زهرا آژیر، دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان za.azhir@gmail.com
فریبا دهقانیان، دانشجوی دکتری ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان fd.dehghanian@gmail.com
دکتر صادق ولیان بروجنی، استاد بخش ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان svallian@sci.ui.ac.ir

اساس مولکولی نشانگان گریسلی

نشانگان گریسلی (GS) با آلبینیسم ناقص شناخته و در برگیرنده ی سه نوع GS1،GS2 و GS3 است. در GS1 هایپوپیگمانتاسیون همراه با اختلال در کارکرد اولیه سیستم عصبی مرکزی، در اوایل زندگی دیده می‌شود. GS2 با آلبینیسم ناقص، نقص ایمنی و سندرم هموفاگوسیتیک (HS یا فاز تسریع شونده) شناخته می شود. بیماران مبتلا به GS3 تنها آلبینیسم ناقص را نشان می‌دهند. GS یک بیماری اتوزوم مغلوب کمیاب است که دراثر جهش در ژن‌های MYO5A (GS1)، Rab27A (GS2) یاMLPH (GS3)ایجاد می‌شود. ژن‌های MOYO5A وRab27A در موقعیت کروموزومی 15q21 قرارگرفته‌اند. ژن MYO5A، پروتئین myosin Va را رمزکرده که نقش مهمی در عملکرد نورون‌ها ایفا می‌کند. محصول ژن Rab27A پروتئین Rab27A بوده که در یک مسیر انتقال وزیکولی نقش دارد. ژن MLPH در موقعیت 2q37.3 قرارگرفته و پروتئین melanophilin (MLPH) را رمز می‌کند. کمپلکس سه‌گانه myosinVa-MLPH-Rab27A، ملانوزوم‌های بالغ را به راس دندریت مانند ملانوسیت‌ها، منتقل می‌کند. جهش‌های ژن Rab27A در جمعیت‌های زیادی ازجمله بیماران کشورهای ترکیه، ایران، آلمان، شمال آفریقا و برزیل شناسایی شده‌است. تشخیص این بیماری شامل تهیه بیوپسی (پوست، کبد و طحال)، آزمایش خون، تست‌های ژنتیکی (توالی یابی DNA) و آنالیز مو است. پیوند مغز استخوان تنها درمان موجود برای GS2 است.

مقدمه

نشانگان گریسلی (GS, MIM 214450)برای اولین بار در سال ۱۹۷۸ توسط گریسلی و همکارانش توصیف شد [۱]. GS یک بیماری ارثی اتوزوم مغلوب کمیاب است که با آلبینیسم ناقص شناخته می‌شود. این نشانگان بر اساس ژن‌های درگیر در بیماری و علائم فرد بیمار، به سه نوع GS1، GS2 وGS3 تقسیم می شود GS1 در اثر جهش در ژن MYO5A واقع در موقعیت کروموزومی 15q21 و رمزکننده پروتئین myosin Va (MYO5A) ایجاد می‌شود. در بیماران GS1 علاوه بر هایپوپیگمانتاسیون (آلبینیسم ناقص) اختلال در عملکرد اولیه سیستم عصبی مرکزی نیز دیده می‌شود. جهش در ژن Rab27A که در موقعیت کروموزومی 15q21 قرار گرفته، ایجاد کننده GS2 است. این ژن رمز کننده یک GTPase کوچک به نام Rab27A بوده که در نقل و انتقال وزیکول‌ها نقش‌دارد. در این بیماری هایپوپیگمانتاسیون همراه با نقص ایمنی و لنفوهیستیوسیتوز هموفاگوسیتیک (HLH) بوده و درگیری یا عدم درگیری سیستم عصبی نیز در موارد مختلف گزارش شده‌است. GS3 در اثر جهش در ژن MLPH ایجاد شده که در موقعیت کروموزومی 2q37.3 قرار دارد. در این بیماری، علائم فنوتیپی به هایپوپیگمانتاسیون محدود می‌گردد [۲]. در ارتباط با نحوه‌ی بروز هایپوپیگمانتاسیون به عنوان شاخص‌ترین نشانه‌ی این بیماری، نقص در انتقال ملانوزوم‌ها مطرح می‌شود. ملانوزوم‌ها، اندامک‌های مرتبط با لیزوزوم بوده که در ملانوسیت‌های پوست قرار گرفته و دارای قابلیت تولید و ذخیره‌ی رنگدانه‌ای به‌نام ملانین می‌باشند. ملانین یک سد محافظت‌کننده در برابر پرتو UV است. ملانوزوم‌ها، از قسمت مرکزی ملانوسیت‌ها به سمت ناحیه‌ی محیطی آنها انتقال داده می‌شوند. این مسیر شامل یک انتقال طولانی‌مدت بوده و به کمک میکروتوبول‌ها صورت می‌پذیرد. زمانی که ملانوزوم‌ها به ناحیه قشری سلول رسیدند، انتقال کوتاه مدت آنها انجام می‌شود. این مرحله‌ی انتقال به‌کمک یک شبکه اکتینی متصل به موتور پروتئین‌های MYO5A صورت می‌گیرد. MYO۵A نیز از طریق میانکنش با پروتئین‌های MLPH و Rab۲۷a با ملانوزوم‌ها مرتبط گردیده و نقش خود را ایفا می‌نماید. جهش در هریک از ژن‌های رمز کننده این سه پروتئین، منجر به آلبینیسم ناقص می‌شود [۳].

نشانگان بالینی گریسلی

ویژگی مشترک میان انواع این نشانگان، هایپوپیگمانتاسیون پوست و مو، حضور توده‌های بزرگ

رنگدانه در دسته‌های مو و انباشت ملانوسیت‌های بالغ درون ملانوزوم‌ها است. از طریق این ویژگی‌ها می‌توان هایپوپیگمانتاسیون ناشی از GS را از نشانگان‌هایی مانند چدیاک هیگاشی و هرمانسی پودلاک تشخیص داد [٤]. در GS1، اختلال شدید در عملکرد اولیه‌ی سیستم عصبی مرکزی از جمله تشنج، عقب ماندگی ذهنی و هایپوتونی، در مراحل اولیه زندگی دیده شده اما در آن‌ها اختلال در سیستم ایمنی مشاهده نمی‌گردد [٥]. در بیماران مبتلا به GS2 تظاهرات خونی و ایمنی از جمله آنمی، نوتروپنی و فقدان عملکرد سلول‌های کشنده طبیعی، نیز دیده می‌شود. به نظر می‌رسد فاز حاد بیماری در اثر یک آلودگی ویروسی و گاهی یک آلودگی باکتریایی به‌وجودآمده و شامل تب، زردی، بزرگی کبد و طحال، لنفادنوپاتی، پانسیتوپنیا و غیره است [٦]. GS3 فاقد اختلالات ایمنی یا عصبی بوده و درآن تنها آلبینیسم ناقص مشاهده می شود [٥].

اپیدمیولوژی

نشانگان گریسلی به عنوان یک بیماری نادر شناخته شده‌است، به گونه‌ای که تا ژانویه ۲۰۰۳ تنها ٦٠ مورد از این بیماری در سراسر دنیا گزارش گردیده و بیشتر این موارد نیز مربوط به جمعیت‌های مدیترانه و ترکیه می‌باشد. این نشانگان یک بیماری اتوزوم بوده و شیوع آن در بین زنان و مردان به یک اندازه است. کودکان دارای جهش در ژن MYO5A، علائم را زودتر از کودکان دارای جهش در ژن Rab27A نشان می‌دهند (www.emedicine.medscape.com). در میان جهش‌های ایجادکننده این بیماری، جهش‌های مربوط به Rab27A بیشترین فراوانی را به خود اختصاص داده که در جمعیت‌های متعددی از جمله بیماران کشورهای ترکیه، ایران، شمال آفریقا و برزیل دیده شده‌است [٢]. تا سال ١٣٨٧، ١١ مورد مبتلا به نشانگان گریسلی در ایران گزارش شده که از این میان ٦ مورد واجد جهش مشابهی در اگزون ٦ از ژن Rab27A بوده‌اند [٧].

مکانیسم مولکولی نشانگان گریسلی

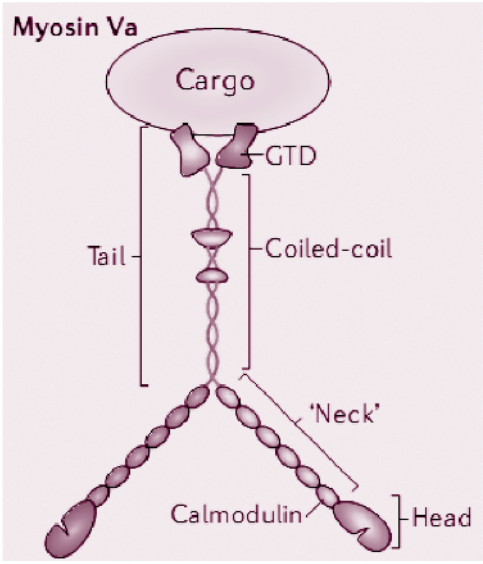
شناخت اساس مولکولی نشانگان گریسلی با مطالعه‌ی مدل‌های موش آغاز شد، به طوری‌که در طی سال‌های گذشته شماری از موش‌های جهش یافته در فنوتیپ رنگ پوست، شناسایی شدند. این موش‌ها دارای فنوتیپ‌های dilute، ashen و leaden بوده که مقادیر طبیعی رنگدانه ملانین را تولید می‌کنند، اما در انتقال ملانوزوم‌ها به سلول‌های مجاور ناکارآمد هستند. درنتیجه‌ی این نقص گرانول‌های ملانین در مو تجمع یافته و ملانوزوم‌ها در سلول‌های ملانوسیت پراکنده می‌شوند. هر سه لوکوس ژنی مرتبط با این فنوتیپ‌ها شناسایی و کلون گردیده و به‌ترتیب MOYO5A، Rab27A و MLPHنامیده شدند. مطالعات نشان می‌دهد، پروتئین‌های رمزشده توسط این سه ژن مسیرهای عملکردی یکسان و یا هم‌پوشانی دارند. در مراحل بعدی، موش‌های جهش یافته جهت مطالعات دقیق‌تر در رابطه با تحرک، انتقال و توزیع ملانوزوم‌ها به سلول‌های دیگر مورد استفاده قرارگرفتند. در ادامه به بررسی مکانیسم‌های مولکولی و ژن‌های مرتبط با نشانگان گریسلی پرداخته می‌شود [٣].

ژن‌های رمزکننده پروتئین‌های انتقال دهنده ملانوزوم MOYO٥A

Mercer و همکارانش، برای اولین بار در سال ١٩٩١ نشان دادند که لوکوس dilute موش (لوکوس MOY-O5A در انسان)، بازوی سنگین پروتئین MYO٥A را رمز می‌کند. نتایج این مطالعه نقش مهمی برای محصول این لوکوس ژنی در فرآیندهای سلولی ملانوسیت‌ها و نورون‌ها پیشنهاد می‌کند [٨]. در سال ١٩٩٧، Pastural و همکارانش نقشه ژنتیکی GS را که بر روی جایگاه کروموزومی 15q21 قرار گرفته، تعیین نمودند. آن‌ها نشان دادند، لوکوس بیماری گریسلی به همراه ژن MOYO5A انسانی بر روی جایگاه کروموزومی ١٥q٢١ قرار گرفته و جهش‌های این ژن در دو بیمار گریسلی مشاهده شد [٩]. بررسی جهش‌های ژن MOYO5A در انسان و موش، منجر به شناسایی این ژن به عنوان اولین ژن درگیر در GS شد [٣].

پروتئین‌های myosinV نقل و انتقالات پیوسته‌ی اندامک‌ها، محموله‌های غشایی، وزیکول‌های ترشحی، mRNA، لیپیدها و وزیکول‌های پروتئین‌ها را بر روی رشته‌های اکتین امکان‌پذیر می‌کنند. در موش دو کلاس و در انسان سه کلاس از پروتئین(Va,Vb,Vc) myosinV وجود دارد که مختص بافت بوده و هریک با وقایع نقل و انتقال غشایی خاصی مرتبط می‌باشند. پروتئین MYO5A در درجه اول در مغز و ملانوسیت‌ها بیان می‌شود [١٠]. به طورکلی میوزین‌ها از سه دمین تشکیل شده‌اند. اولین دمین، سر یا دمین موتور نام دارد که معمولا در انتهای آمینو قرار گرفته و به ATP و اکتین متصل می شود موتور دمین به طریقه مکانیکی به یک دمین ثانویه تحت عنوان گردن (با گستره آلفا هلیکال) اتصال یافته که این دمین

از تعداد متغیری موتیف IQ تشکیل شده و به زنجیره‌های سبک کالمودولین یا اعضای خانواده کالمودولین متصل می‌شود. دمین گردن (بازوی اهرم) با حرکت خود در پاسخ به تغییرات کنفورماسیون وابسته به ATP دمین موتور، نیروی شدیدی را ایجاد می‌کند. دمین دم بیشترین تنوعات وابسته به کلاس را دارد و دارای دمین coiled–coiled برای دایمریزاسیون بازوهای سنگین است. پروتئین MYO5A همچنین دارای دو دمین گلوبولار دمی (GTD) بوده که به محموله متصل می‌گردد [۱۱].GS1 در اثر جهش در این ژن ایجاد می‌شود [۳].



شکل ۱) ساختار پروتئین MYO۵A [۱۰].

MYO5A در انتقال وابسته به اکتین شبکه آندوپلاسمی صاف (sER) در برآمدگی دندریتیک نورون‌ها دخالت دارد. همچنین موتور پروتئین MYO5A هدف قرار دادن ذخایر کلسیمی حساس به اینوزیتول ۱,٤,٥ تری فسفات را در این برآمدگی‌های دندریتیک کنترل می‌کند. این پروتئین در نقل و انتقال mRNA نورون‌ها نیز دخالت دارد. فقدانsER از برآمدگی‌های سلول‌های پورکنژ در رت‌های واجد جهش در ژن MOYO5A منجر به اختلال ترشح کلسیم وابسته به اینوزیتول ۱,٤,٥ تری فسفات می شود با این وجود، اطلاعات زیادی درباره‌ی نقش MYO5A در عملکردهای مولکولی مغز در دسترس نیست [۳, ۱۲].

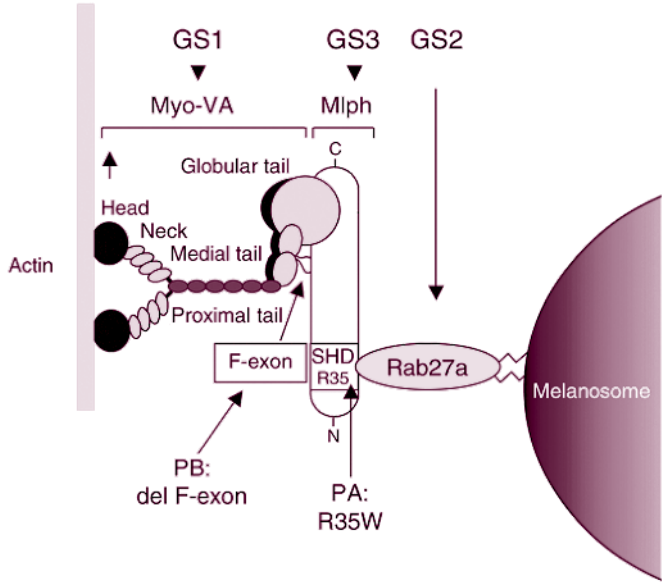
Rab27A

بسیاری از بیماران مبتلا به GS جهشی در ژن MYO5A نداشتند، همین امر باعث شناسایی دومین ژن درگیر در این بیماری شد. این ژن که در موقعیت کروموزومی 15q21 قرار گرفته Rab27A نام داشته و جهش در آن منجر به GS۲ می‌گردد [۱۳]. پروتئین‌های متصل شونده به GTP خانواده Rab، از اعضای سوپرفامیلی Ras هستند. این پروتئین‌ها در نقل و انتقال غشایی، هدف قرار دادن وزیکول‌ها و ادغام آن‌ها با غشا دخالت دارند. پروتئین‌های خانواده Rab بسیار متنوع بوده و انواع مختلفی از آن‌ها در سلول‌های یوکاریوتی وجود دارند که از این جمله می‌توان به Rab27A اشاره نمود [١٤].

لنفوسیت‌های T کشنده (CTLs) گرانول‌هایی حاوی آنزیم‌های پروتئولیتیکی ترشح کرده که در مقابل تومورها و عفونت‌های ویروسی از بدن دفاع می‌کنند. به دنبال شناسایی آنتی ژن‌ها،CTL ها گرانول‌های خود را در مسیر سلول‌های هدف پلاریزه نموده که در نهایت این گرانول‌ها به غشای سلولی (در محل سیناپس ایمونولوژیکی) می‌رسند. Rab27A برای اتصال انتهایی و اگزوسیتوز این گرانول‌ها ضروری است. در بیماران GS2 با نقص در عملکرد Rab27A، اگزوسیتوز گرانول لیتیک دچار نقص شده که منجر به فعال شدن غیرقابل کنترل ماکروفاژها و لنفوسیت‌های T و نفوذ آن‌ها به اندام‌های مختلف از جمله مغز می‌شود [۱۵]. بنابراین با توجه به نقش مهم این پروتئین در هومئوستازی سیستم ایمنی، اختلال ایمنی مشاهده شده در بیماران مبتلا به GS۲ قابل توجیه است. به‌علاوه مطالعات اخیر نشان می‌دهد که Rab27A در انتقال ملانوزوم‌های بالغ از طریق تشکیل یک کمپلکس سه‌گانه با MLPH و MYO5A دخالت دارد [۲].

MLPH و تشکیل کمپلکس سه گانه MYO5A – MLPH - Rab27A

Matesic و همکارانش، MLPH را به عنوان ژن جهش یافته در موش‌های leaden معرفی نموده و نشان دادند که محصول این ژن جزء ضروری ماشین نقل و انتقال ملانوزوم‌ها) کمپلکس MYO5A و Rab27A (است [١٦]. امروزه MLPH به عنوان سومین ژن درگیر در نشانگان گریسلی شناخته شده که نقص در آن منجربه GS3 می شود پروتئین MLPH، به طور مستقیم از طریق دمین SHD1 خود به پروتئین Rab27A متصل می شود به علاوه MYO5A از طریق میانکنش مستقیم بین دم گلوبولار و اگزون F خود با دو ناحیه واقع در دمین میانی MLPH،



شکل ۲) ساختار کمپلکس سه گانهMYO۵A – MLPH – Rab۲۷A در نقل و انتقال ملانوزوم‌ها. نقص درهر یک از این پروتئین‌ها منجر به نوع خاصی از GS می‌گردد [۱۷].

به کمپلکس پروتئینی Rab27A - MLPH متصل می‌شود [۳]. نقص در هر یک از این سه پروتئین منجر به اختلال در نقل و انتقال ملانوزوم‌ها و درنتیجه آلبینیسم ناقص شده که ویژگی مشترک انواع بیماری GS است [۱۷].

نشانگان گریسلی در ایران

اولین مورد این بیماری در ایران، در سال ۲۰۰۶ توسط محمدرضا اشرفی و همکارانش گزارش شد. بیمار یک پسر ۶ ساله مبتلا به GS2 بود که متاسفانه در اثر فاز حاد بیماری فوت شد [۱۸]. در سال ۲۰۰۷ مورد دیگری از این نشانگان توسط مهشید مهدی زاده و غلامرضا زمانی گزارش شد که مربوط به پسری ۱۰ ساله بود [۱۹]. سپیده شاه کرمی و همکارانش در سال ۲۰۰۸، پسری سه‌ساله مبتلا به GS2 را گزارش نمودند که در این بیمار جهش هموزیگوت c.514-518delCAAGC ، سبب ایجاد Gln172fsx1 شده بود. والدین وی برای این جهش هتروزیگوت بودند و متاسفانه بیمار قبل از دریافت پیوند مغز استخوان فوت شد. اغلب جهش‌های گزارش شده در ایران در اگزون ۶ ژن Rab27A می‌باشند [۷]. اخیرا» یک مورد از بیماری در مرکز ژنتیک پزشکی اصفهان مورد تشخیص قرار گرفت. تشخیص مولکولی بیماری وجود جهش در ژن Rab27a را به صورت هموزیگوت نشان داد. اکنون تشخیص قبل از تولد بیماری در خانواده در دست انجام است (مطالب منتشر نشده).

تشخیص و درمان نشانگان گریسلی

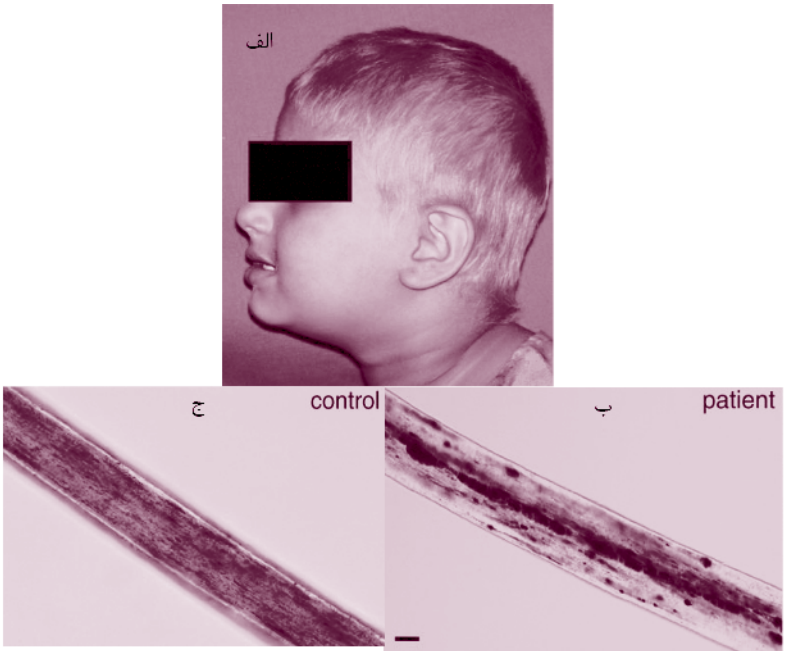
الف) تشخیص بالینی

یکی از راه های تشخیص بالینی نشانگان گریسلی، آنالیز مو با استفاده از میکروسکوپ نوری بوده که در بیماران مبتلا بهGS، موی خاکستری درخشان به همراه خوشه‌های بزرگ ملانین دیده می‌شود. در شکل ۳ تصویر میکروسکوپ نوری نمونه‌ای از موی فرد مبتلا به نشانگان گریسلی (ب) در مقایسه با فرد کنترل (ج) دیده می‌شود که حضور خوشه‌های بزرگی از رنگدانه‌های ملانین در ناحیه‌ی مرکزی مو، برخلاف توزیع یکنواخت رنگدانه در موی فرد کنترل، نمایانگر نشانگان گریسلی است [۲].

از دیگر راه‌های تشخیص این بیماری می‌توان به تهیه بیوپسی از پوست، کبد و طحال اشاره کرد. مطالعات تصویربرداری شامل(MRI)، آزمایش خون (جهت تشخیص حضور گرانول‌های بزرگ سیتوپلاسمی در لوکوسیت‌ها) و آنالیز ژنوم (جهت شناسایی ژن‌های درگیر) نیز می‌توانند در روند تشخیص بیماری مورد استفاده قرارگیرند (www.emedicine.medscape.com). پیوند مغز استخوان جهت درمان GS2 استفاده می شود در بیمارانی که دارای جهش در ژن Rab27A هستند، جهت جلوگیری از عفونت‌های ویروسی و باکتریایی، تجویز آنتی بیوتیک توصیه می‌شود. تاکنون درمان مشخصی برای GS1 ارائه نشده است [۲۰].

ب) تشخیص مولکولی

تاکنون جهش‌های بسیاری در ژن‌های کدکننده اجزای کمپلکس سه‌گانه MYO5A – MLPH – Rab27A شناسایی شده است. آنالیز مولکولی این جهش‌ها ابزاری قدرتمند جهت تشخیص نوع بیماری و بررسی اساس مولکولی آن است. بیشتر جهش‌هایی که در ژن MYO5A بیماران شناسایی شده، به صورت یک جهش بی‌معنی R779X یا یک درج bp47 بوده است. بیشتر جهش‌های مربوط به Rab27A ، جهش‌های هموزیگوت بی‌معنی و یا تغییرچارچوب بوده که منجر به ایجاد یک کدون خاتمه زودهنگام می شود همچنین تنها تعداد اندکی از جهش‌های بد معنی این ژن شناسایی شده که از جمله آن‌ها می‌توان به A87P، I44T، K134E و G43S اشاره نمود. جهش جانشینی هموزیگوت C۱۰۳T (واقع در اگزون ۱ ژن MLPH) در یک بیمار مبتلا به GS3 گزارش گردید[۳]. بنابراین با آگاهی از جهش‌های موجود در این ژن‌ها، طراحی پرایمرهای مناسب، به کارگیری انواع روش‌های PCR و همچنین توالی‌یابی ژنوم، می‌توان به تشخیص صحیح و دقیق نوع بیماری گریسلی کمک شایانی نمود.



شکل۳) الف) هایپوپیگمانتاسیون مو در یک فرد مبتلا به نشانگان گریسلی[۱۹].
ب) نمونه موی فرد مبتلا به نشانگان گریسلی . ج) نمونه موی فرد سالم [۲].

بحث و نتیجه‌گیری

امروزه با گسترش دانش مولکولی امکان تشخیص و در برخی موارد درمان بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی نادر فراهم آمده‌است. از جمله این بیماری‌ها می‌توان به نشانگان گریسلی اشاره کرد که بر اساس ژن درگیر به سه نوع تقسیم می شود جهش در ژن‌های MYO5A، Rab27A و MLPH به ترتیب عامل GS1، GS2 و GS3 بوده که بیشترین جهش‌ها مربوط به Rab27A است. آلبینیسم ناقص ویژگی مشترک انواع GS و تنها علامت GS3 است. این در حالی است که GS1 همراه با نقص در عملکرد سیستم عصبی و GS2 همراه با نقص در سیستم ایمنی بدن می‌باشد. تاکنون درمانی برای GS1 و GS3 ارائه نگردیده وپیوند مغز استخوان جهت درمان GS2 در نظر گرفته می‌شود. بنابراین تشخیص قبل از تولد این بیماری و تشخیص زود هنگام آن بعد از تولد، جهت پیوند مغز استخوان و جلوگیری از ورود بیمار به فاز حاد بیماری (در مورد GS2) بسیار حائز اهمیت است. آنالیز مو می تواند به عنوان اولین قدم در تشخیص سریع بیماری و آنالیز ژنوم در مراحل نهایی جهت تشخیص قطعی نوع بیماری مورد استفاده قرار گیرند. گسترش مطالعات ژنتیک مولکولی در راستای کشف سایر مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با این بیماری و معرفی بیومارکرهای تشخیصی کارآمدتر از اهمیت بسیار زیادی برخوردار است.

منابع

1. Griscelli, C., et al., A syndrome associating partial albinism and immunodeficiency. The American journal of medicine, 1978. 65(4): p. 691-702.
2. Vincent, L.M., et al., Novel 47.5-kb deletion in RAB27A results in severe Griscelli Syndrome Type 2. Molecular genetics and metabolism, 2010. 101(1): p. 62-65.
3. Van Gele, M., P. Dynoodt, and J. Lambert, Griscelli syndrome: a model system to study vesicular trafficking. Pigment cell & melanoma research, 2009. 22(3): p. 268-282.
4. Al-Idrissi, E., et al., Premature birth, respiratory distress, intracerebral hemorrhage, and silvery-gray hair: differential diagnosis of the 3 types of Griscelli syndrome. Journal of pediatric hematology/oncology, 2010. 32(6): p. 494-496.
5. Malhotra, A.K., et al., Griscelli syndrome. Journal of the American Academy of Dermatology, 2006. 55(2): p. 337-340.
6. de Saint-Basile, D.G., Griscelli syndrome. Update, 2001. 2003.
7. شاه کرمی و همکاران،. نشانگان گریسلی: گزارش یک مورد مبتلا به نوع 2 این نشانگان. ژنتیک در هزاره سوم، 1387. 6 (2): ص 1350-1352.
8. Mercer, J.A., et al., Novel myosin heavy chain encoded by murine dilute coat colour locus. Nature, 1991. 349(6311): p. 709-713.
9. Pastural, E., et al., Griscelli disease maps to chromosome 15q21 and is associated with mutations in the myosin-Va gene. Nature genetics, 1997. 16(3): p. 289-292.
10. Trybus, K.M., Myosin V from head to tail. Cellular and Molecular Life Sciences, 2008. 65(9): p. 1378-1389.
11. Hammer, J.A. and J.R. Sellers, Walking to work: roles for class V myosins as cargo trans-

برای دیدن ادامه منابع به وب سایت ماهنامه مراجعه کنید.