



شبنم بهرامی - دانشجوی مقطع دکترای سلولی و مولکولی

مروری بر آپوپتوز، اتوفاژی و نکروز

آپوپتوز (Apoptosis)

آپوپتوز چندین مسیر پیام رسانی سلولی را تلفیق می کند یعنی تصمیم گیری برای مرگ یا ادامه زندگی یک سلول. سلول هایی که آلوده شده اند و یا آسیب دیده اند یا به پایان عمر عملکردی خود رسیده اند، وارد یک برنامه خودکشی سلولی کنترل شده به نام آپوپتوز می شوند. مرگ سلولی برنامه ریزی شده نقش مهمی را در طیف گسترده ای از فرایندهای فیزیولوژیکی هنگام رشد جنین و در بافت های بالغ ایفا می کند. در بیشتر موارد، مرگ سلولی فیزیولوژیکی با آپوپتوز برخلاف نکروز رخ می دهد. نقص در تنظیم مرگ سلولی آپوپتوز به بسیاری از بیماری ها، از جمله اختلالات در هنگام تجمع سلول ها (سرطان) یا از بین رفتن سلول (سکته مغزی، نارسایی قلبی) منجر می شود.

آپوپتوز یک پدیده مورفولوژیکی است. همانطور که با کمک میکروسکوپ نوری (یا ترجیحاً الکترونی) مشاهده می شود، این فرآیند شامل تراکم کروماتین و قطعه قطعه شدن هسته ای (پیکنوز) و سایر اندامک ها، خونریزی غشای پلازما و کوچک و چروکیده شدن سلول است. سرانجام، سلول ها به قطعات کوچک احاطه شده توسط غشاها (اجسام آپوپتوز) شکسته می شوند که تکه های سلول، درون وزیکول هایی بسته بندی شده و با فاگوسیتوز بدون ایجاد پاسخ التهابی پاک می شوند. سلول های مجاور از تخریب دراماند، زیرا اگر آنزیم های هضم کننده سلول در حال آپوپتوز به بیرون نشت کند، می تواند موجب صدمه به آنها می شود. رها شدن اجسام آپوپتوز همان چیزی است که الهام گرفته از اصطلاح "آپوپتوز" از یونانی ها، به معنی

"خاموش شدن" و یا برگ های در حال سقوط در پاییز از درختان برگریز است.

آپوپتوز در جریان تکوین رویانی به طور گسترده مشاهده می شود و نقش بسیار مهمی را ایفا می کند. جزییات مولکولی مربوط به آپوپتوز با بررسی مراحل جنینی یک کرم از خانواده نماتودها به نام سینورا بدیتیس الگانس توسط محققان آشکار شد. از آنجایی که کرم بالغ تنها در حدود هزار سلول دارد، محققان توانستند دودمان تک تک سلول ها را بررسی کنند. خودکشی دوره ای سلول ها، ۱۳۱ بار طی نمو کرم و دقیقاً در نقاط مشخصی از دودمان سلولی هر کرم اتفاق می افتد. در کرم ها و سایر گونه ها، آپوپتوز توسط پیام هایی آغاز می شود که سیر زیادی از پروتئین های مسئول خودکشی را در سلول های محکوم به مرگ فعال می کند. بررسی های ژنتیکی بر روی این کرم، دو ژن کلیدی برای این فرآیند را مشخص کرده است که Ced-۳ و Ced-۴ هستند. این پروتئین ها و بسیاری از پروتئین های دیگری که در روند آپوپتوز فعالیت دارند، به طور پیوسته در سلول وجود دارند، اما به شکل غیرفعال هستند. بنابراین فرآیند فعال شدن پروتئینی در تنظیم این فرآیند تاثیر دارد، نه سنتز پروتئین. آپوپتوز توسط کاسپازها ایجاد می شود.

چه عواملی باعث ایجاد این تغییرات مورفولوژیکی می شود که ما آن را آپوپتوز می دانیم و تغییرات بیوشیمیایی که اغلب با این پدیده همراه است؟ پاسخ پروتئینها است. در این کرم، پروتئین Ced-9 موجود در غشای خارجی میتوکندری، نقش اصلی را در تنظیم فرآیند آپوپتوز برعهده دارد و در غیاب پیام فعال کننده آپوپتوز، به عنوان عامل

بازدارنده در این فرآیند قرار می‌گیرد. هنگامی که پیام مرگ سلولی صادر شود، این سد شکسته شده و مسیر آپوپتوز موجب فعال شدن پروتئازها، نوکلئازها و آنزیم‌هایی که موجب شکسته شدن پروتئین‌ها و DNAها می‌شود، می‌شود. پروتئازهای اصلی در آپوپتوز، کاسپازها هستند و در نماتودها اصلی‌ترین کاسپاز Ced-3 است.

مسیرهای آپوپتوزی و پیام‌های فعال‌کننده آن‌ها

در انسان و سایر پستانداران، مسیرهای بسیاری، در برگیرنده ی ۱۵ گونه‌ی گوناگون از کاسپازها هستند که دست اندرکار فرایند آپوپتوز هستند.

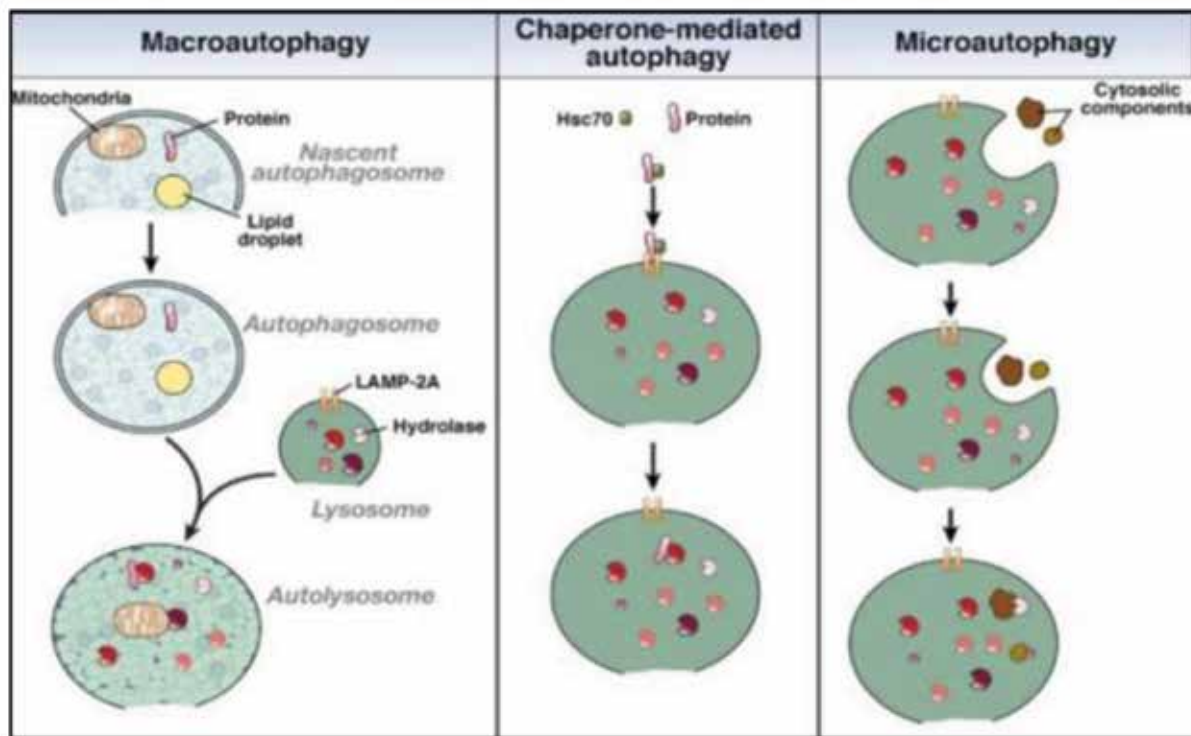
مسیری که مورد استفاده قرار می‌گیرد بسته به نوع سلول و پیامی است که برای فعال کردن آپوپتوز صادر شده است. یکی از مسیرهای اصلی، از راها پروتئین‌های میتوکندری است. پروتئین‌های آپوپتوزی موجب ایجاد سوراخ‌های بسیار ریزی در غشای خارجی میتوکندری می‌شود و این خود باعث نشت پروتئین‌هایی از میتوکندری به بیرون شده که فرآیند آپوپتوز را پیش می‌برد. نکته‌ی جالب اینجاست که یکی از آنها سیتوکروم C است، پروتئینی که در سلول‌های سالم برای زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری‌ها مورد نیاز است. اما هنگامی که از میتوکندری آزاد می‌شود به عنوان عامل مرگ فعالیت می‌کند. فرایند آپوپتوز میتوکندریایی در پستانداران از پروتئین‌های مشابهی استفاده می‌کند که در نماتودها وجود دارد مانند Ced-3، Ced-9 و Ced-4.

در فرایند آپوپتوز، پروتئین‌ها پیام‌های مربوط به مسیرهای مختلف آپوپتوز را در یک زمان تلفیق کرده و منجر به آپوپتوز سلول می‌شود. بیشتر وقت‌ها منشا پیام از خارج سلول است. مثلاً از سلول همسایه ترشح می‌شود. هنگامی که مولکول پیام آورنده ی آپوپتوز به گیرنده خود در غشای سلول متصل می‌شود، موجب فعال شدن کاسپازها و سایر آنزیم‌های آپوپتوزی می‌شود بدون اینکه مسیر میتوکندریایی دخیل باشد. دو نوع دیگر از این پیام‌ها از داخل سلول منشا می‌گیرند؛ یکی از داخل هسته هنگامی که DNA به طور غیر قابل جبرانی تخریب شده باشد و دیگری از شبکه آندوپلاسمی هنگامی که شکل فضایی بسیاری از پروتئین‌های درونی آن تغییر یابد. در سلول‌های پستانداران تصمیم به زنده ماندن بستگی به مجموع پیام‌های حیات یا مرگی دارد که دریافت می‌کند.

خودکشی سلول‌ها یک مکانیسم ضروری برای نمو و بقای جانداران است. تشابه بین پروتئین‌های آپوپتوزی در پستانداران و نماتودها همچنین وجود آپوپتوز در قارچ‌های پرسلولی و حتی یک مخمر تک سلولی، حاکی از آن است که این فرآیند خیلی زود در تکامل جانداران ایجاد شده است. در مهره داران آپوپتوز فرایندی ضروری برای نمو سیستم عصبی و عملکرد صحیح سیستم ایمنی است و در انسان‌ها برای شکل‌گیری صحیح دست‌ها و پاها الزامی است. شدت پایین‌تر آپوپتوز برای ایجاد پاهای پرده دار در ماکیان آبزی مثل مرغابی‌ها به کار می‌رود و به عکس، حالت کامل آن در پاهای بدون پرده سایر مرغان قابل مشاهده است. همچنین در انسان‌ها عدم وقوع آپوپتوز به طور کامل ممکن است منجر به ایجاد انگشتان دست و پای پرده دار شود. شواهد محکمی دال بر اختلال در آپوپتوز در بیماری‌های تحلیل‌دهنده سیستم عصبی مثل پارکینسون و آلزایمر وجود دارد. همچنین سرطان می‌تواند از نقص در خودکشی سلولی ایجاد شود: برای مثال بین ملانوما (تومور با منشا سلول‌های ملانین دار) و اختلال در پروتئین مشابه Ced-4 در انسان رابطه‌ی محکمی کشف شده است.

اتوفآژی (autophagy)

مشتق شده از واژه یونانی خوردن خود، مکانیسم تلاشی کردن خود است که نقش مهمی در سرنوشت سلولی و نیز حفظ تعادل متابولیک سلول دارد. در سطوح پایه‌ای، اتوفآژی، نقش حیاتی در حفظ هموستاز سلولی با هضم اندامک‌ها و پروتئین‌های از کار افتاده، ایفا می‌کند. اتوفآژی شامل: ماکرواتوفآژی، میکرو اتوفآژی و اتوفآژی با واسطه چاپرون است. ماکرو اتوفآژی، یک مسیر حفاظت شده در سلول‌های یوکاریوتی است که باعث تخریب سیتوپلاسمیک می‌شود. در این مدل اجزای هدف، در وزیکول غشایی به نام اتوفآگوزوم جدا شده و سپس برای تخریب، به لیزوزوم منتقل می‌شود. میکرو اتوفآژی، فرایندی است که نیاز به جذب مستقیم و تخریب سیتوپلاسم یا لیزوزوم‌ها، بدون دخالت وزیکول‌های انتقالی حد واسطه، دارد. ساخت وزیکول اتوفآژیک، شامل آغاز، ادامه و بلوغ با اتصال به لیزوزوم‌ها است که نقش مهمی در اتولیزوزوم و یا آمفیوزوم دارد.



انواع اتوفازی

hsc70 به میکرووزیکول ها نیز شرح داده شده است. اتوفازی به واسطه چاپرون توسط محرک هایی مانند گرسنگی طولانی مدت، استرس اکسیداتیو و شرایط دیگر که سبب آسیب به پروتئین می شوند، القا می شود، اما مکانیسم پیام رسانی فعال شده توسط این محرک ها هنوز ناشناخته باقی مانده است. هنگامی که اتوفازی به واسطه چاپرون فعال می شود، تنها پروتئین های سیتوزولی ویژه که یک موتیف راهنمای خاص دارند بواسطه hsc70 و کمک-چاپرون ها به سطح لیزوزوم ها منتقل می گردند. پس از اتصال به پروتئین گیرنده A-LAMP2 در سطح لیزوزوم، سوبستراها از عرض غشا از طریق کمپلکس جابجایی وابسته به A-LAMP2 عبور می کند و سپس به سرعت در لومن تجزیه می گردند.

نکروز (Necrosis) و تفاوت آن با آپوپتوز

نکروز تعریفی از نوعی مرگ سلولی بوده است که ویژگی آپوپتوز و یا اتوفازی را ندارد معمولاً کنترل نشده در نظر گرفته می شود. در بررسی های تازه سخن از امکان تنظیم رویداد و دوره آن شده است. بعد از ایجاد سیگنال و یا تخریب نکروز شامل

ماکرو اتوفازی که به شدت از مخمر تا انسان حفظ شده، فرایند بیولوژیکی است که در کلیرانس پروتئین ها و اندامک های با عمر طولانی دخیل است. در طی ماکرو اتوفازی، بخشی از سیتوپلاسم توسط غشای دو لایه به نام فاگوفور، که احتمالاً از شبکه آندوپلاسمی منشأ گرفته است، احاطه می شود. سپس این غشا امتداد یافته و بسته می شود و وزیکولی با غشای دو لایه به نام اتوفاگوزوم، که محتویات سیتوپلاسم را جدا کرده، تشکیل می شود. سپس اتوفاگوزوم با لیزوزوم های اسیدی ادغام شده و محتویات سیتوزولی موجود در اتوفاگوزوم بواسطه آنزیم های هیدرولیتیک لیزوزوم تجزیه می شود.

میکرو اتوفازی از طریق محرک هایی که بطور ناچیز شناسایی شده اند، پروتئین های محلول سیتوزولی و اندامک ها به طور مستقیم توسط فرورفتگی در غشای لیزوزوم ها و اندوزوزوم های تأخیری محصور می شوند. جوانه زدن این میکرووزیکول ها از لبه غشای لیزوزوم به لومن و پس از آن، تجزیه غشای محصورکننده آنها به واسطه هیدرولازهای لیزوزومی، تجزیه محموله درون وزیکول ها را پیش می برد. اگرچه احتمالاً اکثر آنها به صورت توده ای رخ می دهند، اما هدایت انتخابی پروتئین های سیتوزولی به واسطه چاپرون

علائم کنترل شده فرآیند هایی مانند اختلال عملکرد میتوکندری، تخلیه، ATP پارگی زودرس غشای پلازما و... است. علاوه بر این مهار پروتئین های خاص درگیر در تنظیم آپوپتوز یا اتوفاژی، می تواند نوع مرگ سلولی را به نکروز تغییر کند. به همین دلیل است که در نکروز، تروما و احتمالاً برخی از انواع سلول های عصبی، درک بیشتر ساختار بیوشیمیایی و تعریف مولکولی این فرآیند می تواند پیامد های بالینی مهمی داشته باشد.

مرگ سلولی می تواند از دست دادن غیرقابل برگشت یکپارچگی غشای پلازما باشد. از لحاظ معیارهای مورفولوژیکی، سه نوع مرگ سلولی در سلول های پستانداران مشخص شده است. نوع اول آپوپتوز، نوع دوم انباشت زیادی اتوفاژی دو غشایی که بوسیله ایجاد خلا در سیتوپلاسم مشخص می شود. نوع سوم معروف به نکروز، نوعی که ویژگی های فرآیند های نوع یک و دو را ندارد.

تعریف پایه ای نکروز در معیار های مورفولوژیکی پارگی اولیه غشا و اتساع ارگان های سیتوپلاسمی به خصوص در میتوکندری است.

تشخیص نوع مرگ سلولی به خصوص در نکروز بسیار مهم است که اغلب با ریزش سلول و آسیب شناسی های انسانی مرتبط است و می تواند منجر به التهاب موضعی شود. علاوه بر این، به نظر می رسد که پاکسازی سلول های آپوپتوز

متفاوت از سلول های نکروز عمل می کنند به طوری که سلول های آپوپتوز توسط فاگوسیت ها کاملاً درگیر می شوند، سلول های نکروز توسط یک مکانیسم درونی می شوند به این معنی که فقط قسمت هایی از سلول توسط فاگوسیتوز ها گرفته می شوند.

نکروز را به صورت زیر طبقه بندی می کنند:

- نکروز فیبرینی
- نکروز آبکی
- نکروز پنیری
- نکروز انعقادی
- نکروز چربی

هر یک از این موارد می تواند نتیجه ی یک نوع بیماری مانند انفارکتوس، بیماری ایمنولوژیک، مسمومیت، آبسه، سینه پهلو و ... در انسان باشد.

به طور کلی می توان گفت در نکروز برخلاف آپوپتوز سلول متورم می شود. در نکروز اجزای درون سلولی تخریب می شود مانند DNA ولی در آپوپتوز قطعه قطعه شدن آن را مشاهده می کنید. در واقع آپوپتوز مرگ برنامه ریزی شده ی سلول است و با مصرف انرژی همراه است. توجه کنید که در آپوپتوز، پاسخ التهابی برخلاف نکروز وجود ندارد و آسیبی به سلول های دیگر وارد نمی کند در حالی که در نکروز سلول های مجاور نیز نابود می شوند.



فرم اشتراک ماهانه نشریه رایانشکاهی ۱۴۰۰

نام و نام خانوادگی: رشته/تخصص: کد ملی:

نام محل کار: مسئولیت:

نشانی:

کدپستی: تلفن: فاکس:

موبایل: ایمیل:

♦ تکمیل تمام موارد فوق الزامی است ♦

اشتراک ۶ ماهه (با پست سفارشی) ۲.۷۰۰.۰۰۰ ریال / اشتراک یکساله (با پست سفارشی) ۵.۴۰۰.۰۰۰ ریال

مبلغ اشتراک یکساله خارج از کشور با پست سفارشی ۵۰۰ دلار است.
لطفاً برای شروع یا تمدید اشتراک، رسید فیش واریزی را همراه با فرم تکمیل شده فوق به شماره زیر واتسآپ نمایید.

کارت بانک پاسارگاد به شماره کارت ۷۷۲۴-۸۲۸۷-۲۹۱۰-۵۰۲۲ و شماره حساب ۱-۱۲۰۸۴۲۳۴-۸۰۰۰-۲۰۶ به نام آقای محمود اصلانی
ایمیل: matashkhis@gmail.com تلفن: ۹۱۲۷۲۳۳۴۰۷-۰۱-۸۸۹۸۷۵۰۱-۶۶۹۱۰۶۱۶