

۲۱۸۶۹۵۲

آپوتوزیس

دکتر لیلا جمالزاده

استاد مدعو دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران
بیمشیمیست و پژوهشگر

سرشناسه	: جمالزاده، لیلا. ۱۳۶۱
	Jamalzade, Leyla
عنوان و نام پدیدآور	: آپوتوزیس / لیلا جمالزاده.
مشخصات نشر	: تهران: اندیشه کهن، ۱۳۹۹.
مشخصات ظاهری	: ۲۰۸ ص.
شابک	: ۷-۱۳-۷۲۳۱-۶۲۲-۹۷۸
وضعیت فهرست‌نویسی	: فیبا
یادداشت	: کتابنامه: ص. ۲۰۵.
موضوع	: آپوتوزیس
موضوع	: Apoptosis
موضوع	: مرگ سلولی
موضوع	: Cell death
بندی کنگره	: QH۶۷۱
رده‌بندی دی‌یو	: ۵۷۱/۹۳۶
شماره کتابشناسی	: ۷۳۳۳۲۶۷

آپوتوزیس

مؤلف: دکتر لیلا جمالزاده

ناشر: اندیشه کهن

نوبت چاپ: نخست، خزان ۱۳۹۹

شمارگان: ۲۰۰

بها: ۳۰۰۰۰۰ ریال

شابک: ۷-۱۳-۷۲۳۱-۶۲۲-۹۷۸

فهرست

۹	 پیش گفتار
۱۱	 مقدمه
۱۹	 فصل اول: اهمیت بیولوژیکی آپوپتوز
۱۹	 مقدمه
۲۱	 تفاوت آپوپت و CD (مرگ برنامه ریزی شده سلولی)
۲۲	 آپوپتوز از دیدگاه تکاملی
۲۳	 آپوپتوز در فرایندهای مختلف بیولوژیکی
۲۴	 مثال هایی از آپوپتوز/CD
۲۵	 ۱- مکانیسم دفاعی باکتریایی ویروسی
۲۵	 ۲- اهمیت رشد و نمو
۲۷	 ۳- پاسخ به آسیب یا استرس
۲۸	 نتیجه گیری
۳۱	 فصل دوم: الفاکران آپوپتوز
۳۱	 مقدمه
۳۲	 الفاکران آپوپتوز
۳۲	 ۱- الفاکران فیزیولوژیک: سایتو کین ها، فاکتورهای رشد، هورمون ها، و آنتی گن ها
۳۳	 ۲- القای غیر فیزیولوژیک آپوپتوز
۳۴	 آسیب سلولی و ارزیابی آن
۳۶	 سنسورهای مولکولی آسیب DNA
۳۶	 ۱- ۱۵۳p
۳۶	 ۲- پلی (ADP- ریبوز) پلیمراز (PARP)
۳۶	 مولکول های پیام رسان درون سلولی در غیر در آپوپتوز
۳۷	 ۱- گیرنده های تیروزین کینازی
۳۷	 ۲- پروتئین کیناز C و کلسیم
۳۸	 ۳- سرامید
۳۸	 فرضیه میانهی مشترک
۴۰	 مکانیسم های القای آپوپتوز



- ۴۱..... مسیرهای القای آپوپتوز.....
- ۴۲..... ۱- مسیر داخلی (مسیر میتوکندریایی).....
- ۴۲..... ۲- مسیر خارجی (مسیر ریسپتور مرگ).....
- ۴۳..... ۳- مسیر آپوپتوزی درونی شبکه اندوپلاسمی.....
- ۴۴..... ۴- مسیر آپوپتوزی وابسته به اینترکین.....

فصل سوم: خانواده ریسپتور مرگ و مسیر خارجی..... ۴۵

- ۴۵..... مقدمه.....
- ۴۷..... خانواده ریسپتورهای مرگ.....
- ۵۰..... Fas (CD95/APO-1) و لیگاند FasL (CD95L).....
- ۵۰..... Fas (CD95/APO-1).....
- ۵۱..... لیگاند FasL (CD95L).....
- ۵۱..... پیام‌رسانی آپوپتوز وابسته به Fas.....
- ۵۳..... مهارکننده‌های آپوپتوز وابسته به Fas.....
- ۵۵..... راهکارهای مناسب جهت بررسی مهار آپوپتوز وابسته به ریسپتور مرگ.....
- ۵۵..... ۲- فاکتور نکروز کننده توموری القای (TNF) و ریسپتور آن (TNF-R).....
- ۵۵..... ریسپتور فاکتور نکروز کننده توموری (TNF-R).....
- ۵۶..... فاکتور نکروز کننده توموری القای (TNF-α).....
- ۵۷..... پیام‌رسانی آپوپتوز وابسته به TNF-R.....
- ۵۸..... ۳ و ۴- ریسپتورهای TRAIL و TRAIL.....
- ۵۸..... ریسپتورهای TRAIL.....
- ۶۱..... لیگاند TRAIL.....
- ۶۲..... ۵- ریسپتورهای مرگ ۳ (DR3/Apo3/TRAMP/WSI-I/LARD) و ۳ (APO-3L).....
- ۶۳..... ۶- ریسپتور مرگ ۶ (DR6).....
- ۶۳..... وقایع پیام‌رسانی مولکولی در مسیر خارجی آپوپتوز.....
- ۶۵..... نتیجه‌گیری.....

فصل چهارم: پروتئین‌های خانواده Bcl-2، تنظیم‌کننده‌های اصلی آپوپتوز..... ۶۷

- ۶۷..... مقدمه.....
- ۶۸..... حفاظت تکاملی پروتئین‌های خانواده Bcl-2.....
- ۷۰..... میانکشن‌های پروتئینی خانواده Bcl-2.....
- ۷۱..... اهمیت دوسین‌های Bcl-2 در میانکشن‌های پروتئینی خانواده Bcl-2.....



۷۲	برهم‌کنش بین پروتئین‌های خانواده Bel-2 و سایر پروتئین‌ها
۷۳	ساختار کریستالی و محلول پروتئین‌های خانواده Bel-2
۷۴	تنظیم از طریق پردازش متناوب
۷۵	تنظیم به واسطه تغییرات پس از ترجمه
۷۵	انواع تغییرات پس از ترجمه
۷۵	۱. تغییر کونفورماسیونی Bax
۷۶	۲. جایجایی Bid
۷۶	۳. فسفریلاسیون و فسفریلاسیون
۷۷	تغییرات پس از ترجمه، پروتئین‌های خانواده Bel-2 را غیرفعال می‌کند
۷۸	کنترل آپوپتوز توسط پروتئین‌های خانواده Bel-2: میتوکنندری به عنوان هدفی عمده
۷۸	فعال‌شدن Bax و یا Bak، چند دایمی توسط مولکول‌های BH3-only برای القای آپوپتوز میتوکندریایی
۸۰	نقش‌های فیزیولوژیک پروتئین‌های خانواده Bel-2 در رشد نمو و هموستاز
۸۱	نتیجه‌گیری
۸۳	فصل پنجم: مسیر میتوکندریایی آپوپتوز
۸۳	مقدمه
۸۳	میتوکنندری
۸۵	نقش میتوکنندری در آپوپتوز
۸۶	مسیرهای پیام‌رسانی آپوپتوز
۸۷	ارتباط مسیرهای درونی و خارجی آپوپتوز
۸۷	ساختار و پتانسیل تشکیل کانالی پروتئین‌های Bel-2
۸۸	فعال‌شدن پروتئین‌های چند دومینی پیش‌آپوپتوزی Bel-2
۹۰	ازادشدن پروتئین‌ها از فضای بین غشایی میتوکنندری
۹۲	منفذ انتقال نفوذپذیری (PTP)
۹۲	فعالیت‌های پروتئین‌های ازاد شده میتوکندریایی
۹۴	سیتوکروم C
۹۵	Smac/DIABLO
۹۶	11rA2/Omi
۹۷	اندوتوکلائاز G
۹۸	AIF
۹۸	اثرات اعمال شده بر روی تنفس میتوکنندری طی آپوپتوز
۹۸	نتیجه‌گیری



فصل ششم: کاسپازها: اجراگران آپوپتوز	۱۰۱
مقدمه	۱۰۱
کشف کاسپازها	۱۰۲
ساختار کاسپازها	۱۰۳
ساختار پروکاسپازها	۱۰۵
ساختار سه بعدی کاسپازهای بالغ	۱۰۶
فرسیده‌های مربوط به مکانیسم فعال شدن پروکاسپازها	۱۰۷
مقایسه ساختاری کاسپازها	۱۰۹
فعال شدن انتخابی کاسپازها	۱۱۴
۱ مسیر میتوکندریایی فعال شدن کاسپاز	۱۱۴
۲ فعال شدن کاسپازها توسط پروکاسپاز	۱۱۶
۳ فعال شدن کاسپازها توسط گرانزیم ۱	۱۱۷
سوپستراهای پروتئین کاسپازها	۱۱۸
ویژگی اختصاصی بودن سوپستراهای کاسپازها	۱۱۹
مهار کننددهای کاسپازی	۱۲۲
نتیجه‌گیری	۱۲۹
فصل هفتم: فعالیت کاتالیتیکی و سینتیکی کاسپازها	۱۳۱
مقدمه	۱۳۱
ساختار کاسپاز	۱۳۲
فعال شدن آپوپتوز	۱۳۳
تغییرات ساختاری طی فعال شدن کاسپاز اجراگر ۷	۱۳۴
تغییرات ساختاری طی فعال شدن کاسپاز آغازگر ۹	۱۳۴
۱ کاسپازهای اجراگر	۱۳۵
۲ کاسپازهای آغازگر	۱۳۸
۳ کاسپازهای تثبیتی	۱۴۰
مکانیسم کاتالیتیکی کاسپازها	۱۴۱
مراحل برش سوپسترا توسط کاسپازها	۱۴۱
مقایسه فعالیت کاتالیتیکی کاسپازها	۱۴۴
اختصاصی بودن سوپسترا	۱۴۵
۱- اختصاصی بودن در پاکت S ₁	۱۴۵
۲ اختصاصی بودن در پاکت S ₂	۱۴۶



۱۴۶	۳ اختصاصی بودن در پاکت S ₁
۱۴۷	۴- اختصاصی بودن در پاکت S ₁
۱۴۸	۵ پاکت S ₁ و کاسیاز ۲.....
۱۴۸	۶ اختصاصی بودن در پاکت S ₁ '.....
۱۵۰	نتیجه‌گیری.....

فصل هشتم: ویژگی‌های بیوشیمیایی و مورفولوژیکی آبیوتوز..... ۱۵۳

۱۵۳	مقدمه.....
۱۵۴	تفاوت‌های در خواص یکی و بیوشیمیایی تکروز و آبیوتوز.....
۱۵۷	۱- وقایع بیوشیمیایی آبیوتوز.....
۱۵۷	۱-۱- وقایع بیوشیمیایی آبیوتوز.....
۱۵۸	۱-۱-۱ نقش کاسیاز در واقع بیوشیمیایی آبیوتوز.....
۱۵۸	۱-۱-۱-۱ آهدها، پروتئین‌ها، لیپیدها.....
۱۶۱	۱-۱-۱-۲ نقش میتوکندری در واقع بیوشیمیایی آبیوتوز.....
۱۶۲	۲-۱- وقایع هسته‌ای آبیوتوز.....
۱۶۳	۱-۲-۱ نقش اندونوکلیازها در وقایع هسته‌ای آبیوتوز.....
۱۶۵	۳-۱- وقایع غشای سلولی آبیوتوز.....
۱۶۶	۱-۳-۱ نقش فسفاتیدیل سرین در وقایع غشای سلولی آبیوتوز.....
۱۶۶	۱-۳-۱-۱ نقش کاسیازها و آنزیم‌های غشایی در تبدیل فسفاتیدیل سرین به سطح غشایی.....
۱۶۸	۱-۳-۱-۲ نقش استرس اکسیداتیو و سیتوکروم C در تبدیل فسفاتیدیل سرین به سطح غشایی.....
۱۶۹	۱-۳-۱-۳ تشخیص تغییرات غشایی فسفاتیدیل سرین طی آبیوتوز با کمک آنکسین ۸۵.....
۱۷۱	۲- وقایع مورفولوژیک آبیوتوز.....
۱۷۲	۳- تشخیص سلول‌های آبیوتوزی توسط فاگوسیت‌ها.....
۱۷۴	۳-۱- تشخیص سلول‌های آبیوتوزی توسط فاگوسیت‌ها به واسطه در معرض قرار گرفتن فسفاتیدیل سرین.....
۱۷۵	نتیجه‌گیری.....

فصل نهم: آبیوتوز و سرطان..... ۱۷۷

۱۷۷	مقدمه.....
۱۷۹	بروتئین‌های تنظیم‌کننده آبیوتوز و نقش آن‌ها در سرطان و درمان آن.....
۱۷۹	۱- TRAIL.....
۱۸۱	۲- F2FL/RB.....
۱۸۳	۳- NF-κB.....

پیش‌گفتار

اگرچه رشد و نمو و بقای جانداران پرسلولی، نیازمند تکثیر و افزایش سلول‌های آن‌هاست، اما به‌نظر می‌رسد که هریک از سلول‌ها، برخی اوقات، با تصمیم آگاهانه به‌مرگ خود، رفتاری نوع‌دوستانه. بدین‌جانب جاندار به‌عنوان کل، بروز می‌دهند. زمانی که شرایط، به‌گونه‌ایست که حذف برخی سلول، موجب بقای جاندار می‌گردد، سلول، تصمیم به‌مرگ خود گرفته و بدیهای حفظ جاندار، خود را فنا می‌کند. جالب‌تر اینجاست که این سلول‌ها طوری خودکشی می‌کنند که باعث آسیب سلولی به‌مرگ و با آسیب جاندار نشوند. سلول در حال خودکشی، قطعه‌قطعه شده و به‌گونه‌ای تغییر می‌یابد که بتواند به‌راحتی توسط فاگوسیت‌ها (سلول‌های ذره‌خوار)، شناسایی شده و بدون خونریزی، التهاب و صدمات، سریعاً بلعیده و حذف شود. لذا، چنین مرگ برنامه‌ریزی شده‌ای که در واقع «خودکشی سلولی» محسوب می‌شود، نه تنها مضر نیست، بلکه از فرایندهای ضروری و حیاتی موجودات زنده می‌باشد.

اصطلاح «مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی» یا (CTD) در سال ۱۹۶۴ میلادی، به‌عنوان «فرایندی غیر تصادفی» شامل یک سری مراحل کنترل شده که موجب «خودکشی موضعی و مشخص سلول» می‌گردند، معرفی شد. سپس، در سال ۱۹۷۲ میلادی، اصطلاح «آپوپتوز» یا «آپوپتوزیس» (Apoptosis) برای اولین بار و با توصیف «فرایندهای رزفولریکی متوالی» که موجب «خودکشی سلولی کنترل‌شده» می‌گردند، مطرح گردید. «آپوپتوزیس» ریشه یونانی (ἀπόπτωσις) دارد و به‌معنی «Falling Off» یا «افتادن» برگ‌ها از درختان در پاییز و یا افتادن گلبرگ‌ها از گل‌ها می‌باشد. این تشبیه تأکید می‌کند که مرگ، بخش ضروری و جدایی‌ناپذیر از چرخه زندگی جانداران، نه تنها یوکاریوت‌های تک‌سلولی مانند مخمر، بلکه حتی پروکاریوت‌ها می‌باشد. آپوپتوز، در تمام جانداران پرسلولی از جمله حشرات، نماتودها، کبسه تنان، پستانداران و حتی گیاهان روی می‌دهد و در فرایندهای مختلف بیولوژیکی همچون رشد و نمو و حذف سلول‌های آسیب‌دیده و یا خطرناک نقش دارد. از آنجاکه نقش آپوپتوز بسیار متنوع است، لذا در صورت نقص آن، برخی بیماری‌ها ممکن است ایجاد شوند. انجام بیش



از اندازه و کنترل نشده آپوتوز، موجب بیماری‌هایی همچون نارسایی قلبی، دیابت، ایدز، هپاتیت و بیماری‌های نورودژنراتیو (تحلیل عصبی) می‌گردد، درحالی‌که عدم اجرای به‌هنگام آپوتوز، امکان بروز انواع سرطان را فراهم می‌کند. این درحالیست که بیماری سرطان، در حال حاضر، دومین علت مرگ انسان در سراسر جهان می‌باشد؛ لذا محققان همواره در پی یافتن راه‌های جدید برای درمان این بیماری مرکب‌ها و خطرناک می‌باشند. هرچه دانش ما درباره مرگ سلولی آپوتوزی افزایش می‌یابد، امکان یافتن راهکارهای درمانی جدید و موثر برای انواع سرطان و تومورهای بدخیم مقاوم، فراهم می‌گردد. از همین رو، پژوهشگران طی سال‌های گذشته، به‌شناسایی هر چه بیش‌تر مکانیسم‌های مولکولی مرگ سلولی و استفاده‌های درمانی از آن پرداخته‌اند. لذا در کتاب پیش رو، بر آن تادم تا پس از بررسی موضوعاتی همچون عوامل و چگونگی اختلال آپوتوز، اهمیت و نقش آپوتوز در فرایندهای مختلف بیولوژیکی و تغییرات بیوشیمیایی و مولکولی آپوتوز، به‌ساختن نظیر مسیرها و مکانیسم‌های مولکولی آپوتوز و نیز کاربرد آن در درمان بیماری‌های مرتبط با آپوتوز به‌ویژه سرطان پرداخته‌ام؛ امید است که مورد توجه و استفاده دانشوران و دانشجویان این زمینه قرار گیرد. لازم به‌ذکر است که عمده مطالب کتاب حاضر، برترجمه از کتب و منابع اصلی در زمینه آپوتوز بوده، درحالی‌که مطالب مربوط به راهکارهای نوین درمان بیماری‌های ناشی از اختلال آپوتوز همچون سرطان، از مقالات و رفرنس‌های جدید استخراج گردیده است.

در پایان، از عزیزان و بزرگواری که در نوشتن کتاب حاضر مرا یاری نمودند، از صمیم قلب سپاسگزاری می‌کنم. به‌ویژه، مراتب سپاس و قدردانی خود را نسبت به فرهیخته، مهربان و حامی همیشگی‌ام جناب استاد غلامحسین مراقبی ابراز می‌دارم.

نیز از اساتید عزیزم در دانشگاه گیلان، پروفیسور ریحانه سریر، دکتر پروین بابایی و به‌ویژه دکتر حسین غفوری، به‌خاطر تمامی پشتیبانی‌ها و مهربانی‌های‌شان بسیار ممنون و سپاسگزارم.

لیلا جمالزاده