

مجله ایمنی زیستی

دوره ۱۳، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۹

ISSN 2716-9804 الکترونیکی، ISSN 2717-0632 چاپی

## معرفی ویژگی‌ها و نقش‌های مولکول چسبنده سلولی سندروم داون (Dscam) به

### عنوان یک عامل هومورال شبه‌اختصاصی در ایمنی سخت‌پوستان

نیما شیری<sup>۱،۲</sup> و نگین درخشش<sup>۳\*</sup>

۱- دانش‌آموخته دکتری تخصصی بهداشت آبیان، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

۲- کارشناس شیلات، سازمان شیلات ایران، اداره کل استان خوزستان، اهواز، ایران.

۳- دانش‌آموخته دکتری تخصصی زیست‌شناسی دریا، دانشگاه علوم و فنون دریایی خرمشهر، خرمشهر، ایران

negin.biology@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۹/۱۲/۱۵، تاریخ پذیرش: ۹۹/۱۲/۲۲

صفحه ۴۳-۵۴

#### چکیده

ایمنی اختصاصی تنها در مهره‌داران گزارش شده است. اما امروزه شواهدی در دسترس است که نشان می‌دهد نوعی ایمنی شبه‌اختصاصی در سخت‌پوستان نیز وجود دارد. این فرآیند توسط چندین سازوکار انجام می‌شود که مهمترین آن‌ها برخی عوامل ایمنی هومورال نظیر لکتین و DSCAM هستند. مولکول‌های چسبنده سلولی سندروم داون (Dscam) نوعی از مولکول‌های وابسته به حضور پاتوژن‌اند که در مواجهه با آنها تولید می‌شوند و به نظر می‌رسد شبه‌واکسن‌هایی برای فعال‌سازی این سازوکار قابل سنتز باشند که می‌توانند منجر به ایمنی‌زایی در میگو شوند که گرچه به اندازه‌ی سیستم ایمنی انطباقی و ترشح آنتی‌بادی در مهره‌داران دقت عمل ندارد، اما در عمل می‌تواند زیان‌های اقتصادی در صنعت میگو را کاهش دهد. بنابراین، توصیه می‌شود که مدیریت بهداشتی مزارع میگوی کشور تنها معطوف به تولید پست لاروهای عاری از پاتوژن توسط نهادهای ذی‌ربط یا اجرای دستورالعمل‌های امنیت زیستی توسط پرورش‌دهندگان نباشد و پژوهشگران این حوزه با تاکید بر ساخت فعال‌سازهای نظیر Dscam، به این نوع پژوهش‌ها تنوع بیشتری بخشیده تا شاهد شکوفایی روزافزون این صنعت در کشور همراه با امنیت روانی بهره‌برداران آن باشیم.

**واژه‌های کلیدی:** ایمنی شبه‌اختصاصی، شبه‌واکسن، مدیریت بهداشتی، مولکول چسبنده سلولی سندروم داون (Dscam)، میگو.

## مقدمه

در دو دهه‌ی اخیر، صنعت میگو شاهد تلفات گسترده‌ای در بخش تولید بوده است. گزارش‌ها حاکی از این موضوع است که این تلفات ناشی از گسترش عفونت‌های باکتریایی و ویروسی به ویژه بیماری ویروسی سندروم لکه سفید (WSS: white spot syndrome) در میگوهاست (Gholamhosseini et al. 2020). بنابراین به منظور مهار این وضعیت، واکسیناسیون عمومی همراه با سایر راهبردهای مدیریت بهداشتی در مزارع بکار گرفته شد. بر اساس کتاب مرجع ایمنی‌شناسی رویت (Roitt's essential immunology) دو نوع ایمنی در بدن جانوران پریاخته‌ای (metazoan animals) شناخته شده است. ایمنی ذاتی (innate immunity) که بدون هیچ گونه اختصاصیت نسبت به عوامل بیماری‌زا، به مقابله با آنها می‌پردازد. گونه‌ی دیگر، ایمنی انطباقی (adaptive immunity) است که نخستین مواجهه با عامل بیماری‌زا سبب نوعی خاطره ایمنی (اختصاصی به آن عامل) خواهد شد (Jiravanichpaisal et al. 2006). گرچه ایمنی انطباقی واقعی یا به عبارت بهتر ایمنی اختصاصی (specific immunity)، تنها در مهره‌داران مشاهده شده است، اما روز به روز شواهدی یافت می‌شوند که حاکی از نوعی ایمنی

اختصاصی و حافظه‌ی ایمنی در بندپایان است (Sheehan et al. 2020). برخی از محققین آن را ایمنی شبه‌اختصاصی (quasi-specific immunity) نیز نامیده‌اند (Rowley and Powell, 2007) که با وجود اینکه این ایمنی‌زایی دقت عمل لازم را به اندازه‌ی موجودات پیشرفته نظیر انسان ندارد، اما می‌تواند کمک شایانی به پرورش دهندگان کرده و از تلفات ناشی از عوامل عفونی در مزارع پرورشی میگو جلوگیری کند. بنابراین با وجود فقدان ایمنی انطباقی، این راهبرد توانسته است تا حدود زیادی سبب تحریک و توانایی حفاظت از این گروه از جانوران در مقابله با حوادث غیرمترقبه نظیر بیماری‌ها و عفونت‌ها شود. این ایمنی در دیگر بندپایان نیز مشاهده شده است (Armitage et al. 2015). بنابراین هدف از این نوشتار، معرفی یکی از اجزای شناخته‌شده‌ی ایمنی شبه‌اختصاصی در میگو و سخت‌پوستان است، که با توجه به نو بودن مطالب در این زمینه، تاکنون محتوای فارسی در رابطه با آن تولید نشده است. بنابراین لزوم مطالعه در این خصوص و موارد مشابه، امری ضروری به نظر می‌رسد.

## ایمنی در سخت‌پوستان

در سخت‌پوستان ده‌پا (Decapoda)، دستگاه ایمنی ذاتی شامل بخش‌هایی نظیر سد فیزیکی یا

## "شیری و درخشش، معرفی ویژگی‌ها و نقش‌های مولکول چسبنده سلولی سندروم داون ...."

Cuticle، ایمنی سلولی مانند ذره‌خواری (phagocytosis)، کپسول‌گذاری، تشکیل ندول و ایمنی هومورال مانند پروتئین‌های ضدانعقاد، لخته‌سازها، آنزیم فنل اکسیداز (PO: phenoloxidase enzyme)، پپتیدهای ضد میکروبی، رادیکال‌های آزاد و سامانه آنتی‌اکسیدانی است (Jiravanichpaisal et al., 2006). سلول‌های خونی (هموسیت‌ها) در گردش خون (همولنف) نقش مهمی در سخت شدن اسکلت خارجی، ترمیم، متابولیسم کربوهیدرات، انتقال و نگهداری پروتئین، انعقاد و محدود کردن پاتوژن‌ها از طریق لخته‌سازی، فاگوسیتوز و کپسول‌گذاری دارند. این یاخته‌های خونی به سه گروه هیالین‌ها (hyalines)، گرانولوسیت‌ها (granulocyte) و نیمه-گرانولوسیت‌ها (semi-granulocytes) تقسیم می‌شوند که علاوه بر منعقد کردن خون در تولید ملانین به وسیله سامانه‌ی پروفنول اکسیداز (ProPO) نقش دارند. گرانولوسیت‌ها و نیمه-گرانولوسیت‌ها نیز مسئول عملکرد این سامانه بوده و نقش مهمی در تشخیص و دفاع دارند (Martínez, 2007).

پلی ساکاریدهای میکروبی نظیر لیپوپلی ساکاریدهای (LPS: lipopolysaccharide) باکتری‌های گرم منفی و گلوکان‌های

(Glu: glucan) قارچ‌ها که توسط دستگاه ایمنی به عنوان آنتی‌ژن و وابسته به عوامل بیماری‌زا شناخته می‌شوند، و حتی برخی عصاره‌های گیاهی نظیر عصاره‌ی برگ زیتون قادر به تحریک سامانه ProPO و تولید آنزیم PO به‌عنوان محصول نهایی هستند (Rowley and Powell, 2007; Gholamhosseini et al., 2020). سازوکارهای ضد ویروسی در هر سه پاسخ اصلی ایمنی شامل ذره‌خواری، مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی (apoptosis) و سامانه ProPO در میگوها شناسایی شده‌اند. سرکوب دو فرایند نخست سبب بروز عفونت‌های ویروسی (مانند WSS) و در آخر مرگ‌ومیر در این جانوران می‌شود و این در حالی است که مهار سامانه ProPO تنها سبب می‌شود تا بر شدت عفونت افزوده شود. بنابراین عملکردهای فاگوسیتیک و آپوپتوتیک هستند که نقش اصلی را در حفاظت از عفونت ویروسی در میگو ایفا می‌کنند (Wang and Zhang, 2008).

### مقایسه ایمنی اختصاصی مهره‌داران و ایمنی

#### شبه‌اختصاصی بی‌مهرگان

دستگاه ایمنی اختصاصی مهره‌داران مبتنی بر لنفوسیت‌هایی موسوم به سلول‌های خاطره است که پس از نخستین مواجهه با آنتی‌ژن‌ها تکثیر

می‌یابند. متعاقب این سلسله واکنش‌ها، آنتی‌بادی اختصاصی تولید شده و یا اثرات کشنده سلولی (توسط لنفوسیت‌های تیموسی) رخ می‌دهد که دستگاه ایمنی را به‌طور کامل برای مقابله مجدد با پاتوژن خاص تجهیز می‌کند. بر اساس این تعریف از ایمنی اختصاصی، چنین سازوکاری در بدن بی‌مهرگان وجود ندارد. با این حال، در گروه‌هایی از بندپایان نظیر دوبرالان (Diptera) و سخت‌پوستان (Crustacea) نوعی از پاسخ‌های اختصاصی دیده شده است که برای متمایز بودن با دستگاه ایمنی اختصاصی مهره‌داران، عنوان ایمنی شبه‌اختصاصی به آن اطلاق می‌شود (Rowley and Powell, 2007).

ماهی‌ت عامل هومورال شبه‌اختصاصی

امروزه پاسخ ایمنی در بی‌مهرگان با عنوان «ایمنی ذاتی همراه با عامل اختصاصیت» یا «آغازگر ایمنی (immune priming)» شناخته می‌شود که اساس سازوکارهای آن هنوز دارای ابهام است. هرچند، اطلاعاتی در دسترس است که نشان می‌دهند آنتی‌بادی مهره‌داران با بی‌مهرگان هومولوگ نیستند و علاوه بر لکتین‌ها (lectin) که می‌توانند به‌عنوان یک تشخیص‌دهنده مولکولی اختصاصی به پاتوژن در بندپایان عمل کنند (Schumucker and Chen, 2009)، یک پروتئین بسیار ناپایدار موسوم به مولکول چسبنده سلولی سندروم داون (DSCAM: Down syndrome cell adhesion molecule) نیز در این شاخه جانوری یافت شده است که عملکرد مشابهی دارد (Armitage et al. 2015; Rowley and Powell, 2007). سندروم داون ناشی از تریزومی ۲۱، شایع‌ترین نقص مادرزادی مرتبط با ناتوانی ذهنی در انسان است. پروتئین DSCAM نقش اساسی در توسعه‌ی این سندروم ایفا می‌کند. این پروتئین‌ها به‌عنوان عامل عقب‌افتادگی محصول بیان ژن‌های کروموزوم سوم است که در جفت ۲۱ انسان منجر به عقب‌افتادگی در انسان شده و در نتیجه مغز رشد نمی‌کند. ژن‌های کدکننده‌ی این پروتئین در دستگاه عصبی در حال رشد، بیان می‌شوند که بالاترین سطح بیان آنها در مغز جنین رخ می‌دهد (Alves-Sampaio et al. 2010). پس از سال‌ها تحقیق در زمینه بررسی ایمنی شبه‌اختصاصی در سخت‌پوستان، دریافته‌اند که یک پروتئین شبیه ایمونوگلوبولین (immunoglobulin) مهره‌داران در این گروه از جانوران قرار دارد که تشابه زیادی از لحاظ توالی با پروتئین اشاره شده داشته و بنابراین نام Dscam را بر روی آن نهادند (Armitage et al. 2015).

ماهی‌ت عامل هومورال شبه‌اختصاصی

امروزه پاسخ ایمنی در بی‌مهرگان با عنوان «ایمنی ذاتی همراه با عامل اختصاصیت» یا «آغازگر ایمنی (immune priming)» شناخته می‌شود که اساس سازوکارهای آن هنوز دارای ابهام است. هرچند، اطلاعاتی در دسترس است که نشان می‌دهند آنتی‌بادی مهره‌داران با بی‌مهرگان هومولوگ نیستند و علاوه بر لکتین‌ها (lectin) که می‌توانند به‌عنوان یک تشخیص‌دهنده مولکولی اختصاصی به پاتوژن در بندپایان عمل کنند (Rowley and Powell, 2007).

### ماهی‌ت عامل هومورال شبه‌اختصاصی

امروزه پاسخ ایمنی در بی‌مهرگان با عنوان «ایمنی ذاتی همراه با عامل اختصاصیت» یا «آغازگر ایمنی (immune priming)» شناخته می‌شود که اساس سازوکارهای آن هنوز دارای ابهام است. هرچند، اطلاعاتی در دسترس است که نشان می‌دهند آنتی‌بادی مهره‌داران با بی‌مهرگان هومولوگ نیستند و علاوه بر لکتین‌ها (lectin) که می‌توانند به‌عنوان یک تشخیص‌دهنده مولکولی اختصاصی به پاتوژن در بندپایان عمل کنند (Rowley and Powell, 2007).

## "شیری و درخشش، معرفی ویژگی‌ها و نقش‌های مولکول چسبنده سلولی سندروم داون ...."

را ایجاد کند (Ng et al. 2014). همچنین به نظر می‌رسد که علاوه بر موارد ذکر شده، این پروتئین نقش کلیدی و مهمی در «نوع دیگر ایمنی انطباقی (alternative adaptive immunity)» که در بی‌مهرگان گزارش شده است، داشته و محتمل است توسط سازوکاری مشابه با آنتی‌بادی مهره‌داران، در شناسایی پاتوژن‌ها نقش مهمی را بر عهده داشته باشد (Chou et al. 2014). شواهد در ارتباط با پدیده شبه‌حافظه‌ای (pseudo-memory phenomenon) در دفاع ایمنی بی‌مهرگان روز به روز بیشتر می‌شود. پروتئین‌های Dscam به‌عنوان نامزد اصلی برای تحریک گیرنده‌های ایمونولوژیکی موسوم به «گیرنده‌های شناسایی الگو (PRR: pattern recognition receptor)» در بی‌مهرگانی مثل سخت‌پوستان و حشرات معرفی شده‌اند که در حفاظت و ایمنی اختصاصی نقش دارند (Armitage et al. 2012).

### ویژگی‌ها

در بندپایان تنوع بالایی از Dscam گزارش شده است (Song and Li, 2014). مطالعات نشان داده‌اند، یک هومولوگ از این مولکول در سلول‌های ذره‌خوار مگس سرکه بیان می‌شود که نقش مهمی در سیستم ایمنی حشرات ایفا می‌کند.

بنابراین با نام پروتئین سندروم داون شهرت یافته است و صرفاً به دلیل تشابه در توالی‌ها با یک عنوان، نام‌گذاری شده‌اند که نشان‌دهنده‌ی تکامل دو نوع مختلف از توالی‌های اسید آمینه در دو شاخه‌ی جانوری، علی‌رغم تفاوت در محل ترشح و سلول‌هایی که از آن منشا گرفته‌اند، است. بنابراین می‌توان چنین بیان کرد که اصطلاحات DSCAM و Dscam هر دو مخفف مولکول چسبنده سلولی سندروم داون بوده و تفاوت اصلی آنها این است که DSCAM به پروتئین انسانی اشاره دارد ولی Dscam پروتئین مشابه در مگس سرکه (*Drosophila melanogaster*) است. در نوشتار علمی به‌طور معمول DSCAM را برای همین پروتئین در مهره‌داران و Dscam را برای بی‌مهرگان از جمله میگوها به کار می‌برند (Schmucker and Chen, 2009).

عملکردهای مهم این مولکول‌ها در سخت‌پوستان شامل ارتباطات بین سلولی، خود تشخیصی مولکولی در نورون‌ها، دفاع ایمنی ذاتی و مهم‌تر از همه ایجاد پاسخ‌های اختصاصی نسبت به عوامل پاتوژن شناسایی شده است (Chou et al. 2011; Fu et al. 2014). پروتئین Dscam در میگوها، ممکن است هر دو نوع ایمنی عمومی ذاتی و پاسخ ایمنی اختصاصی به پاتوژن‌ها

Dscam نقش تعیین کننده‌ای در سیستم ایمنی انطباقی در بی مهرگان دارند، که متفاوت با نوع موجود در مهره‌داران است ( Garcia-Carreño et al. 2014; Li et al. 2019).

از نظر مولکولی، Dscam شامل ۱۰ زنجیره ایمونوگلوبین (Ig)، 6 زنجیره فیبرونکتین نوع سوم (FNIII)، و یک دنباله سیتوپلاسمی است که انتقال و جابجایی مولکول را به این دنباله مربوط می‌دانند (Chou et al. 2009). ناپایداری Dscam بندهایان به واسطه اتصالات تناوبی در زنجیره‌های خارج سلولی ایمونوگلوبین ۲ و ۳ رخ می‌دهند. البته سازوکارهایی که تعدیل ناپایداری زیاد ایزوفرم‌های این مولکول را توضیح دهد، چندان روشن و قابل فهم نیستند (Chiang et al. 2013).

### عملکردها

پروتئین‌های ایمونوگلوبولین و کاده‌رین‌ها (cadherin) سبب افزایش تعداد بسیاری از گیرنده‌های سلولی می‌شود که عملکرد آن‌ها به‌عنوان مکمل مولکول‌های چسبنده سلولی قابل درک است. رابطه‌ی بین این گیرنده‌ها و مولکول‌های چسبنده، یک کارکرد به هم وابسته بوده و به درجه‌ی اختصاصیت در اتصال هوموفیلیک و واکنش‌های هتروفیلیک متکی است.

تخمین زده می‌شود که ۱۸ هزار ایزوفرم از Dscam به وسیله گوناگونی توالی‌های ژنوم وجود دارد که آنها را در سه شاخه‌ی ایمنوگلوبولین شکل قرار می‌دهند. آنها احتمالا انواع مجاز Dscam هستند که با عوامل بیگانه‌ی مختلف باند می‌شوند و تقریبا مشابه با چسبیدن آنتی‌بادی مهره‌داران به آنتی‌ژن‌های مختلف عمل می‌کنند ( Wang and Zhang, 2008; Song and Li, 2014). مهمترین وجوه افتراق ایمنی انطباقی از ایمنی ذاتی، اختصاصیت (specificity) و حافظه (memory) این نوع ایمنی است که فقدان این سیستم (انطباقی یا اکتسابی) در بی مهرگان گزارش شده است. اما از طرف دیگر این جانوران راه دیگری یافته‌اند تا استراتژی‌هایی انطباقی در ایمنی را در خود توسعه دهند و در برابر پاتوژن‌های بیشماری که آنها را تهدید می‌کند مقاومت کنند ( Rowley and Powell, 2007).

مهره‌داران با داشتن سیستم پیشرفته‌ی حفاظت و ایمنی، می‌توانند دامنه‌ی وسیعی از گیرنده‌های PRR را به وسیله‌ی نوآرایی (rearrangement) در ژنوم و ترکیب پروتئینی ایجاد کنند، اما بی مهرگان وضعیت محدودتری دارند. به تازگی پیشنهاد شده است که برخی از اعضای ابرخانواده ایمنوگلوبولین (Ig) به نام گیرنده‌های ایمنولوژیکی

## "شیری و درخشش، معرفی ویژگی‌ها و نقش‌های مولکول چسبنده سلولی سندروم داون ...."

می‌دهد و اختصاصیت می‌تواند ناشی از همین تفاوت در توالی‌ها باشد. تولید این نوع از واسطه‌های مولکولی هومورال و پراکنش در همولف سبب افزایش احتمال برخورد با مکمل این مولکول‌ها یا همان PRRها در سطح هموسیت‌هایی نظیر نیمه-گرانولوسیت‌ها شده و واکنش‌هایی تا حدی اختصاصی را به دنبال دارد (Rowley and Powell, 2007; Jin et al. 2013).

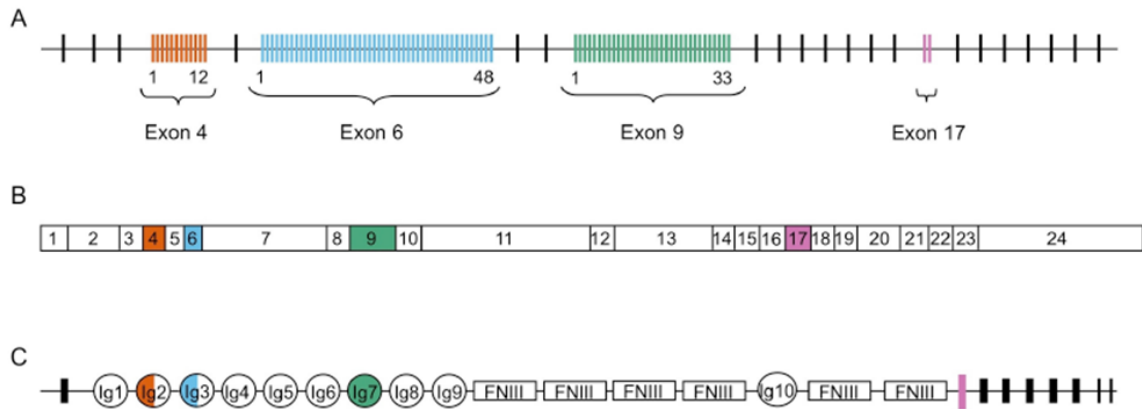
مولکول‌های چسبنده سلولی سندروم داون نیز نقشی مشابه لکتین‌ها در دستگاه ایمنی سخت‌پوستان ایفا می‌کند (Jin et al. 2013).

ژن‌های کدکننده‌ی DSCAM در مهره‌داران دارای یک عملکرد حفاظتی مولکولی از سیستم اعصاب محیطی هستند. بنابراین عملکرد چندگانه برای Dscam در گونه‌های مختلف بی‌مهرگان سبب تطبیق‌پذیری بالای آنها از طریق توسعه‌ی عصبی می‌شود. این عملکردها را می‌توان در بندپایان نیز جستجو کرد و وظایفی همچون ارتباطات بین سلولی، خود تشخیصی مولکولی در نوروها و دفاع ایمنی ذاتی برای Dscam در این شاخه از جانوران را برشمرد (Schmucker and Chen, 2009).

سازوکار عمل ژن کدکننده Dscam در مراحل مختلف از دی.ان.ا، آر.ان.ا و پروتئین سنتز شده در (شکل ۱) نشان داده شده است:

گیرنده‌ی Dscam مگس سرکه (جنس *Drosophila*) یک نمونه‌ی استثنایی از اختصاصیت اتصال هوموفیلیک است که در تعدادی از فرآیندهای مهم زیستی همچون عصب رسانی و ایمنی ذاتی عمل می‌کند. تاکنون حدود ۱۸۰۰۰ ایزوفرم اختصاصی از این جفت گیرنده‌ها شناخته شده است. همچنین چندین عامل برای این نوع اختصاصیت شناسایی شده و سازوکارهایی برای توصیف این پدیده پیشنهاد شده است که از میان آنها تولید ایزوفرم‌های مختلف لکتین از هپاتوپانکراس سخت‌پوستان از مقبولیت بیشتری برخوردار است (Jin et al. 2013).

به‌طور خلاصه، مواجهه آنتی‌ژن‌هایی نظیر کپسید ویروس‌ها یا LPS باکتری‌های گرم منفی (اندوتوکسین) با سلول‌های هدف سبب ترشح واسطه‌های مولکولی هومورال نظیر لکتین با عنوان «الگوهای مولکولی وابسته به پاتوژن (PAMP: pathogen-associated molecular pattern)» می‌شود. این الگوهای مولکولی در واقع پیام‌رسان‌هایی هستند که از گروهی سلول‌های ایمنی با عنوان مجموعه سازگاری بافتی اصلی (MHC) ترشح شده و باعث تجهیز سیستم ایمنی می‌شود. بسته به نوع آنتی‌ژن، تغییراتی در توالی اسید آمینه‌های تولیدکننده زنجیره لکتینی رخ



شکل ۱- سازوکار عمل ژن کدکننده Dscam (Armitage et al. 2012).

می‌توانند شامل یا فاقد افزایش تعداد ایزوفرم‌ها باشند ( $0.64/152 = 0.38/0.16 \times 4$ )؛ و (C) ساختار پروتئین Dscam را نشان می‌دهد. اتصالات متناوب اگزون‌ها در پایانه N نیمی از Ig2 (اگزون ۴)؛ پایانه N نیمی از Ig3 (اگزون ۶)؛ تمام Ig7 (اگزون ۹) و زنجیره غشای تغییر یافته (اگزون ۱۷) کد شده‌اند (Schmucker and Chen, 2009).

### بحث

در دهه‌ی نخست سده بیست و یکم، گیرنده‌های Dscam در پاسخ‌های ایمنی بی‌مهرگان، نخستین بار در مگس سرکه شناسایی شد. بر این اساس، مشخص شد که ژن‌های کدکننده توانایی ترجمه‌ی mRNAها را به هزاران پروتئین ایزوفرم پیوندهای متناوب دارا هستند. در واقع Dscamها نوعی از مولکول‌های وابسته به حضور پاتوژن هستند که در

شکل ۱، (A) ژنوم Dscam را نشان می‌دهد. این ژن شامل ۲۰ اگزون است که با خطوط سیاه رنگ مشخص شده است. اتصال متناوب منحصر به فرد برای اگزون ۴ (خطوط قرمز) به صورت دوجانبه‌ای رخ می‌دهد. اگزون ۶، ۹، ۱۷ به ترتیب با خطوط آبی رنگ، سبز رنگ و بنفش مشخص شده‌اند. تناوب‌های ۱ تا ۱۲ اگزون ۴، تناوب‌های ۱ تا ۴۸ اگزون ۶، تناوب‌های ۱ تا ۳۳ اگزون ۹، تناوب‌های ۱ تا ۲ اگزون ۱۷ برای هر mRNA ارائه می‌شود. بنابراین توانایی تعداد وسیعی از متغیرها ( $38/0.16 = 12 \times 48 \times 33 \times 2$ ) را برای اتصال دارد. (B) آر.ان.ای Dscam را نشان می‌دهد. اگزون‌های ثابت به شکل نوارهای سفید نشان داده شده‌اند؛ اگزون‌هایی که متحمل اتصالات متناوب دو طرفه شده‌اند، رنگ مشابهی با ساختار ژنومی دارند. زنجیره‌های اگزون ۱۹ و ۲۳



## "شیری و درخشش، معرفی ویژگی‌ها و نقش‌های مولکول چسبنده سلولی سندروم داون ...."

میگو به کار رود (Chou et al.2011; Chiang et al.2013; Fu et al.2014). از اینرو به این فعال سازهای ایمنی، شبه‌واکسن گفته می‌شود که مانند واکسن (عامل پاتوژن کشته یا ضعیف‌شده) در مهره‌داران منجر به نوعی ایمنی‌زایی اختصاصی می‌شود. اگرچه به دلیل اینکه آنتی‌بادی در بدن بی‌مهرگان تولید نمی‌کنند ایمنی ایجاد شده بسیار محدود بوده و شاید به کمتر از ۴۰ درصد جمعیت بی‌مهرگان برسد.

در خرچنگ‌ها نیز نخستین Dscam از خرچنگ پاپهن چینی (*Eriocheir sinensis*) جداسازی شد و آن را EsDscam نامیدند. بررسی ساختار زنجیره‌های آن نشان داد که این سیگنال-پپتید دارای ۴ ناحیه به شدت بی‌ثبات بوده و خصوصیات مولکولی آن توانایی تولید حداقل ۲۷ هزار ایزوفرم منحصر به فرد را دارد. رونویسی EsDscam در تمامی بافت‌های جاندار تشخیص داده شد، که در سیستم ایمنی، دستگاه گوارش و اعصاب مرکزی آن بسیار شاخص است (Jin et al. 2013).

مهمترین ویژگی این مولکول که برای ما اهمیت دارد این است که رونویسی آن در هموسیت‌ها، توسط تزریق LPS، Glu و پپتیدوگلیکان‌ها (PG: peptidoglycan) به‌صورت معنی‌داری قابلیت

مواجهه با آنها تولید می‌شوند. همچنین گفته شده است که این مولکول‌ها علاوه بر نقش در ایمنی، در خنثی کردن عملکرد عوامل جهش‌زا که طی عمل فاگوسیتوز باکتری‌ها به وجود می‌آیند، موثر هستند (Schmucker and Chen, 2009).

در سخت‌پوستان نیز نخستین بار Dscam متصل به غشا در میگوی ببری سیاه (*Penaeus monodon*) شناسایی و با عنوان PmDscam نام گذاری شد. ناحیه خارج سلولی PmDscam و زنجیره‌ی تغییر یافته‌ی غشایی آن به وسیله‌ی رخدادهای دوجانبه‌ی پیوندی منحصر به فردی به وجود می‌آیند. بخش دنباله‌ی سیتوپلاسمی نیز به وسیله‌ی آگزون (درون یا برون هسته) در لوکوس کدکننده Dscam تشکیل می‌شود (Chou et al. 2011).

پس از آن پژوهشگران نوعی از Dscam منحصر به فرد را که فاقد دنباله است، از میگوی پاسفید غربی (*Litopenaeus vanammei*) جدا کردند که این پروتئین با نام LvDscam شناخته می‌شود. به علاوه، فعال‌سازهایی نظیر B52 یا VP28 به‌عنوان عامل شبه‌واکسن (vaccine-like agent) سنتز شده اند که می‌توانند پاسخ‌های اختصاصی را نسبت به عامل بیماری لکه سفید القا کرده و از طریق فعال سازی سازوکار LvDscam در جهت ایمنی‌زایی در

تداخل عملکرد Dscam با سایر گیرنده‌های PRR نیز وجود دارد (Verghese et al. 2007).

### نتیجه گیری

یکی از اجزای ایمنی شبه‌اختصاصی در میگو و سخت‌پوستان پروتئین‌های Dscam هستند. در واقع Dscam‌ها نوعی از مولکول‌های وابسته به حضور پاتوژن بوده که در مواجهه با آنها تولید می‌شوند. بنابراین می‌توان میگو را در معرض فعال‌سازهای سنتز شده یا آنتی‌ژن‌های استخراج شده از پاتوژن‌ها قرار داد و سپس سطح این پروتئین‌ها را در همولنف جاندار بررسی کرده و میزان زنده‌مانی، فاکتور ایمنی و ایمنی‌زایی ایجاد شده را در جاندار تخمین زد.

بنابراین پژوهش در این زمینه می‌تواند راهبرد پیش‌گیری از عوامل عفونی در مزارع میگو را تقویت کند و امید است، ادامه‌ی روند تحقیقات در این زمینه موقعیت مناسبی را فراهم کند تا بتوان ایمنی کاربردی را در صنعت پرورش میگو بکار گرفت. توصیه می‌شود که مدیریت بهداشتی مزارع میگوی کشور تنها معطوف به تولید پست لاروهای عاری از پاتوژن توسط نهادهای ذی‌ربط یا اجرای دستورالعمل‌های امنیت زیستی توسط پرورش‌دهندگان نباشد و محققان این حوزه با

تحریک‌پذیری دارد. همچنین ایزوفرم‌های ترشح‌شده به‌صورت گسترده‌ای در مواجهه با PAMP‌های مختلف رونویسی شدند. از نظر جایگاه این مولکول‌ها در سطح سلول‌های هموسیت پراکنده می‌شوند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که EsDscam یک PRR مهم و البته بسیار متغیر در سیستم ایمنی ذاتی این خرچنگ (سخت‌پوستان) است. همچنین تاکید شده است که نقش Dscam در خرچنگ‌های دراز آب شیرین مشابه با تولید آنتی‌بادی در مهره‌داران بوده که این اختصاصیت در تشخیص ایمنی بخشی از سیستم ایمنی ذاتی سخت‌پوستان است (Garcia-Carreño et al. 2014; Li et al. 2018). تحقیقات تبارشناختی (فیلولژنیک) نشان داد که Dscam‌های سخت‌پوستانی نظیر میگو، خرچنگ و شپش آبی (آرگولوس) به‌طور کامل از مولکول‌های Dscam شکل بی‌مهرگان و از Dscam حشرات متمایز هستند (Underwood et al. 2013).

افزون بر این‌ها، تازه‌ترین مطالعه نشان داده است که مولکول‌های Dscam خرچنگ توانایی تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با پپتیدهای ضد میکروبی (AMPs) را داشته است و از این طریق ظرفیت بالایی در حذف عفونت‌های باکتریایی در این جاندار دارد (Li et al. 2019). اما احتمال وجود

"شیری و درخشش، معرفی ویژگی‌ها و نقش‌های مولکول چسبنده سلولی سندروم داون ...."

تاکید بر ساخت فعال‌سازهایی نظیر Dscam، به شاهد شکوفایی روزافزون این صنعت در کشور  
این دست پژوهش‌ها تنوع بیشتری بخشیده تا همراه با امنیت روانی بهره‌برداران آن باشیم.

## References

## فهرست منابع

- Alves-Sampaio A, Troca-Marín JA, Montesinos ML. 2010.** NMDA-mediated regulation of DSCAM dendritic local translation is lost in a mouse model of Down's syndrome. *The Journal of Neuroscience*. 30(40): 13537–13548. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3457-10.2010>.
- Armitage SA, Freiburg RY, Kurtz J, Bravo IG. 2012.** The evolution of Dscam genes across the arthropods. *BMC Evolutionary Biology*. 12: 53-68.
- Armitage SA, Peuß R, Kurtz J. 2015.** Dscam and pancrustacean immune memory – A review of the evidence. *Developmental and Comparative Immunology*. 48(2): 315–323.
- Chiang YA, Hung HY, Lee CW, Huang YT, Han-Ching W. 2013.** Shrimp Dscam and its cytoplasmic tail splicing activator serine/arginine (SR)-rich protein B52 were both induced after white spot syndrome virus challenge. *Fish and Shellfish Immunology*. 18(1): 209-219.
- Chou PH, Chang HS, Chen IT, Lee CW, Hung HY, Han-Ching Wang KC. 2011.** *Penaeus monodon* Dscam (*PmDscam*) has a highly diverse cytoplasmic tail and is the first membrane-bound shrimp Dscam to be reported. *Fish and Shellfish Immunology*. 30(4-5):1109-23.
- Chou PH, Chang HS, Chen IT, Lin HY, Chen YM, Yang HL, Han-Ching Wang, K.C. 2009.** The putative invertebrate adaptive immune protein *Litopenaeus vannamei* Dscam (*LvDscam*) is the first reported Dscam to lack a transmembrane domain and cytoplasmic tail. *Developmental & Comparative Immunology*. 33(12): 1258-1267. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2009.07.006>.
- Fu LL, Li TP, Wang Y. 2014.** Potential role of *LvDscam* in specific immune response of *Litopenaeus vannamei* against white spot syndrome virus by oral delivery of VP28 using *Bacillus subtilis*. *Aquaculture Research*. 47(7): 2068-2079. <https://doi.org/10.1111/are.12661>.
- Garcia-Carreño FL, Navarrete del Toro MA, Muhlia-Almazan A. 2014.** The role of lysosomal cysteine proteases in crustacean immune response. *Invertebrate Survival Journal*. 11: 109-118.
- Gholamhosseini A, Kheirandish MR, Shiry N, Akhlaghi M, Soltanian S, Roshanpour H, Banaee M. 2020.** Use of a methanolic olive leaf extract (*Olea europaea*) against white spot virus syndromic in shrimp *Penaeus vanamei*, comparing changes in hematological, biochemical and immunological parameters. *Aquaculture*. 46:560-660. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2020.735556>.
- Jin, XK., Li WW, Wu MH, Guo XN, Li S, Yu AQ, Zhu YT, He L, Wang Q. 2013.** Immunoglobulin superfamily protein Dscam exhibited molecular diversity by alternative splicing in hemocytes of crustacean, *Eriocheir sinensis*. *Fish & Shellfish Immunology*. 35(3): 900-909.
- Jiravanichpaisal PB, Lee L, Söderhäll K. 2006.** Cell-mediated immunity in arthropods: Hematopoiesis, coagulation, melanization and opsonization. *Immunobiology*. 211:213-236.
- Li D, Wan Z, Li XJ, Duan M, Yang L, Ruan Z, Wang Q, Li WW. 2019.** Alternatively spliced Down syndrome cell adhesion molecule (Dscam) controls innate immunity in crab. *Journal of Biological Chemistry*. 294:44. <http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.RA119.010247>.
- Li XJ, Yang L, Li D, Zhu UT, Wang Q, Li WW 2018.** Pathogen-Specific binding soluble Down syndrome cell adhesion molecule (Dscam) regulates phagocytosis via membrane-bound Dscam in crab. *Frontiers in Immunology* 9:801. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00801>
- Martínez FS. 2007.** The immune system of shrimp. *Bulletin of Nicovita*, July-September (2007).
- Rowley AF, Powell A. 2007.** Invertebrate immune systems-specific quasi-specific, or nonspecific? *Journal of Immunology*. 179:7209-7214.
- Ng TH, Chiang YA, Yeh YC, Wang HC. 2014.** Review of Dscam-mediated immunity in shrimp and other arthropods. *Development of Comparative Immunology*. 46(2): 129-38.
- Rowley AF, Powell A. 2007.** Invertebrate immune systems-specific quasi-specific, or nonspecific? *Journal of Immunology*. 179: 7209-7214.

**Schmucker D, Chen B. 2009.** Dscam and DSCAM: complex genes in simple animals, complex animals yet simple genes. 15: 23(2):147-56.

**Sheehan G, Farrell G, Kavanagh K. 2020.** Immune priming: the secret weapon of the insect world. Virulence. 11(1): 238-246. <https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1731137>.

**Song YL, Li CY. 2014.** Shrimp immune system, special focus on penaeidin. Journal of Marine Science and Technology. 22(1): 1-8.

**Underwood DJ, Cowley JA, Johnson KN. 2013.** Antiviral immunity and protection in penaeid shrimp. Invertebrate Immunity. 10: 2478-2491.

**Vergheze B, Radhakrishnan EV, Padhi A. 2007.** Effect of environmental parameters on immune response of the Indian spiny lobster, *Panulirus homarus* (Linnaeus, 1758). Fish and Shellfish Immunology. 23: 928-936.

**Wang W, Zhang X. 2008.** Comparison of antiviral efficiency of immune responses in shrimp. Fish Shellfish Immunology. 25(5): 522-7.

## Introduction on the Features and Functions of Down Syndrome Cell Adhesion Molecule (Dscam) in Crustacean Immune System as a Quasi-Specific Humoral Agent

Nima Shiry<sup>1,2</sup>, Negin Derakhshesh<sup>2,3\*</sup>

1- Ph.D. Graduated in Aquatic Animal Health, Shiraz University, Shiraz, Iran.

2- Fisheries Expert, Iran Fisheries Organization, Administration of Khuzestan Province, Iran.

3- Ph.D. Graduated in Marine Biology, Khorramshahr University of Marine Science and Technology, Khorramshahr, Iran.

negin.biology@gmail.com

### Abstract

Acquired immunity is reported only in vertebrates. However, nowadays, the available evidence shows that a kind of quasi-specific immunity and also an immune memory exists in crustaceans. This process is explained by several mechanisms, the most important of which are some humoral immune factors such as lectin and Dscam. Down syndrome cell adhesion molecules (Dscam) are kinds of pathogen-dependent molecules that are produced during exposure of some invertebrates to pathogens (antigens). Vaccine-like agents may be synthesized to act as activators and activate this immune mechanism in shrimp through antigens, and consequently, make a kind of immunogenicity. It is not as accurate as vertebrates' immune system and the secretion of antibodies and can lead to relatively specific immunizations in crustaceans. Nevertheless, the corresponding immunization practically decreases the economic losses of the shrimp industry. Hence, we recommend the health management of the shrimp farms should not focus only on the production of specific pathogen-free larvae by relevant institutions or the implementation of biosecurity guidelines by farmers, but in order to prevent the infectious agents in shrimp farms, the novel solutions in this context should be developed.

**Keywords:** Quasi-Specific Immunity, Vaccine-Like Agent, Health Management, Down Syndrome Cell Adhesion Molecule (Dscam), Shrimp.