

به نام خدا

چپرونو پاتی‌ها

بیماری‌های ناشی از چپرون‌های ملکولی معیوب

مؤلفین:

آبرتو. ج. ل. ماکاریو
ورالی کان وی دماکاریو
راند اسکوکایلو

مترجمین:

دکتر مهدیه نظری

استادیار بیوشیمی بالینی دانشگاه علوم پزشکی تهران

زهره جمالی

کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی

انتشارات همداد

سرشناسه: ماکاریو، آلبرتو ج. ال.

Macario, Alberto J. L.

عنوان و نام پدیدآور: چپرئوپاتی‌ها: بیماری‌های ناشی از چپرئون‌های مولکولی معیوب / مؤلفین: آلبرتو ج. ل. ماکاریو، اورلی کان وی دماکاریو، فرانسیسکو کاپلو؛ مترجمین: مهدیه نظری، زهره جمالی

مشخصات نشر: تهران: همداد، ۱۳۹۵

مشخصات ظاهری: ۱۲۲ ص: مصور (رنگی)، جدول، نمودار (رنگی)

شابک: ۳-۰۸-۷۹۷۲-۶۰۰-۹۷۸

وضعیت فهرست‌نویسی: فیا

یادداشت: عنوان اصلی:

The Chaperonopathies: diseases with defective molecular chaperones... 2013

موضوع: چپرئون‌های مولکولی

موضوع: بیماری‌شناس

موضوع: میکروب‌شناسی پزشکی

موضوع: پروتئین - نا خوردن

شناسه افزوده: کانوی د ماکاریو، اورلی

شناسه افزوده: Conway de Macario, Everly

شناسه افزوده: کاپلو، فرانسیسکو

شناسه افزوده: Cappello, Francesco

شناسه افزوده: نظری، مهدیه، ۳۶ - مترجم

شناسه افزوده: جمالی، زهره، ۱۳۵ - اردیبهشت - مترجم

رده‌بندی کنگره: ۱۳۹۵ ج ۱۲ / Q۱

رده‌بندی دیویی: ۵۷۲/۶۳۳

شماره کتابشناسی ملی: ۹۰۵۲۶

انتشارات همداد

نام کتاب: چپرئوپاتی‌ها

بیماری‌های ناشی از چپرئون‌های مولکولی معیوب

مؤلفین: آلبرتو ج. ل. ماکاریو - اورلی کان وی دماکاریو - فرانسیسکو کاپلو

مترجمین: دکتر مهدیه نظری - زهره جمالی

ویراستار: دکتر مهدیه نظری

نویت چاپ: اول / ۱۳۹۵

شابک: ۳-۰۸-۷۹۷۲-۶۰۰-۹۷۸

شمارگان: ۲۰۰ نسخه

قیمت: ۱۰۰۰۰ تومان

نشانی انتشارات: تهران - بزرگراه ارتش - خیابان نخل - رویروی دانشگاه پیام نور

پلاک ۱۳ - واحد ۷ و ۸ - تلفن: ۲۲۴۵۸۸۸۲

نشانی پست الکترونیک: hamdad_P@yahoo.com

کلیه حقوق مادی و معنوی این اثر برای مترجمین محفوظ است.

به نام خدا

کاملاً روشن است که حفظ هومئوستاز پروتئین‌ها یا پروتئوستاز برای عملکرد طبیعی سلول‌ها لازم می‌باشد. شبکه پروتئوستاز که تولید، تاخوردن، انتقال و تجزیه پروتئین‌ها را کنترل می‌کند از اجزاء مختلفی تشکیل شده که در میان آنها می‌توان به چپرون‌ها اشاره کرد. چپرون‌ها یا نگاهبانان مولکولی، نقش حیاتی در تاخوردن پروتئین‌ها و تجزیه پروتئین‌های بد تاخورده ایفا می‌کنند. لذا، اختلال در عملکرد آنها منجر به تجمع پروتئین‌های بد تاخورده و در نتیجه آسیب سلولی می‌شود. امروزه بیماریهای نورودژنراتیوی را می‌شناسیم که نقص عملکرد چپرون‌ها علت اصلی ایجاد آنها می‌باشد. اما بایستی به این مساله هم توجه کنیم که تجمع پروتئین‌های بد تاخورده ناشی از چپرون‌های معیوب که می‌تواند ارثی یا اکتسابی باشد در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌های عصبی و افزایش، همچون انواعی از نارسایی‌های قلبی، دیستروفی‌های عضلانی، بیماری‌های استخوانی، آب مروارید نقش دارد. لذا، مطالعه چپرون‌ها در بیماری‌های مختلف می‌تواند به مجموعه دانسته‌های مرتبط با نقش اختلالی چپرون‌ها در ایجاد برخی از بیماری‌ها بیانجامد. بدیهی است گسترش این دانش می‌تواند به اطلاع پزشکان در تشخیص چپرون‌ها و در نتیجه، تشخیص بهتر پزشکان و در نهایت، یافتن راهکارها در درمان چپرون‌درمانی منجر شود.

به لحاظ اهمیت چپرون‌ها در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها برآن شدیم تا کتاب "چپرونوپاتی‌ها، بیماری‌های ناشی از چپرون‌های مولکولی معیوب" را ترجمه کنیم. این کتاب، نگاشته سه پزشک و محقق از دانشگاه‌های مریلند آمریکا و پالرمو ایتالیا می‌باشد که سبب تحقیقات خود و سایر محققان در زمینه چپرون‌ها و بیماری‌های مرتبط با آنها را به جامعه پزشکی ارائه کرده‌اند. مطالب کتاب در نه فصل گردآوری شده و در پایان هر فصل، منابع جامعی جهت مطالعه بیشتر علاءمندان معرفی گردیده که از ویژگی‌های منحصر به فرد این کتاب می‌باشد. ارائه مختصر مطالب و انتقال اطلاعات فوری و جدید از طریق جداول متعدد، از دیگر ویژگی‌های بارز این کتاب است که بواسطه آن، محققان از صرف وقت زیاد جهت جستجوی منابع بی‌نیاز می‌شوند. این کتاب از طرف مترجمان به کلیه پزشکان، محققان و دانشجویان علوم پزشکی تقدیم می‌شود. امید است که مطالعه این کتاب به درک بهتر نقش چپرون‌ها در پاتوژنز بیماری‌ها و به ارائه طرح‌های تحقیقاتی بیشتر در این زمینه کمک نماید.

دکتر مهدیه نظری

استادیار بیوشیمی بالینی

دانشگاه علوم پزشکی کرمان

این کتاب در مورد شماری از حالات پاتولوژیکی، چیرنوپاتی‌ها، است که احتمالاً از گذشته‌های بسیار دور وجود داشته و سالها مورد مطالعه قرار گرفته‌اند اما اخیراً در یک دسته از بیماری‌های مرتبط قرار داده شده‌اند.

هدف کتاب فراهم نمودن مقدمه‌ای در مورد چیرنوپاتی‌ها برای محققان و نیز متخصصان پزشکی بالینی و پاتولوژی است. این کتاب به عنوان یک راهنما برای تحقیقات بعدی طراحی شده است. از این منظر، کتاب راهی برای جستجو باز می‌کند. کتاب حاضر، اطلاعات اساسی از جمله منابعی جهت یادگیری چیرنوپاتی‌ها از مثال‌هایی که در ابتدا شرح داده شده در اختیار قرار می‌دهد تا بتوان طرح‌های تحقیقاتی طراحی ارائه کرد.

موضوع مطالعه عبارت از - رن‌ها که نقش چیرونی آنها ثابت شده و سایر ملکولهای مرتبط با آنها از نظر تکاملی و یا عملکردی است. تمرکز مطالعه بر حالاتی است که در عملکرد چیرون اختلال ایجاد شده و با آسیب‌هایی همراه است. از این جهت باید به این نکته توجه داشت که چیرون‌ها دارای اعمال اختصاصی چیرونینگ در ارتباط با هومو، ناز پروتئین (یعنی کمک به تاخوردن پروتئین، محافظت از تجمع، ناشدگی مجدد، جابجایی، تجزیه، ازبلا، جمع‌ات پروتئینی و خودخواری انتخابی) و در بسیاری موارد اعمال دیگری که کمابیش با این اعمال خاص نامرتبط است می‌باشند. برای مثال Hsp60 در تاخوردن پروتئین درون میتوکندری مشارکت می‌کند، بجز آن دارای وظایف متفاوت دیگری چون برهم کنش با اجزای سیستم ایمنی است که منجر به التهاب و رگین می‌شود. کتاب حاضر شامل نمونه‌هایی از چیرنوپاتی‌هاست که در آنها وظایف خاص چیرونینگ مختل می‌شود. همین‌طور شامل مثال‌هایی از حالاتی است که نقش‌های غیرمتداول چیرونها تحت تاثیر قرار می‌گیرد. بنابراین تمرکز کتاب بر ملکول‌های چیرون است که در صورت غیرطبیعی بودن می‌تواند باعث چیرنوپاتی‌ها، همراه با علائمی در هوموستاز پروتئین و یا فراتر از آن گردد.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	دیدگاه کلی و طرح کتاب
۱-۱-Hsp	۱-۱-۱ و چپرون‌های ملکولی
۲-۱	۲-۱-۱ آسیب‌شناسی چپرون‌های ملکولی
۳-۱	۳-۱-۱ چشم‌انداز
۴-۱	۴-۱-۱ نظر اجمالی بالینی و پاتولوژیکی
۵-۱	۵-۱-۱ تشخیص
۶-۱	۶-۱-۱ چپرون‌ها به عنوان به مارکرهای بالینی مفید
۷-۱	۷-۱-۱ تشخیص و مطالعه چپرونوپاتی‌ها: چه باید انجام داد؟
۸-۱	۸-۱-۱ چپرون درمانی
۹-۱	۹-۱-۱ یادداشتی بر کتابنامه
۱۰-۱	۱۰-۱-۱ آینده نزدیک و دور
۱۲	برای مطالعه بیشتر
۱۷	چپرون‌ها: ویژگی‌ها و طبقه‌بندی‌های موم
۱۷-۱	۱-۲ طبقه‌بندی چپرون‌ها
۲-۲	۲-۲-۱ چپرون‌ها می‌توانند کمپلکس‌های عملکردی تشکیل دهند که عنوان ماشین‌های چندملکولی عمل می‌کنند
۲۲-۲	۳-۲ توزیع چپرون‌ها
۲۳-۲	۴-۲-۱ چه تعداد چپرون در گونه انسان وجود دارد؟
۲۴-۲	۱۰۴-۲-۱ چپرون‌های انسان با اندازه‌ی کوچک (۳۴ kDa یا کمتر)
۲۴-۲	۲-۴-۲-۱ ژن‌ها و پروتئین‌های Hsp60-CCT انسان
۲۵-۲	۳-۴-۲-۱ ژن‌ها و پروتئین‌های Hsp70 انسان
۲۷-۲	۴-۴-۲-۱ ژن‌ها و پروتئین‌های Hsp90
۳۰-۲	۵-۲ سیستم چپرونینگ
۳۳	برای مطالعه بیشتر
۳۷	چپرونوپاتی‌ها، طبقه‌بندی، مکانیسم‌ها، ویژگی‌های ساختاری
۳۷-۱	۱-۳-۱ طبقه‌بندی چپرونوپاتی‌ها

۴۱ ۳-۲- چبرونوپاتی های اولیه

۴۲ ۳-۳- ویژگی های ساختاری چبرونوپاتی های ژنتیکی

۴۳ برای مطالعه بیشتر

۴۵ چبرونوپاتی های ارثی و ساختاری: جهش

۴۷ ۴-۱- چبرونوپاتی های حاصل از جهش در چبرون های با اندازه کوچک

۵۰ ۴-۲- چبرونوپاتی های حاصل از جهش در ژنهای چبرونین

۵۰ ۴-۳- چبرونوپاتی های مربوط به جهش ژنهای متعلق به Hsp40, Hsp70 و گروههای فوق سنگین

۵۴ ۴-۳-۱- ماکس و ساکسینوپاتی ها

۵۵ ۴-۳-۲- بیماری های مربوط به جهش در ژنهای کدکننده چبرونوپاتی های اختصاصی

۵۶ برای مطالعه بیشتر

۶۷ سایر چبرونوپاتی های ژنتیکی

۶۷ ۵-۱- چبرونوپاتی های حاصل از بدتنظیمی ژن

۷۰ ۵-۲- پلی مورفیسمهای ژن چبرون انسان

۷۰ ۵-۳- چبرونوپاتی های حاصل از جهشهای بیسترا که با بهم کنش سوبسترا- چبرون تداخل دارد

۷۰ برای مطالعه بیشتر

۷۵ چبرونوپاتی های اکتسابی

۷۵ ۶-۱- چبرونوپاتی های پیری

۷۶ ۶-۲- چبرونوپاتی های اکتسابی همراه با پیری: مکانیسم محتاط نوریک

۷۷ برای مطالعه بیشتر

۷۹ سایر انواع چبرونوپاتی ها

۸۰ ۷-۱- پیامدهای یک چبرون که در مکان و زمان مناسب حضور ندارد

۸۰ ۷-۲- ناهنجاری های کمی و چبرونوپاتی های حاصل از خطا یا همکاری در ایجاد بیماری

۸۳ ۷-۳- مشارکت چبرونها در خودایمی و التهاب

۸۳ ۷-۳-۱- نقش های غیر از چبرونینگ چبرونها: برهم کنش با سیستم ایمنی

۸۸ ۷-۳-۲- چبرونوپاتی های حاصل از خطا: چبرونها به عنوان اتوآنتی ژنها

۹۰ ۷-۳-۳- دلایل احتمالی برای این که چرا چبرونها اتوآنتی ژن و در نتیجه عوامل پاتوژنیک می شوند

۹۰ ۷-۳-۳-۱- چبرون های باکتریایی آنتی بادی هایی را فرا می خوانند که با همناهای انسانی واکنش متقاطع

۹۰ می دهند

- ۷-۳-۲- چپرون‌های باکتریایی آنتی‌بادی‌هایی را فرا می‌خوانند که غیر از چپرون‌ها، با مولکول‌های انسانی هم‌واکنش متقاطع می‌دهند و ممکن است سبب خودایمنی شوند. ۹۰
- ۷-۴- چپرون‌ها و التهاب ۹۲
- ۷-۴-۱- بیماری انسداد ریوی مزمن ۹۳
- ۷-۴-۲- بیماری التهاب روده: کولیت اولسراتیو ۹۵
- برای مطالعه بیشتر ۹۸
- تأثیر چپرون‌پاتی‌ها در هومئوستاز پروتئین و فراتر از آن ۱۱۱
- برای مطالعه بیشتر ۱۱۳
- چپرون‌های خادس سلولی ۱۱۵
- ۹-۱- چشم‌انداز ۱۲۱
- برای مطالعه بیشتر ۱۲۲

تجمع^۱ پروتئین‌های بد تاخورد^۲ بیشتر برای افراد مطلع از نقش تجمعات پروتئینی در پاتوفیزیولوژی اختلالات نورودژنراتیو^۳ (مانند بیماری آلزایمر) شناخته شده است. پاتوفیزیولوژی این حالات پیچیده است چون انباشت تجمعات پروتئینی نه تنها به توانایی سلول در پیشگیری از بد تاخوردگی، بلکه به توانایی آن در تجزیه این پروتئین‌ها توسط سیستم یوبی کوئیتین-پروتازوم و با دستگاه خودخواری وابسته است. چپرون‌ها (پروتئین‌های شوک حرارتی نیز خوانده می‌شوند) گرچه همه این چپرون‌ها نیستند و برعکس همه چپرون‌ها پروتئین شوک حرارتی نمی‌باشند) نقشی حیاتی نه تنها در تاخوردگی پروتئین بلکه در تجزیه و برداشت پروتئین‌های بد تاخورد^۴ از طریق خودخواری ایفا می‌کنند. زمانی که فعالیت چپرون مختل می‌گردد، تجمعات پروتئینی یا هر یک از واسطه‌های پروتئین قبل از تشکیل تجمعات، مانند مرگ سلولی-فرآیندی تحت عنوان پروتئوتوکسیسیته^۵ - را القا نمایند. این مکانیسم، علت پاتوفیزیولوژی بیماری‌های نورودژنراتیو است. بر اساس مطالعات متمرکز بر روشن ساختن نقش پروتئوتوکسیسیته در بیماری‌های نورودژنراتیو، مشخص شده که افزایش بیان پروتئین شوک حرارتی می‌تواند عمل ساختن برگ را در مدل‌های پر کلینیکال بهبود بخشد. افزایش بیان پروتئین شوک حرارتی بطریق تجربی دارای اثرات جانبی سودمند در افزایش حلالیت تجمعات پروتئین بد تاخورد^۶ و بهبود تجزیه آنها می‌باشد. این کشف مهم است چون امروزه درمان‌هایی موجود است که پروتئین‌های شوک حرارتی را القا می‌نماید از جمله، درشر و داروهای اختصاصی مصوب FDA که قادرند مقدار پلی پپتیدهای بد تاخورد^۷ را کاهش داده و به سرعت پاتولوژیکی را تضعیف نمایند. از نظر تجربی، این درمان‌ها در سناریوهای بالینی که در آنها گزینه‌های کمی در دسترس است، کاملاً موفقیت‌آمیز بوده‌اند.

اهمیت چپرون‌ها با بیماری‌های کاملاً شناخته شده نورودژنراتیو شامل آلزایمر، پارکینسون، هانتینگتون و بیماری پرین بایان نمی‌یابد. چپرون‌ها نقشی مهم در تعدادی از بیماری‌های بسیار رایج و روبه افزایش از جمله فیروز کیستیک و نارسایی قلبی ایفا می‌کنند. برای مثال، شایع‌ترین موتاسیون در ایجاد فیروز کیستیک، یک پروتئین بد تاخورد^۸ را کد می‌کند که ترجیحاً توسط سیستم یوبی کوئیتین-

1. Aggregation
2. Misfolded
3. Neurodegenerative
4. Proteotoxicity

پروتئازوم تجزیه شده و سبب فقدان این پروتئین بر سطح سلول می شود. ترکیبات ملکولی کوچکی که این پروتئین CFTR مونانت بد تاخورد را اصلاح می کنند برای جلوگیری از تجزیه آن ساخته شده اند که در مطالعات بالینی مقدماتی و پر کلینیکال امیدوار کننده بوده اند. فهرست بیماری های دارای پروتئین های بد تاخورد و پروتئوتوکسیستی همراه با آن که زمینه ساز باتوئز آنها می باشند رو به افزایش است. نه تنها پروتئین های بد تاخورد در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی شناسایی شده بلکه ثابت شده که بیان اولیگومر های بد تاخورد قلبی به تنهایی نیز می تواند مسئول نارسایی قلبی مشاهده شده باشد. پیش بینی می شود درمان هایی که بتوانند از بد تاخوردن پروتئین در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی جلوگیری کنند مثل کمک به افزایش بیان چپرون ها، ممکن است بتواند راهکار درمانی برای این بیماری که شایع ترین علت مرگ در ایالات متحده است ارائه دهد. دانش ما درباره کنترل کیفی پروتئین و نقش چپرون های ماکولی در پاتوفیزیولوژی بسیاری از بیماری های انسان چنانچه در این کتاب بحث شده بسیار ابتدایی است و بیانگر موضوعی مشترک است که در صورت پیشرفت در یک فیلد، قابل اطلاق به سایر فیلدها می باشد. با رک پاتوفیزیولوژی مشترک بیماری های مرتبط با چپرون ها، امکان مطالعه همزمان شرایط مشابه به نورس شمتاتیک فراهم می شود که برای اولین بار در چارچوبی با رابطه منطقی صورت می گیرد. موضوع ارائه شد در این کتاب باز نمودی از دانش بنیادی هم برای پزشکان و هم محققان حرفه پزشکی و علوم بالینی در کارش برای توسعه درمان های نوین، موارد تشخیصی و تشخیص های افتراقی مناسب برای بیماری های انسانی حاصل از چپرون های غیر طبیعی (یعنی چپرونوباتی ها) می باشد. امید است از طریق تشریح این بیماری ها، تمرکز گروه قابل توجه از حالات مهم پاتولوژیکی که بسیاری از آنها وخیم و شایع اند، افراد بیشتری در جای پزشکی از اهمیت موضوع مطلع شده و آن را بیش از امروز مورد توجه قرار دهند.

نوامبر ۲۰۱۲

مونت س. ویلیس

دانشگاه شمال کالیفرنیا در Chapel Hill, NC، آمریکا