

مرگ سلولی

(آپوتوز)

مؤلفین:

میثم جوادى آقچه نيل
محمد عبدالهى تیمورلویى

زیر نظر:

دکتر همایون دولتخواه

سر شناسه : جوادى آقچه كهل، ميثم، ۱۳۷۱ -
 عنوان و نام پديدآور : مرگ سلولى (آپوپتوز)/مولفين ميثم جوادى آقچه كهل، محمد
 عبدالحى تيمورلويى : زير نظر همايون دولتخواه.
 مشخصات نشر : تبريز: اختر، ۱۳۹۷.
 مشخصات ظاهري : ۱۴۰ ص. : مصور.
 شابك : ۹۷۸-۶۰۰-۴۸۶-۱۳۱-۱ :
 وضع دهرست نويسى : فيبا
 يا. نت : كتابنامه.
 موضوع : آپوپتوزيس
 موضوع : Apoptosis
 شناسه افزود : عبدالحى تيمورلويى، محمد، ۱۳۷۲ -
 شناسه افزوده : مولف: نواه، همايون، ۱۳۴۵ -
 رده بندى كنكره : ۷ ۱۳ ۷۴۶۷۱/QH
 رده بندى ديويى : ۵۷ ۹۳۹ :
 شماره كتابشناسى ملي : ۵۱۴۷۱۰



نشر اختر

مرگ سلولى (آپوپتوز)

مؤلفين: ميثم جوادى آقچه كهل، محمد عبدالحى تيمورلويى

زير نظر: دكتور همايون دولتخواه

ناشر: نشر اختر

چاپ اول ۱۳۹۷ • ۱۴۰ صفحه • قطع رقى • ۱۰۰۰ جلد

شابك: ۹۷۸-۶۰۰-۴۸۶-۱۳۱-۱

تبريز- اول خيابان طالقانى، روبروى مصلى، نشر اختر

تلفن: ۰۹۱۴۱۱۶۶۸۹۷ و ۰۴۱-۳۵۵۵۳۹۳

قيمت: ۱۴۵۰۰ تومان

فهرست

۵	 مقدمه مولفین
۶	 مقدمه
۱۰	 کاسپازها و آپوپتوز
۱۱	 کاسپازها و جدا شدن کروماتین
۱۴	 اهمیت آپوپتوز در جانوران، گیاهان و میکروارگانیسمها
۱۸	 انواع کاسپازها
۲۰	 پیش کاسپازها
۲۰	 فعالسازی پیش کاسپازها
۲۱	 مسیر فعالسازی پیش کاسپاز واسه ۴ - پذیرنده مرگ
۲۴	 مسیر فعالسازی پیش کاسپاز واسه ۳ به پذیرنده‌های مرگ در کاسپاز ۲
۲۵	 مسیر فعالسازی پیش کاسپاز واسه ۱ - میتوکندریایی
۳۰	 زیر لایه‌های فرعی کاسپازها
۳۰	 کاسپازهای ۳، ۶، ۷
۳۲	 آنزیم‌های زیر لایه‌ها و اشکال فرعی دیگر کاسپازها
۳۴	 نقش‌های کاسپاز ۲
۳۸	 فاکتورهای تنظیم کننده پروتئاز خانواده کاسپاز
۳۹	 IAP
۴۰	 پروتئین‌های خانواده Bcl-2
۴۱	 کالپاین و یون کلسیم
۴۲	 گران B، سی آر ام A و P35
۴۴	 آبشار کاسپازی
۴۵	 اهمیت آپوپتوز بعنوان هدفی برای مبارزه با سرطان
۴۷	 چرخه سلولی

مرحله قابل مشاهده میکروسکوپی در فاز M	۴۹
تنظیم چرخه سلولی	۵۰
تنظیم Rb	۵۶
انتقال پیام فاکتور رشد	۵۹
آپتوز (مرگ برنامه ریزی شده سلول)	۶۸
مسیرهای اصلی	۷۰
مسیرهای میتوکاندریایی (مسیر داخلی)	۷۲
آپتوز القا شده توسط P53	۷۶
آپتوز توسط مسیرهای MAPK تنظیم می‌گردد	۸۰
سرطان	۸۳
ویروس‌های DNA دار انکوژنیک	۸۷
ویژگی‌های سلول‌های سرطانی	۸۸
جهش‌های متعدد برای شکل‌گیری یک سرطان لازمند	۹۸
نایکنواختی بیوشیمیایی و ژنتیکی سرطانی‌ها	۹۹
داروهای ضد سرطانی که به صورت ملکونی سرطان را هدف قرار می‌دهند	۱۰۰
عوامل جهش‌زا و پروموتورها سبب سرطان می‌شوند	۱۰۳
مطالعه بیوشیمیایی سرطان‌ها	۱۰۸
آپتوز در گیاهان	۱۱۱
خصوصیات اصلی آپتوز	۱۱۶
آپتوز در باکتری‌ها	۱۲۰
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	۱۲۶
القای آپتوز توسط <i>H. pylori</i>	۱۲۸
آپتوز <i>B. pertussis</i>	۱۳۰
مهار آپتوز در باکتری‌ها	۱۳۰



مقدمه مولفین

علم زیست شناسی بسیار وسیع و مولکولی علمی است که هر روز گستره بالایی را پیدا می کند و جاییت های خاص خود را دارد. این گستردگی باعث شده تا نکات مبهم زیادی در این علم وجود داشته باشد. یکی از این نکات مبهم، مبحث مرگ سلولی یا آپوپتوز می باشد. دست نوشته حاضر در جهت روشن شدن برخی از این نکات می باشد که با مقالات معتبر علمی جدید و دست نوشته های خود مولفین تالیف شده است. قطعاً این کتاب نکات ضعف زیادی دارد که از تمامی محققین و دانشجویان عزیز سواستمنایم که با یادآوری این نکات به قویتر شدن این کتاب در نسخه های بعدی آن کمک فراوانی خواهد کرد.

در آخر این دست نوشته را تقدیم می کنیم به تمامی دانشجویان مشتاقان و مشتاقان علم گروه علوم پایه پزشکی و زیست شناسی. باشد که مورد توجه همه این عزیزان باشد.

مولفین

بهار ۱۳۹۷

مقدمه

آپوپتوز نوعی مرگ برنامه ریزی شده سلول می باشد که در تنظیم رشد، نمو و پاسخ ایمنی و پاکسازی سلول های غیر طبیعی نقش بسیار مهمی را ایفا می کند (Lakshman M., et al, 2004). همچنین این فرایند یک راه مهم جهت حفظ تعداد سلول های پیکر جاندار برای ادامه حیات است و فعالسازی مکانیزم آن در کنترل روند سرطان ضروری می باشد (Chen RF, et al, 2004). درک مکانیسم آپوپتوز بسیار ضروری می باشد و به درک پاتوژنز شرایطی که در نتیجه اختلال در آپوپتوز ایجاد می شود و همچنین به توسعه استفاده از داروهایی که آن ها را مسیرهای آپوپتوزی را مورد هدف قرار می دهد، کمک بسیار شایانی را خواهد کرد (Ferreira et al, 2002). کاهش آپوپتوز و یا مقاومت به آن نقش بسیار مهمی در پیشرفت و گسترش سرطانها ایفا می کند (John, 2000) و سلولهای سرطانی از راههای مختلفی می توانند آپوپتوز را مهار یا کاهش دهند (Ferr et al, 1972). بطور کلی مکانیسمهایی که بواسطه آن سلولهای بدخیم از مرگ برنامه ریزی شده سلول فرار می کنند، شامل:

۱- برهم زدن تعادل پروتئین های پرو آپوپتوتیک و آنتی آپوپتوتیک

۲- کاهش عملکرد کاسپازها

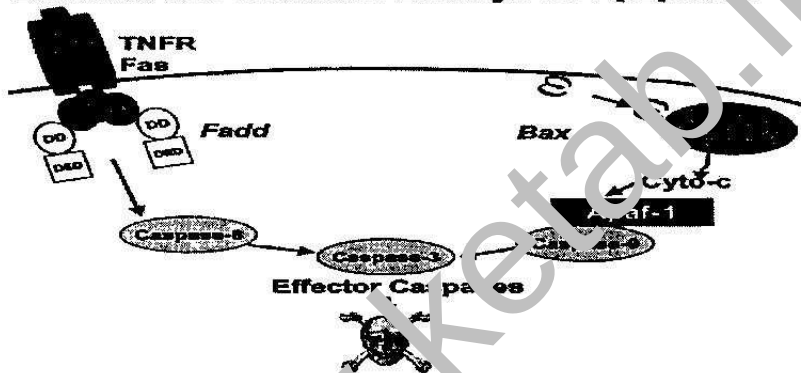
۳- ومختل شدن سیگنالهای رسپتور مرگ سلولی

القای آپوپتوز نیازمند همکاری مولکول های پیام رسانی، گیرنده ها و پروتئین های تنظیم کننده ژن می باشد. در میان این مولکول ها، سیستم آبشار

پیام رسانی کاسپاز (Caspase- Cascade Signaling) که توسط مولکول‌های گوناگونی مثل پروتئین‌های مهارکننده آپوپتوز (IAP)، خانواده پروتئینی Bcl-2 و Calpain تنظیم می‌شود، جهت انجام فرایند آپوپتوز حیاتی می‌باشد (Ting- Jun et al, 2005). کاسپازها در واقع پروتئاز سیستمین-آسپارات می‌باشند که فعال شدن آنها از مسیرهای زیادی امکانپذیر است (Thromberry et al, 1999) and Cryns et al, 1998. ولی ۲ مسیر با جزئیات بیشتری مورد بررسی قرار گرفته است. در اول از طریق گیرنده‌های Fas/TNF صورت می‌پذیرد که فعال شدن کاسپازها در طبق مکانیزم پیام رسانی انجام می‌دهد. به اینصورت که لیگاند مربوطه به گیرنده غشایی متصل شده و آپوپتوز فعال می‌شود. راه دوم فعالسازی آپوپتوز از طریق پروتئین‌های فعال کننده کاسپاز آزاد شده از میتوکندری به سیتوزول انجام می‌پذیرد. مسیر اول به مسیر خارجی یا مسیر وابسته به گیرنده‌های مرگ و مسیر دوم به مسیر داخلی معروف می‌باشد. مطالعات نشان داده اند که کاسپاز ۸ در مسیر خارجی و کاسپاز ۹ در مسیر داخلی به عنوان کاسپازهای محوری عمل می‌کنند (Launay et al, 2000). در مسیر خارجی آپوپتوز اتصال سیگنال‌های مرگ مثل FasL یا TNF به گیرنده‌های خود در سطح غشای سلول باعث فعال شدن گیرنده‌های موسوم به مرگ می‌شوند. Fas و TNF به ترتیب با اتصال به FADD (Fas-Associated Death Domain و TRADD (TNF Receptor Associated Death Domain باعث فعال شدن کاسپاز ۸ می‌شوند (Yuan et al, 2002). در مسیر داخلی نیز آزاد شدن سیتوکروم C از میتوکندری با اتصال به پروتئین Apaf-

1) Apoptotic Protease Activating Factor 1 باعث فعال شدن کاسپاز ۹ شده و در ادامه مسیر این دو کاسپاز روی کاسپاز ۳ اثر کرده و فرایند آپوپتوز تکمیل می‌شود (John 2000).

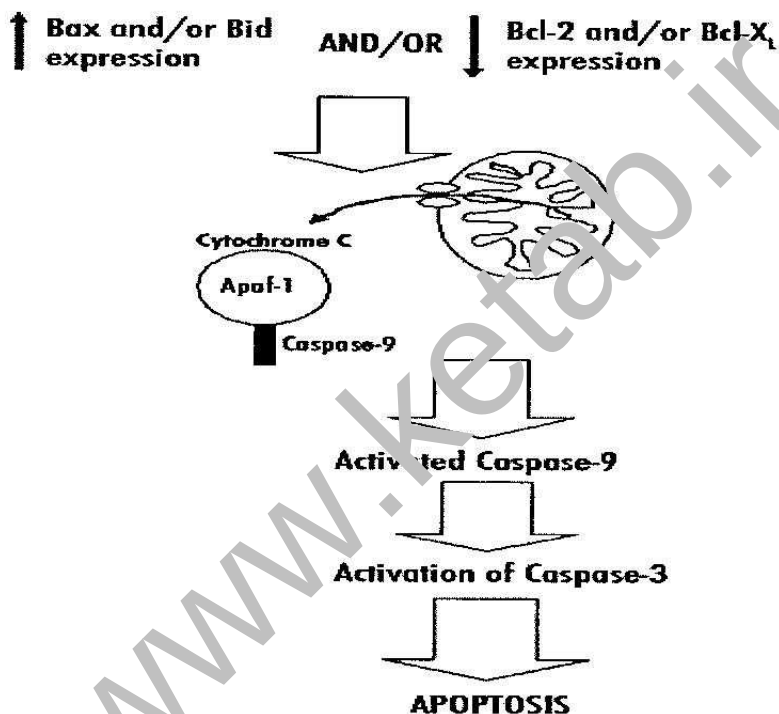
Extrinsic and Intrinsic Pathways for Apoptosis



Ting-Jun FAN, Li-Hui HAN, P. Shan CONG, Jin LIANG. Caspase Family Proteases and Apoptosis. (2005), 37(11): 719-727.

از طرفی مشخص شده است که پروتئین‌های خانواده Bcl-2 گروهی از پروتئین‌های تنظیمی در آپوپتوز می‌باشند و به ۲ گروه پروآپتوتیک و ضد آپوپتوزی تقسیم می‌شوند. پروتئین‌های Bcl-2 و Bcl-xL جز گروه ضد آپوپتوزی و پروتئین‌های Bad و Bax جز گروه پروآپتوتیک می‌باشند (Arnoul et al, 2003)، به گونه ای که افزایش پروتئین‌های Bcl-2 و Bcl-xL باعث بقای سلول و افزایش Bad و Bax باعث القای روند آپوپتوز از طریق ایجاد منفذ در غشای خارجی میتوکندری و آزادسازی فاکتورهای

فعال کننده آپوپتوز می‌شوند (Ting-Jun et al, 2005). نتیجه همچنانکه در دیاگرام زیر نشان داده شده است، فعالسازی موثر مرگ برنامه ریزی شده سلولی (آپوپتوز) خواهد بود.



Michael S Donaldson. Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti-cancer Diet. *Nutrition Journal*, (2004), 3(19): 1-21.