

به نام آن که جان را فکرت آموخت

چراغ دل به نور جان بر افروخت

آپوپتوز و اتوفاز

تدوین و گردآوری:

دکتر کامران منصوری، دکتر رضا یار، بهاره کاردیده

(دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، مرکز تحقیقات سلول، پژوهش پزشکی)

دکتر سحر شجاعی

(مرکز سلول درمانی بیمارستان گاندی تهران)

۱۸۲۹۷۶

عنوان و نام پدیدآور	: آپوپتوز و اتوفاژی / تدوین و گردآوری کامران منصوری... [و دیگران].
مشخصات نشر	: تهران: یاررس: انتشارات سبحان، ۱۳۹۶.
مشخصات ظاهری	: ۱۴۴ ص: مصور، جدول، نمودار.
شابک	: 978-600-8501-14-5
وضعیت فهرست‌نویسی	: فیبا
یادداشت	: تدوین و گردآوری کامران منصوری، رضا یارانی، بهاره کاردیده، سحر شجاعی.
موضوع	: مرگ سلولی Cell death
موضوع	: آپوپتوز Apoptosis
شناسه افزوده	: منصوری، کامران، ۱۳۵۴ - گردآورنده
رده‌بندی کنگره	: QH۶۷۱/۲ ۱۳۹۶
رده‌بندی دیویی	: ۵۷۱/۹۳۶
شماره کتابشناسی ملی	: ۴۸۴۱۰۳۸

آپوپتوز و اتوفاژی

منصوری، یارانی، کاردیده، شجاعی
انتشارات یاررس (با همکاری انتشارات آثار سبحان)

محمد ایمانی (@imanibook)

اول / ۱۳۹۶

۲۰۰ نسخه

سبحان

۱۰۲۰۰ تومان

۹۷۸-۶۰۰-۸۵۰۱-۱۴-۵

نام کتاب :

تدوین و گردآوری:

ناشر:

صفحه آرایشی طرح جلد:

نوبت و سال چاپ :

تیراژ:

چاپ:

قیمت:

شابک:

www.asaresobhan.com

mail:Info@asaresobhan.com

asaresobhan2015@gmail.com

@asaresobhan

asaresobhan

مرکز پخش: انتشارات آثار سبحان و یاررس

تهران: میدان انقلاب، خیابان انقلاب، نرسیده به خیابان ۱۲ فروردین ساختمان
ولی عصر (عج) پلاک ۱۳۱۴، طبقه دوم

تلفن: ۶۹۷۱۱۱۲ - ۶۹۷۱۱۴۰

بایید به حقوق دیگران احترام بگذاریم

دوست عزیز، این کتاب حاصل دسترنج چندین ساله مؤلف، مترجم و ناشر آن است. تکتیر و فروش آن هر شکلی بدون اجازه از پدیدآورنده کاری غیراخلاقی، غیرقانونی و غیرشرعی و کسب درآمد از دسترنج دیگران است، نتیجه این عمل نادرست، موجب رواج بی‌اعتمادی در جامعه و بروز بی‌آمدهای ناگوار در زندگی و محیطی ناسالم برای خود و فرزندانمان می‌گردد.

انجمن فرهنگی ناشران کتاب دانشگاهی

فروشگاه

تهران: میدان انقلاب، خیابان انقلاب، روبروی دبیرخانه دانشگاه تهران، پاساژ
کتابسرای اندیشه، کتابفروشی آثار سبحان

تلفن: ۶۶۴۱۸۱۹۲

تمامی حقوق مادی و معنوی این اثر برای ناشر محفوظ می‌باشد.

فهرست مطالب

۱۰	پیشگفتار نویسندگان
۱۲	فصل ۱: اصول و مبانی آپوپتوز
۱۳	انواع مرگ سلولی
۱۳	Autophagy
۱۳	Mitotic Catastrophe
۱۳	Excitotoxicity
۱۳	Cornification
۱۴	Wallerian Degeneration
۱۴	Anoikis
۱۶	Necrosis
۱۸	مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده (PCD)
۱۸	علل آپوپتوز
۱۹	عوامل پاتولوژیک
۲۰	مورفولوژی آپوپتوز
۲۰	تفاوت آپوپتوز و نکروز
۲۲	حذف سلول‌های اضافی
۲۴	تعادل آپوپتوز و رشد سلولی
۲۴	تشخیص آپوپتوز
۲۷	مهار آپوپتوز
۲۸	پاکسازی سلولی
۲۹	کاسپازها
۳۰	فعال شدن کاسپازها
۳۰	کاسپازهای اجرایی
۳۱	پروکاسپازهای آغازگر
۳۲	فعالیت‌های غیر آپوپتوزی کاسپازها
۳۳	تنظیم مولکولی

رتینوبلاستوما

پروتئین‌های خانواده‌ی Bcl-2

مکانیسم آپوپتوز

مسیر پرفورین - گرانزیم

مسیرهای پیام‌رسان آپوپتوز

مسیر خارجی آپوپتوز

سیگنال‌دهی آپوپتوز توسط Fas و TRAIL

TNFR1

مسیر داخلی آپوپتوز

نفوذپذیری مولکولی میتوکندریایی

تنظیم Bcl-2 و مسیر داخلی آپوپتوز

BH123

BH3-only

آنتی آپوپتوتیک‌ها

IAP ها

Bid

آپوپتوز در سایر موجودات

پاکسازی سلول‌های آپوپتوز

قطع CD31 downregulation: don't eat me

فاکتورهای نجات خارج سلولی

آپوپتوز عامل بیماری

فصل دوم: آپوپتوز و پروتئین‌های شوک حرارتی

ارزیابی آپوپتوز در باکتری‌ها و یوکاریوت‌ها

عوامل مهم در مکانیسم آپوپتوز

پروتئین‌های شوک حرارتی

نقش اجزاء سلولی در آپوپتوز

غشای پلاسمایی

سیتوزول

هسته

میتوکندری

مسیر میتوکندریایی آپوپتوز

شبه آندوپلاسمی

۶۵	مولکول‌ها و عوامل اجرایی در آپوپتوز
۶۵	کاسپازها
۶۶	اندونوکلئاز
۶۶	ترانس گلوتامینازها
۶۶	سرین پروتئازها
۶۷	کاتپسین‌ها
۶۹	کالپاین‌ها
۶۹	سرآمیدها
۶۹	فاکتورهای القاکننده آپوپتوز
۶۹	Hsp و واسطه‌گرها، آنتی آپپتوتیک
۶۹	مولکول Hsp، نقطه Bcl-2
۷۰	Hsp در مسیر PI-3K/Akt
۷۱	آپوپتوز و بیان پروتئین‌های شوک
۷۱	مکانیسم مولکولی پروتئین‌های شوک
۷۲	چاپرون‌های کمکی
۷۲	Hsp و هموستاز سلولی
۷۳	سازماندهی سلول
۷۳	اهداف فارماکولوژیک
۷۳	آپوپتوز سلول‌های توموری با مهار Hsp
۷۳	آپوپتوز در سلول‌های توموری
۷۴	Hsp در سلول‌های توموری
۷۵	کاربرد بالینی مهارکننده‌ی Hsp
۷۶	حفاظت سلول‌ها از آپوپتوز
۷۷	سنتز Hsp
۷۷	نقش چندگانه Hsp در آپوپتوز
۷۸	فصل سوم: سنجش آپوپتوز
۷۸	روش‌های سنجش آپوپتوز
۷۹	تغییرات در شکل سلول
۸۰	قطعه‌قطعه شدن DNA
۸۱	تشخیص کاسپازها، تنظیم‌کننده‌ها و مهارکننده‌ها
۸۲	تغییرات غشایی
۸۲	تشخیص آپوپتوز در برش‌های بافتی

فصل چهارم: بیماری‌های مرتبط با آپوپتوز

آپوپتوز در سلامت و بیماری

آپوپتوز و سیستم ایمنی

آپوپتوز و سیستم عصبی

آپوپتوز و خودایمنی

نقش آپوپتوز در بیماری خود ایمنی

مسیرهای انتقال پیام رشد

آپوپتوز در سرطان

نقش P53 در سرطان سرطان با فعال کردن آپوپتوز

نقش آپوپتوز در سرطان سرطان

درمان مولکولی سرطان

مقاومت به آپوپتوز و سرطان

مقاومت به داروهای شیمیایی

واژگونی MDR

پروتئازوم

FOX O ها

FOX O در سرطان

تنظیم آپوپتوز با FOX O

تنظیم یوبی کوئیتین

تنظیم آپوپتوز TRAIL با مسیر یوبی کوئیتین شدن

آپوپتوز و اهداف دارویی

اثرات جانبی داروهای شیمیایی

رادیوتراپی، شیمی‌درمانی و هورمون درمانی

آنتی‌بادی مونوکلونال

هرسپتین (Herceptin)

مسیرهای گیرنده مرگ

کاسپاز

میتوکندری

پروتئین‌های خانواده Bcl-2

پروتئین‌های خانواده IAP

فصل پنجم: اموفازی

۱۱۵	تعریف اتوفازی
۱۱۵	انواع اتوفازی
۱۱۵	ماکرو اتوفازی
۱۱۶	میکرو اتوفازی
۱۱۶	اتوفازی به واسطه چاپرون‌ها
۱۱۷	مراحل اتوفازی
۱۱۷	القای اتوفازی
۱۱۸	هسته گذاری اتوفاگوزوم
۱۱۸	امتداد یافتن و بلوغ اتوفاگوزوم
۱۱۸	ادغام شدن یا لیزوزیم و تجزیه محتویات اتوفاگوزوم
۱۱۹	منشأ غشایی اتوفاگوسوم
۱۲۰	شبکه اندوپلاسمی
۱۲۰	میتوکندری
۱۲۱	غشای پلاسمایی
۱۲۱	گلژی
۱۲۱	نقش اتوفازی در تعادل انرژی سلولی
۱۲۱	نقش اتوفازی در کاتابولیسم پروتئین
۱۲۲	اتوفازی و متابولیسم لیپیدها
۱۲۳	اتوفازی و هموستاز کربوهیدرات‌ها
۱۲۳	نقش اتوفازی در رشد و تمایز سلول‌ها
۱۲۴	نقش اتوفازی در رشد و توسعه جنین در پستانداران
۱۲۴	نقش اتوفازی در اریتروپوئز
۱۲۵	نقش اتوفازی در تمایز لنفوسیت‌ها
۱۲۵	نقش اتوفازی در مرگ سلولی
۱۲۶	مسیرهای پیام‌دهی تنظیم‌کننده اتوفازی در پستانداران
۱۲۶	تنظیم اتوفازی در زمان تشکیل اتوفاگوزوم
۱۲۹	فاکتورهای تنظیم‌کننده غشا در طی تشکیل اتوفاگوزوم
۱۲۹	تنظیم اتوفازی در مرحله طویل شدن فاگوفور
۱۲۹	تنظیم بلوغ اتوفاگوزوم
۱۳۰	Rubicon and UVRAG
۱۳۰	Rab proteins
۱۳۰	Hrs و ESCRT
۱۳۰	SNAREs

۱۳۱	DRAM
۱۳۱	تنظیم مرحله اسیدی شدن
۱۳۱	V-ATPase
۱۳۱	تجزیه و جریان لیزوزومی
۱۳۱	تنظیم سیتوپلاسمی اتوفازی
۱۳۱	Beclin-1
۱۳۲	القای اتوفازی به وسیله کمپلکس Beclin-1;Vps34;Vps15
۱۳۲	مهار اتوفازی به وسیله کمپلکس های Beclin-1-Bcl-2 /Bcl-xl
۱۳۲	Inositol 1,4,5 triphosphate Receptor
۱۳۳	سایر مکائیس های سیتوپلاسمیک تنظیم کننده اتوفازی
۱۳۳	تنظیم هسته ای اتوفاز
۱۳۳	NK /c-Jun
۱۳۳	NF-kB
۱۳۳	HIF-1
۱۳۵	Fox O Proteins
۱۳۵	P53
۱۳۵	اتوفازی و بیماری ها
۱۳۶	اتوفازی و سرطان
۱۳۶	اتوفازی به عنوان یک فرایند سرکوب کننده تومور
۱۳۷	چگونه اتوفازی نقش ضدسرطانزایی خود را ایفا می کند؟
۱۳۸	نقش اتوفازی در پیشبرد سرطان
۱۳۹	منابع

دیباچه

طبیعت خلقتی اعجاب‌آور است. در این پهنه عظیم، بدن انسان، پیشرفته‌تر از سایر موجودات، نظامی چنان پویا و شگفت‌آور در جهت حفظ و تداوم حیات خویش دارد که گویی این پیکره برای زندگی جاودانه خلق شده است. امروزه زوایایی از این نظام پیچیده محافظتی در سایه پیشرفت دانش بشری در حوزه علوم سلولی و مولکولی عیان شده است. هوشمندی و ظرافت این سازوکارها چنان دقیق و جامع است که به‌رغم سرعت و تراکم بسیار بالای فعالیت‌ها، نه‌آدینه شدن و پیشروی خطاها و ناپهنجاری‌های به وجود آمده پدیده‌ای استثنایی و ویژه تلقی می‌شود.

در این میان، خودکشی سلولی یکی از زیباترین و شگفت‌انگیزترین شگفتی‌های زیستی است. روندی طبیعی که در طول دوران جنینی از بایسته‌های ریخت‌شناسی طبیعی بدن از جمله جدایی انگشتان دست و پا و ایجاد شکل طبیعی آن‌ها بوده و در کودکی و بزرگسالی از علل مرگ میلیاردها سلول ناپهنجار و تحت فشار می‌باشد.

ساخت کار حفاظت وضعیت سلامت در سلول‌ها در بسیاری از موارد، روندی چند مرحله‌ای و ایستگاهی است؛ یعنی چنانچه فشار داخل سلول ایجاد ناپهنجاری به‌اندازه‌ای باشد که نگهبانان اولین سطح محافظتی از عهده کنترل آن برنمایند، محافظان سطح بعدی فعال می‌شوند و چنانچه آن‌ها نیز یارای مقابله نداشته باشند سطح بعد و بالاخره اگر هیچ‌یک از این‌ها از عهده کار برنمایند، سلول در نهایت از خودگذشتگی، در یک اقدام ناباورانه و انتحاری، با روشی زیرکانه و فعال به زندگی خویش پایان می‌دهد. برنامه‌ریزی و تدبیر در این روش تا اندازه‌ای حساب‌شده و دقیق است که حتی جسد این سلول‌ها، برخلاف سلول‌های مرده طبیعی که مستعدترین آسیب برای سلول‌های محیط خود فراهم نمی‌آورند، بدیهی است که اختلال در چنین روندی منجر به ایست بیم‌های متعدد می‌شود که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به سرطان اشاره نمود. اساس این پدیده شگفت‌آور، اولین بار در سال ۱۹۴۲ توسط دانشمند آلمانی؛ کارل وگت؛ توصیف شد و سپس در سال ۱۸۸۵ والتر فلمینگ، آناتومی‌دان آلمانی و پایه‌گذار علم ژنتیک، این پدیده را با دقت بیشتری تبیین نمود. در سال ۱۹۶۵ پس از سال‌ها توقف، جان‌کر موفق شد با استفاده از میکروپمپ الکترونی تفاوت این پدیده و "مرگ سلولی" را تشریح نموده و به سبب آن شایسته دریافت جایزه پل اریلیخ گردد. سال ۲۰۰۲ جایزه نوبل پزشکی شامل حال سه دانشمندی شد که موفق به کشف پایه‌های ژنی این پدیده پیچیده شدند. اهمیت و تأثیر این پدیده در ایجاد بیماری‌ها از سویی و پیچیدگی آن از سوی دیگر سبب شده است که دانشمندان رشته‌های مختلف در جای‌جای دنیا همچنان به تحقیق و واکاوی جنبه‌های مختلف آن بپردازند.

از این‌رو کتاب حاضر با پرداختن به جزئیات مولکولی و سلولی "مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی و اتوفازی" دریچه‌ای است فراسوی این شبکه حیرت‌آور خلقت که به فراخور توان پدید آورندگان آن گشوده شده است.

پیشگفتار نویسندگان

آپوتوز

"مرگ برنامه‌ریزی شده سلول"

"رقص مرگ"

"خودکشی سلول"

واژه آپوتوز برای اولین بار در سال ۱۹۷۲ توسط Kerr و همکارانش جهت توصیف مرگ فیزیولوژیک سلولی، بر اساس تغییرات مورفولوژیکی و تمایز آن از نکروز معرفی شد.

آپوتوز کلمه‌ای یونانی و به معنی برگ‌ریزان می‌باشد. اغلب منابع، دو واژه آپوتوز و مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده را مترادف هم به کار می‌برند، عده‌ای دیگر هم آپوتوز را مهم‌ترین نوع مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده می‌دانند. همه ما اوان تهی که به ذهنمان پس از شنیدن واژه آپوتوز می‌رسد مرگ برنامه‌ریزی شده سلول است؛ اما به‌راستی چرا مرگ برنامه‌ریزی شده سلول! یک سلول چرا خودکشی می‌کند؟ آیا سلول خودش تصمیم به خودکشی می‌گیرد و یا عوامل محیطی آن را مجبور به خودکشی می‌کنند؟ چه فرمان‌هایی و از چه ارگان‌هایی به سلول می‌رسد تا پایان زندگی یک سلول را اعلام کند؟

هرچند آپوتوز در موقعیت‌های مخالف در مراحل رشد، اندام‌زایی، تکامل اتفاق می‌افتد اما برای ما زیباترین تعریف برای آپوتوز، رقص مرگ یا Dance of death می‌باشد. چراکه در هنگام نگارش این کتاب مرگ را زیبا یافتیم. همان‌گونه که عناصر ساده‌ی طبیعت به هم پیوستند تا سلول را زیباتر بخشند و سلول‌ها به هم پیوستند تا موجودات را حیات بخشند، حال یک سلول برای به خطر نیفتادن سلامت یا رشد یک سلول دیگر سایر سلول‌ها یا بهتر است بگوییم سایر هم‌نوعان خویش در یک فرآیند کاملاً هوشمندانه و برنامه‌ریزی شده خود را فدا می‌کند. آن رفتارهای یک انسان برگرفته از رفتارهایی نیست که تک‌تک سلول‌هایش آن را پذیرفته‌اند و به انجام می‌رسانند. در دنیایی که ما انسان‌ها آن را ساختیم تمثیل زیبای این عمل را ایثار می‌نامیم. آیا رقص مرگ تعریفی زیبا برای ایثار نیست.

به یاد دارید زمانی را که در کتاب‌های درسی خویش شعری زیبا از هاتف اصلهانی خواندید:

دل هر ذره که بشغلی آفتابش در آفتاب

در آن زمان به ما آموختند: ذره، استعاره از مخلوقات خدا مانند خورشید و کوه و ... و کتاب، استعاره از یگانه حقیقت هستی "خدای یکتا" است. اینک آنچه خود آموختیم این است ذره یعنی ذره یعنی کوچک‌ترین واحد که هستی یا آن معنا گرفت یعنی سلول یعنی مولکول یعنی آنجا که ذهن قادر به تصور آن نیست و آفتاب یعنی تنها حقیقت هستی یعنی آنکه نظم، محاسبات، برنامه‌ریزی دقیق او در هر ذره چنان چشم را اذیت می‌کند که هنوز برای خیره نگریستن به آن سالیان سال باید تلاش کرد.

آشنایی با فرایندهای درون سلولی نه تنها بر بینش و جهان‌بینی انسان‌ها می‌تواند تأثیرات شگرفی بگذارد، بلکه استفاده از مکانیسم‌های دخیل در آن فرایند سلولی می‌تواند در شناسایی علت ایجاد بیماری و ارائه داروها یا روش‌هایی برای درمان بیماری‌ها مؤثر باشد. اختلال در آپوتوز و اتوفازی تقریباً در نیمی از بیماری‌های انسانی سهم دارد به‌عنوان مثال

آپوتوز می‌تواند عامل حمله قلبی، ضربه یا سکنه مغزی باشد. از طرفی اختلال در آپوتوز سلول‌های آسیب‌دیده می‌تواند عامل ایجاد سرطان‌های مختلف باشد.

در دهه‌های اخیر، تحقیقات پایه در بیماری‌های مختلف، پیشرفت‌های قابل توجهی در درک فیزیولوژی و ژنتیک بیماری‌ها داشته است. در میان این پیشرفت‌ها، آپوتوز و ژن‌هایی که آن را کنترل می‌کند اثرات زیادی را بر شناخت بیماری‌های مختلف مانند سکنه، بیماری‌های خود ایمنی، بیماری‌های عصبی و سرطان‌های بدخیم و درمان آن‌ها گذاشته است. به‌عنوان مثال در سرطان تنظیم چرخه سلولی دچار اختلال شده است که در نتیجه‌ی آن تقسیم بیش‌ازحد سلولی یا کاهش مرگ دینه می‌شود. در حقیقت سرکوب آپوتوز در طی سرطان‌زایی نقش مرکزی در تکامل و پیشرفت برخی سرطان‌ها ایفا می‌کند.

از ۳ نقطه‌نظر می‌توان به آپوتوز، اتوفازی و سرطان نگاه کرد:

- ۱- چه مسیرهایی در آپوتوز و اتوفازی دچار تغییر می‌شود که سلول به سمت سرطانی شدن می‌رود.
 - ۲- از چه داروهایی می‌توان استفاده کرد که با فعال کردن مسیرهای آپوتوز و اتوفازی، سلول‌های سرطانی را وادار به خودکشی کند.
 - ۳- چه مسیرهایی در سرطان‌ها، طمان بلوکه یا فعال می‌شوند که مقاومت به دارو و آپوتوز دینه می‌شود و چه استراتژی برای شکستن این مقاومت می‌توان اتخاذ کرد. راهکارهای متفاوتی در حال اجرا هستند که ژن‌درمانی، استراتژی‌های آنتی‌سنس، مرگ بی‌نورثی نو ترکیب و شیمی کلاسیک، آلی و ترکیبی را برای هدف‌گیری تنظیم‌کننده‌های اختصاصی آپوتوز و اتوفازی به کار می‌برند.
- در این کتاب سعی شده است علاوه بر ارائه آخرین حاکم بر آپوتوز و اتوفازی، به جدیدترین یافته‌های علمی در عرصه پزشکی در ارتباط بیماری‌های مختلف با آپوتوز و درنه کاربرد آپوتوز و اتوفازی در درمان بیماری‌ها اشاره شود. مهم‌ترین روش‌های سنجش آپوتوز که مورد نیاز اکثر محققان در رشته‌های ژنتیک، بیوتکنولوژی پزشکی و دارویی می‌باشد نیز در فصلی جداگانه ذکر شده است.
- در باور ما یکی از ویژگی‌های مهم این کتاب، نگاه همه‌جانبه حولی مولکولی به آپوتوز و اتوفازی در ارتباط با بافت‌شناسی، آسیب‌شناسی و مثال‌های بالینی است که سبب تسهیل در درک مفاهیم مختلف مرتبط به آپوتوز و اتوفازی می‌شود.

امید است این کتاب بتواند گامی کوچک در سرعت بخشیدن به حرکت در قلمرو علم باشد.