طی هیپوکسی همانند آن چه که در سلول ها و بافت های پستانداران مشاهده شده است افزایش یابد.(16).

شاخص های جهانی اندازه گیری بیان ژن

پیشرفت های فناوری اخیر امکان اندازه گیری الگوهای جهانی و بزرگ مقیاس بیان ژن د را در اختیار گذاشته اند(21). با استفاده از این رویکرد ها، برخی مطالعات به بررسی الگوهای بیان ژن در ماهی های در معرض هیپوکسی

پرداخته اند.(21). گراسی و همکاران (22) از فناوری ریز آرایه cDNA برای بررسی بیان ژن در جگر، مغز، ماهیچه اسکلتی و قلب ماهیان گوبی (G. mirabilis و G. seta)) در معرض هیپوکسی به مدت 6 روز استفاده کردند. در جگر، ژن های دخیل در گلیکولیز، متابولیسم آهن، متابولیسم آمینواسید و مهار رشد تنظیم افزایشی شدند.[3] در هر دو قلب و ماهیچه اسکلتی، اثر غالب، تنظیم بیان کاهشی برخی ژن های دخیل در ترجمه پروتین و انقباض ماهیچه بود، و این در حالی است که ژن های کم تری در قلب نسبت به ماهیچه های اسکلتی تحت تاثیر قرار گرفتند. تان و همکاران (105)، از روش مشابهی برای ارزیابی اثرات هیپوکسی 24 ساعت بر روی الگوهای بیان ژن جنین گورخر ماهی استفاده کردند. در کل جنین، هیپوکسی موجب افزایش بیان برخی ژن های گلیکولیتیک شد در حالی که ژن های دخیل در متابولیسم کربوهیدرات اکسیداسیون، انقباض ماهیچه، ترجمه و پیشرفت سلولی مهار شدند. علی رغم استفاده از گونه های مختلف و مراحل نموی، هر دو مطالعه ایده سازمان دهی مجدد متابولیکی را در هیپوکسی که فرایند های نیازمند انرژی را کاهش و تولید Atp بی هوازی را افزایش می دهد را تایید کردند. به علاوه، HIF-1α mRNA توسط هیپوکسی در جنین گورخرماهی (105) القا شد و این در حالی می باشد که این در گوبی های هیپوکسیک شناسایی نشد که بسیاری از ژن ها اهداف تنظیم HIF در سیستم های دیگر هستند(22). دیگر تشابه مهم این بود که هر دو مطالعه افزایش بیان ژن های مجهول را گزارش کرده و حاکی از پاسخ های جدید و افزایشی به هیپوکسی در این ماهی ها بودند.

استفاده از فناوری ریزآرایه cDNA4، اطلاعات ارزشمند ی را در خصوص کنترل رونوشتی طیف وسیعی از ژن ها فراهم می کند. با این حال، واکنش سلول و ارگانیسم به بیان و تغییرات پسا ترجمه ای پروتین دارد. از این روی، شاخص های الگوهای بزرگ مقیاس بیان پروتین می توانند مکمل و توسعه بخش نتایج ریزآرایه های cDNA باشند. با استفاده از الکتروفورز ژل دو بعدی، باسورت و همکاران 4 تنها تغییرات خفیف را در الگوی بیان پروتین در ماهیچه اسکلتی سفید از گورخرماهی های نرماکسیک و هیپوکسیک مشاهده کردند. اثرات هیپوکسی محدود به تعداد کمی از پروتین های با فراوانی کم بودند که دارای وزن مولکولی و نقطه ایزوالکتریک مشابه با زیر واحد های

[3] upregulated.
[4] microarray

HIF-α ماهی بودند(81-100). با این حال تحت شرایط این مطالعه، هیچ گونه شاخص و علایم سازمان دهی مجدد متابولیسم دیده نشد. تفاوت بین نتایج به دست آمده از آرایه های cDNA و فنون مبتنی بر پروتین ها بیانگر لزوم تلفیق هر دو روش برای درک کامل اثرات هیپوکسی بر الگوهای بیان ژن در ماهی هستند.

پیش بینی های آینده

در صفحات قبل، ما به تقسیم بندی وضعیت دانش فعلی در خصوص اثرات هیپوکسی بر بیان ژن در ماهی ها هم از حیث مکانیسم های مبتنی بر HIF و اهدف بیان ژن وابسته به اکسیژن پرداختیم. اکنون تلاش می شود تا به برخی سوالات پاسخ داده نشده بپردازیم که می تواند اساس زمینه های مختلف تحقیقاتی باشد.

ارتباط HIF، اکسیژن و بیان ژن در ماهی

بدیهی است که توصیف کامل تر HIF و اهداف تنظیم آن در ماهی ها لازم است. نخستین همولوگ از HIF-1α در 2001 توصیف شد. از آن زمان به بعد، تنها یک گزارش منتشر شده در خصوص HIF-α همراه با تعدادی از توالی های منتشر نشده و توالی های جزیی HIF-α وجود داشته است. تحقیقات آینده با ماهی امکان حل تعدادی از اشکال HIF-α و رابطه آن ها با هم و با دیگر -HIF های مهره داران می دهد. تحقیقات تاکنون، نشان دهنده نقش مهم نه تنها برای اکسیژن، بلکه برای حالت اکسید و احیای سلولی در پایداری HIF و عملکرد آن می باشد. این که آیا اشکال مختلف HIF-α حساسیت های مختلف را به اکسیژن و حالت اکسید و احیای سلولی نشان می دهند یا نه، هنوز مشخص نشده است.پاسخ به این سوالات می تواند دلیل تفاوت گونه ها از نظر تحمل هیپوکسی را روشن کند. به علاوه سطوح پروتینی HIF-1α ، که توسط آنالیز لکه گذاری بافت های ماهی ارزیابی شد، اغلب در شرایط نرماکسی قابل توجه می باشد(H, Numminen, E. Rissanen, and M. Nikinmaa. داده های منتشر نشده). این نشان دهنده این است که HIF-1α می تواند نقش های مستقل از اکسِیژن در فیزیولوژی ماهی داشته باشد. به علاوه سطوح نرماکسی تفاوت های فردی قابل ملاحظه ای را نشان دادند(H. Numminen, E. Rissanen,

M. Nikinmaa, داده های منتشر نشده). این که آیا تغییرات بین فردی در سطوح نرماکسی HIF با دیگر ابعاد تاریخچه حیات یا فیزیولوژیی ماهی ارتباط دارد یا نه، یک سوال جذاب دیگر است.

یک سری از مطالعات، تنوع اهداف بالقوه تنظیم بیان ژن تحت اکسیژن پایین را پیشنهاد کرده اند. این اهداف بالقوه چندین مورد هستند که تحت تاثیر هیپوکسی در پستانداران قرار می گیرند از جمله متابولیسم عروق و کربوهیدرات. با این حال اگرچه یک سری ژن های بالقوه ای وجود دارند که توسط هیپوکسی در ماهی تنظیم می شوند، داده های موید نقش مستقیم HIF در تغییرات ناشی از هیپوکسی بسیار محدود می باشند. بر همین اساس، شناساییHREs در این ژن ها مهم بوده و تشریح اثرات متقابل کارکردی با HRF برون تنی(درون شیشه ای)[5] و نیز درون تنی [6] حایز اهمیت می باشد. تغییرات ظریف در توالی HRE از ژن های هدف می تواند موجب ایجاد تفاوت های بزرگ در اثرات هیپوکسی بر بیان ژن در گونه های مختلف ماهی ها شود. در واقع تغییرات در ناحیه تنظیم کننده ژن می تواند یک نیروی مهم در تکامل بیان ژن نسبت به تغییرات در منطقه کدنویسی شود.(104). به دلیل تنوع ماهی، با گونه ها و جمعیت های خویشاوند در چارچوب یک گونه، که در زیستگاه های با اکسیژن های متفاوت وجود دارند، یک سری فرصت هایی برای آزمایشات طبیعی وجود دارند که روابط بین تنظیم ژن، تحمل هیپوکسی و توزیع اکولوژیکی را ارزیابی می کنند.

مطالعه بیشتری بر روی فرایند های تنظیم اکسِیژن که ارتباط آن ها با HIF هنوز بررسی نشده است نیاز است. برای مثال، نقش کاتئوکولامین[7] در پاسخ های هیپوکسی در ماهی ها به شدت مطالعه شده اند. کاتئوکولامین تهویه(هوادهی)(73)، را تنظیم کرده، بر اسیدیته سلول قرمز خون و مقدار هماتوکریت تاثیر می گذارد(69) و در عین حال در فعال سازی گلوکو نئوژنز (110) در هیپوکسی نقش دارد. با توجه به این که یک اثر متقابل بین فعالیت رونوشتی HIF و Camp وجود دارد، دومین پیام اور که در پاسخ های آدرنرژیک بتا نقش دارد(53)، و این

[5] in vitro
[6] in vivo
[7] catecholamines

که بیان گیرنده های آلفا آدرنرژیک در پستانداران(65) توسط HIF تنظیم می شوند. از این روی تنظیم وابسته به HIF پاسخ های آدرنرژیک در ماهی زیاد تعجب بر انگیز نیست.

با توجه به فرایند های جدید تنظیم اکسیژن، مطالعات الگوهای جهانی بیان ژن در ماهی ها تحت هیپوکسی بسیار امیدوار کننده و نوید بخش به نظر می رسد(22-105). اهداف بیان ژن وابسته به اکسیژن نشان داده شده در چنین مطالعاتی می تواند منعکس کننده تخصصی تر شدن و سازگاری ماهی ها به زیستگاه های آبی می باشند. هم چنین این ژن ها در پاسخ هیپوکسی پستانداران مهم بوده و لی به دلیل وابستکی بافتی، اکسیژن و یا زمانی نادیده گرفته شده اند.

یک زمینه کم تر مطالعه شده در پاسخ های هیپوکسی ماهی، مکانیسم تنظیم کاهشی ژن است. بسیاری از ماهی ها کاهش سرعت متابولیسم، سنتز پروتین و رشد را در مواجهه با کاهش دسترسی به اکسیژن از خود نشان می دهند(99). با این حال مکانیسم این مهار، وابستکی آن به اکسیژن و ارتباط احتمالی آن با HIF مشخص نیست.

در نهایت، اندازه گیری های HIF، فعالیت آن، و بیان اهداف آن باید در ماهی تحت سطوح اکسیژن و طول هیپوکسی که از نظر زیست محیطی مناسب است، انجام شود. از آن جا که ماهی های در زیستگاه های با سطوح اکسیژن متفاوت زندگی می کنند، اطلاعات اندازه گیری میدانی اکسِیژن باید در طراحی آزمایش های آزمایشگاهی مد نظر قرار گیرند. هیپوکسی طبیعی به صورت چرخه ای بوده و تغییرات جز و مد، شبانه روزی و فصلی دارند. از این روی مطالعاتی با هیپوکسی باید شامل هیپوکسی های چرخه ای و پیوسته باشد که منجر به پاسخ های مختلفی می شوند که در عملکرد اریتروسیت کپور نیز گزارش شد(58-116). به علاوه، هیپوکسی اکولوژیکی غالبا همراه با افزایش فشار دی اکسید کربن در آب شیرین رخ (37) و یا با افزایش فشار هیدرواستاتیک در نواحی کم اکسیژن اقیانوس ها رخ می دهد. از این روی، مطالعات بر روی نقش HIF باید این متغیر های زیست محیطی را نیز در نظر بگیرند.

اثرات متقابل بالقوه بین هیپوکسی و عوامل تنش زای زیست محیطی

هیپوکسی آبی غالبا به دلیل تغییرات در دما، قابلیت دسترسی به غذا و آلاینده ها رخ می دهد که می تواند با پاسخ های وابسته به اکسیژن در ماهی فعل و انفعال داشته باشد. تا کنون اثرات دما بر عملکرد HIF کم تر مطالعه شده است زیرا بیشتر مطالعات بر روی HIF مربوط به ارگانیسم های هوموترمیک است. با این حال، HIF برای سازگاری دمایی در Caenorhabditis elegans(106) مهم است و این نشان می دهد که در حیوانات پویکیلوترمیک، عملکرد HIF تحت تاثیر دما است.جزییات مولکولی اثرات دما بر HIF امروزه هنوز در دسترس نیست. با این حال، پروتین شوک حرارتیHSP90 با HIF-α اثر متقابل داشته و بر عملکرد آن اثر می گذارد(66). بدیهی است که HSP90 با قطبPAS-B از HIF-α پیوند برقرار کرده و یک اثر پایدار کننده بر روی پروتین دارد(43).

ماهی های در معرض هیپوکسی رشد کند تری نسبت به ماهی زیست کننده در محیط های با اکسیژن کافی دارند که عمدتا ناشی از کاهش مصرف غذا می باشد(17). دو مشاهده بیانگر آن است که وضعیت تغذیه و پاسخ وابسته به HIF با هم کنش متقابل دارند. نخست ، سطوح گلوکز بر بیان ژن وابسته به HIF در کشت سلول تاثیر می گذارند(45) و دوم، اثرات انسولین از طریق مسیر هایی انتقال می یابد که عناصر مسیر وابسته به HIF بیان ژن مشترکی دارند(88).

فعالیت انسان هم بر دما و هم چرخه های غذایی اثر گذاشته و نیز موجب آلودگی محیط های آبی می شود. علاوه بر اثرات مستقیم آن ها بر کارکرد های بیولوژیکی، چندین آلاینده با فرایند های HIF فعل و انفعال برقرار می کنند. آلاینده هایی نظیر دیوکسین و دیگر هیدروکربن های هالوژنه بر بیان ژن از طریق پیوند با گیرنده هیدروکربن اریل تاثیر می گذارند که با ARNT دیمرایز شده و بر بیان ژن موثر هستند(23).چون زیر واحد های HIF-α با ARNT دیمرایز می شوند، امکان کاهش بیان ژن ناشی از هیپوکسی به دلیل رقابت بر سر این فاکتور رونویسی وجود دارد. هافر و همکاران(13) در موش های صحرایی، اثرات متقابل بین دیوکسین و مونواکسید کربن را مشاهده کردند. کرامر و شالوت (49) نشان دادند که قرار دهی Fundulus heteroclitus در معرض 3,3′,4,4′-tetrachlorobiphenyl موجب مهار و توقف القای آنزیم های گلیکولیتیک طی هیپوکسی شد. دیگر نگرانی فعلی، وجود مواد استروژنیک در محیط های آبی است(41-42 و 120). گزارش های اخیر نشان می

دهد که آنالوگ های استروژن با عملکرد HIF(15 و 67) تداخل ایجاد می کنند. در نهایت HIF در ماهی به حالت اکسیداسیون احیای سولول ها حساس است(70) و به موجب آن اثرات انسانی بر روی محیط موجب تنش اکسیداسیونی نظیر افزایش تابش اشعه فرابنفش و آلودگی فلز شده و این موجب اختلال در عملکرد HIF می شود. لذا، بیان ژن وابسته به اکسیژن و احتمالا تحمل هیپوکسی در ماهی ممکن است تحت تاثیر اشکال مختلف آلاینده های فوق قرار گیرد.

ماهی ها برای مطالعه اثرات متقابل بین اکسیژن کم و دیگر عوامل تنش زای محیط زیستی بسیار مناسب هستند. نتایج حاصل از چنین مطالعاتی نشان دهنده عواقب مورد انتظار این عوامل تنش بر روی فیزیولوژی و اکولوژی ماهی است. به علاوه، نتایج مشاهده شده در ماهی می تواند همسو با پاسخ های وابسته به اکسِیژن در دیگر پستانداران نظیر انسان باشد. با مطالعه پاسخ های مولکولی ماهی ها به هیپوکسی، می توان این گروه مهم و متنوع از مهره داران را بهتر درک کرده و در عین حال بینش در مورد خودمان را تقویت کنیم.

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