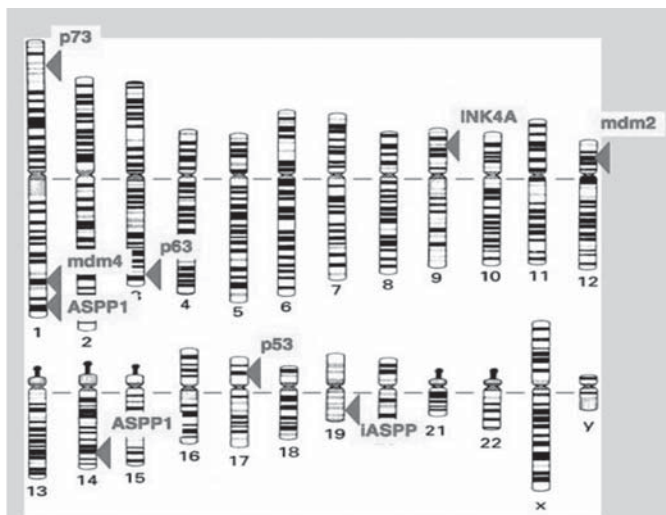


ژن TP53 و پروتئین P53



شکل (۱)
موقعیت ژن TP53
روی بازوی کوتاه
کروموزوم ۱۷ در
کاریوتیپ انسان

پروتئین سرکوبگر تومور P53 برای اولین بار در سال ۱۹۷۹ توصیف شد و ده سال بعد به عنوان یک سرکوبگر تومور شناخته شد (Levine ۱۹۹۰). در انسان ژن TP53 روی کروموزوم ۱۷p ۱۳/۱ واقع شده است. این ژن دارای ۱۴ اگزون است که ۱۱ اگزون آن در ترجمه به RNA دخیل است و مجموعاً ۱۸ نوع Transcript مختلف دارد. پروتئین انسانی شامل ۳۹۳ اسید آمینه است (Hainaut & Vahakangas ۱۹۹۷). پروتئین P53 دارای یک انتهای آمینو اسیدی و یک جایگاه فعال متقابل و یک هسته مرکزی آبگریز متصل به DNA و یک انتهای کرینی بازی و جایگاه‌های تنظیمی و اولیگومریزاسیون است. جایگاه اتصال به DNA ی پروتئین P53 از دو صفحه بتا و یک اتم روی تشکیل شده است که باعث پایداری ساختار پروتئین می‌شود.

می‌شود.

آسیب DNA ناشی از کارسینوژن‌ها، سیگنال‌های تکثیری غیر طبیعی، هیپوکسی و از دست دادن چسبندگی سلولی، مهم‌ترین سیگنال‌ها برای فعال شدن ژن P53 است. این واقعه‌ای که موش‌های دارای نقص در P53 میزان بروز بالایی از تومورهای متعدد و خودبخودی را نشان دادند، اهمیت عملکرد پروتئین P53 بیش از پیش آشکار کرد (Donehower و همکاران، ۱۹۹۵).

از میان عملکردهای فراوان P53 اولین موردی که شناخته شد، مهار رشد غیر طبیعی سلول‌ها و آغاز مرگ برنامه ریزی شده سلول‌ها (آپوپتوز) بود. از آنجا که روند مهار رشد غیر طبیعی سلول و هدایت سلول به سمت آپوپتوز جهت حفظ تحکیم سلولی و تخریب سلول آسیب دیده است، P53 به عنوان پلیس و نگهبان ژنوم شناخته شد (Lane, ۱۹۹۲). بعدها سایر عملکردهای مهم P53 از قبیل ترمیم DNA و مهار آنژیوژنز نیز کشف شد.

P53 یک عامل نسخه برداری هسته‌ای با توالی اختصاصی است و به جایگاه‌های معینی بر روی DNA به صورت یک تترامر متصل می‌شود و نسخه برداری ژن‌های هدف را تحت تأثیر قرار می‌دهد. P53 این ژن‌ها را به دو طریق تنظیم می‌کند:

۱- فعالیت نسخه برداری و ۲- به وسیله اتصال مستقیم به سایر پروتئین‌ها و تنظیم فعالیت آن‌ها. فعالیت ژن‌های هدف که توسط P53 القاء می‌شود ممکن است منجر به القاء توقف رشد قبل از رپلیکاسیون DNA در مرحله G1 از چرخه سلولی یا قبل از میتوز در مرحله G2 شود.

عملکرد پروتئین P53

تا به امروز مشخص شده که P53 در اغلب سرطان‌های انسانی یا غیر فعال می‌شود و یا عملکرد آن مختل می‌شود و این که این پروتئین یک نقش حیاتی در جلوگیری از گسترش تومور دارد (Vogelstein و همکاران، ۲۰۰۰). تصور عمومی بر آن است که شبکه P53 در حالت عادی و در سلول‌های غیر توموری غیرفعال است و هرگاه که سلول با یک عامل کارسینوژن مواجه می‌شود در پاسخ به سیگنال‌های متفاوتی این ژن فعال

توقف رشد، امکان ترمیم DNA آسیب دیده را فراهم می‌کند. سلول‌های آسیب دیده که ترمیم نمی‌شوند به وسیله ی مرگ برنامه ریزی شده سلول که اغلب تحت عنوان آپوپتوز از آن نام برده می‌شود (بخاطر ظاهر ریخت شناختی آن) از بین می‌روند و در نتیجه از انتقال آسیب DNA به شکل جهش به سلولهای نسل بعد چرخه سلولی جلوگیری می‌کند (Vousden & Lu, 2002).

سؤال جالب توجه این است که: چه چیزی باعث انتخاب یکی از این دو مسیر یعنی ترمیم DNA یا آپوپتوز سلول می‌شود؟ مطالعات زیادی در این باره انجام شده است و عوامل متعددی پیشنهاد شده است که پاسخ سلول را تحت تأثیر قرار می‌دهد: نوع سلول، ترکیب سلول، شدت استرس وارده، میزان بروز TP53، تداخل عمل P53 با پروتئین‌های دیگر و تمایل P53 به سمت پروموترها. با این حال کشف جزئیات این که چگونه P53 از تجمع جهش‌ها بعد از آسیب DNA جلوگیری می‌کند، هنوز نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.

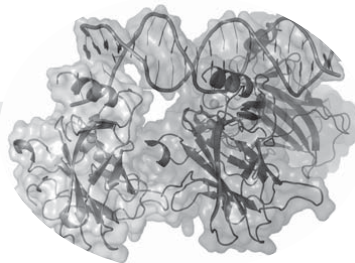
تنظیم P53

پروتئین P53 به‌طور مؤثری قادر به مهار رشد سلولی است و این فعالیت آن به طور دقیقی تنظیم می‌شود. مکانیسم‌های متعددی برای تنظیم P53 وجود دارد. اگرچه در بعضی مدل‌ها، آسیب شیمیایی DNA بنظر می‌رسد که نسخه برداری TP53 را افزایش می‌دهد ولی به طور کلی فعالیت P53 با میزان سطح پروتئین آن در ارتباط است و آن هم در ارتباط با تغییرات پس از ترجمه تنظیم میزان پایداری پروتئین P53 و کنترل لوکالیزاسیون درون سلولی آن است (Pei et al, 1999; Lu et al, 2000).

تغییرات پس از ترجمه پروتئین در پاسخ به استرس به وجود می‌آید و عوامل متفاوتی پاسخ‌های سلولی را بر می‌انگیزد. معلوم شده که پروتئین P53 انسانی حداقل در 17 جای متفاوت تغییر می‌کند و از میان تغییرات پس از ترجمه P53، بیشتر و بهتر از همه فسفوریلاسیون آن مطالعه شده است. پس از آسیب DNA ناشی از پرتوتابی اشعه‌ی یونیزه کننده یا نور فرا بنفش فسفوریلاسیون اغلب در انتهای آمینی p53 بوجود می‌آید.

تغییر مهم دیگری که پس از ترجمه در P53 به وجود می‌آید استیلاسیون است که در پاسخ به آسیب شیمیایی DNA و هیپوکسی به وجود می‌آید. در پاسخ به آسیب DNA، پروتئین P53 اغلب توسط کوئزوگاسیون به SUMO-1 که یک پروتئین شبیه به Ubiquitin است، تبدیل می‌شود. خیلی از پروتئین‌های دیگری که قادر به تداخل عمل با P53 هستند ممکن است نقشی در تنظیم P53 ایفا کنند (Appella & Anderson, 2001).

پایداری ساختار پروتئینی P53 توسط از هم پاشیدگی وابسته به mdm2 تنظیم می‌شود. برای خیلی از عملکردهای mdm2 لازم است که پروتئین P53 داخل هسته قرار داشته باشد. روند پیام‌های ورودی و خروجی هسته ای در تنظیم پروتئین P53 دخالت دارند. برای این که پروتئین P53 بتواند خود را از هسته به سیتوپلاسم برساند نیاز به برهمکنش خوبی با میکروتوبول‌ها است. هم چنین هر تغییری در ساختار پروتئین P53 و تنظیم فعالیت اتصال DNA، عملکرد آنرا تحت تأثیر قرار می‌دهد.



اختلالات عملکرد P53

تغییر عملکرد P53 در سرطان‌های انسانی از راه‌های مختلفی صورت می‌گیرد. P53 می‌تواند از طریق اتصال به پروتئین‌های ویروسی به‌طور مستقیم غیر فعال شود، یعنی از طریق تغییر در ژن‌های mdm2 و ARF یا به‌وسیله‌ی نحوه‌ی قرار گیری پروتئین P53 در سیتوپلاسم باعث تغییر در عملکرد آن می‌شوند. با وجود این شایع‌ترین اختلال p53 در سرطان‌های انسانی جهش در ژن p53 است.

درصد بالائی (87٪) از جهش‌های ژن TP53 شامل جایگزینی (substitution) یک باز می‌شود (Hainaut & Hollstein, 2000).

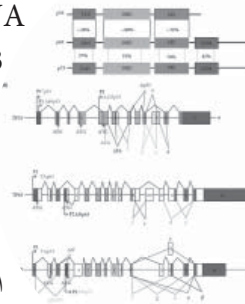
رابطه ایجاد سرطان و موتاسیون

ژن TP53

رابطه ایجاد سرطان و موتاسیون ژن TP53 در نسوج مختلف به از دست دادن کنترل طبیعی چرخه سلولی که اساس تغییر شکل بدخیمی است،



برمی‌گردد. حداقل یکی از چهار تنظیم کننده کلیدی چرخه سلولی یعنی $P16^{INK4a}$ ، سیکلین $CDK4$ ، D و RB در بیشتر موارد سرطان‌های انسان تنظیم خود را از دست می‌دهند. ژن سرکوب کننده تومور $TP53$ اثرات مهار کننده رشد خود را حداقل تا حدی به وسیله تنظیم افزایشی تولید مهار کننده CDK (کیناز وابسته به سیکلین) به نام $P21$ اعمال می‌کند. این ژن که بعنوان محافظ ژنوم نیز خوانده می‌شود بر روی کروموزوم $17p13.1$ قرار دارد و شایع‌ترین هدف تغییر ژنی در تومورهای انسانی است (۲) کمی بیش از ۵۰٪ تومورهای انسانی دارای جهش در این ژن است. از دست دادن فعالیت ژن $TP53$ به صورت هموزیگوت می‌تواند تقریباً در هر نوع سرطانی شامل کارسینوم ریه، کولون و پستان که سه علت اصلی مرگ ناشی از سرطان هستند دیده می‌شود. در اکثر موارد، جهش‌های غیر فعال کننده، بر هر دو آلل $TP53$ اثر می‌گذارند و در سلول‌های سوماتیک اکتساب می‌شوند. با شیوع کمتر برخی افراد یک آلل جهش یافته $TP53$ را به ارث می‌برند و لذا این افراد مستعد ایجاد تومورهای بدخیم هستند چون فقط یک ضربه دیگر برای غیر فعال سازی دومین آلل طبیعی لازم است. این حقیقت که جهش‌های $TP53$ در انواعی از تومورهای انسانی شایع هستند این را نشان می‌دهد که پروتئین $TP53$ به صورت یک محافظ حیاتی بر ضد تشکیل سرطان عمل می‌کند. در واقع $TP53$ به صورت یک «پلیس مولکولی» که از توسعه سلول‌های صدمه دیده ژنتیکی جلوگیری می‌کند



عمل می‌نماید. پروتئین $TP53$ یک پروتئین متصل به DNA است که در هسته قرار دارد هنگامیکه این پروتئین وارد عمل می‌شود عمدتاً رونویسی چندین ژن دیگر را کنترل می‌کند حدود ۸۰٪ جهش‌های نقطه ای $TP53$ در سرطان‌های انسان در محل اتصال پروتئین به DNA روی می‌دهند. $TP53$ جهش یافته که به DNA متصل نمی‌شود، پروتئین ناقصی ایجاد می‌کند که فعالیت پروتئین طبیعی را مهار می‌کند. فعالیت‌های عملکردی اصلی پروتئین $TP53$ توقف چرخه سلولی و شروع آپوپتوز در پاسخ به صدمه DNA است. زمانی که DNA به وسیله پرتو تابی، نور UV یا مواد شیمیایی جهش زا صدمه می‌بیند. $TP53$ به عنوان «ترمز فوری» عمل می‌کند (۲)، به دنبال صدمه DNA ، افزایش سریعی در مقادیر $TP53$ به وجود می‌آید. همزمان کینازهایی مثل پروتئین کینازهای وابسته به DNA در پاسخ به صدمه DNA فعال می‌شوند. این آنزیم‌ها، $TP53$ را فسفریله کرده به طوری که ساختمان پروتئین از هم باز می‌شود و لذا قادر به اتصال به DNA می‌شود و به صورت یک عامل رونویسی فعال در می‌آید. $TP53$ باعث تحریک رونویسی چندین ژن می‌شود که توقف چرخه سلولی و آپوپتوز را در پی دارد. توقف چرخه سلولی به وسیله $TP53$ در انتهای مرحله $G1$ رخ می‌دهد و به وسیله رونویسی وابسته به $TP53$ مهار کننده CDK (کیناز وابسته به سیکلین) یعنی $P21$ ایجاد می‌شود. چنین توقفی در چرخه سلولی مفید است، زیرا به سلول‌ها فرصت کافی برای ترمیم صدمه DNA را می‌دهد در شرایط فیزیولوژیک $TP53$ نیمه عمر کوتاهی (حدود ۲۰ دقیقه) دارد لذا در مقایسه با RB نگرهبان دائمی چرخه سلولی طبیعی نیست. پس به طور کل با از دست دادن $TP53$ به صورت هموزیگوت، صدمه DNA غیر قابل ترمیم مانده، جهش‌ها در سلول ثابت می‌مانند و سلول به سمت یک راه یک طرفه که منجر به تغییر بدخیمی می‌شود سوق داده می‌شود.

توانایی $TP53$ برای کنترل آپوپتوز در پاسخ به صدمه DNA نه تنها در جلوگیری از ایجاد سرطان نقش دارد بلکه نقش مهمی در اقدامات «درمانی» هم دارد. پرتو درمانی و شیمی درمانی دو روش شایع درمان سرطان، اثرات خود را به وسیله تحریک صدمه DNA و متعاقب آن آپوپتوز اعمال می‌کنند. تومورهایی که $TP53$ طبیعی دارند به چنین درمانی بیشتر پاسخ می‌دهند تا تومورهایی که آلل‌های جهش یافته ژنی را با خود دارند. استراتژی‌های درمانی مختلفی با هدف افزایش فعالیت $TP53$ طبیعی در سلول‌های توموری که این نوع فعالیت خود را حفظ کرده اند یا نابودی انتخابی سلول‌هایی که نقص عملکرد $TP53$ دارند در دست تحقیق است. از لحاظ بالینی موتاسیون $TP53$ در سرطان‌های مناطق مختلفی از بدن اثبات شده است.