

## بررسی مروری سیکل سلولی و آپاپتوز

● ندا کاظمی مطلق

گروه بیوتکنولوژی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

● جاوید تقی نژاد

گروه میکروبیولوژی، واحد ملکان، دانشگاه آزاد اسلامی، ملکان، ایران

● شهرزاد صالحی

گروه میکروبیولوژی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

● مهدی حسین زاده

گروه پزشکی مولکولی، دانشکده علوم نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ایران

[kevin.hosseinzadeh@gmail.com](mailto:kevin.hosseinzadeh@gmail.com)

● فرناز یوسفی

گروه سلولی و مولکولی، دانشکده زیست شناسی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

### چکیده

تکثیر غیر طبیعی سلول‌ها از مشخصه‌های سرطان می‌باشد. تکثیر سلولی فرآیندی است که طی آن از یک سلول، دو سلول دختری حاصل می‌شود. هر یک از این سلول‌های دختری می‌توانند خود دو سلول دختری را ایجاد کنند. این مراحل را سیکل سلولی می‌گویند اما آپوپتوز یک فرآیند شدیداً تنظیم شده مرگ سلولی است که نه تنها در توسعه شکل و مورفوزن بلکه در کنترل تعداد سلول‌ها و خلاص شدن از سلول‌های آسیب دیده نقش دارد و بنابراین نقش مهمی در مهار تومور ایفا می‌کند. آپوپتوز با قطعه قطعه شدن سلول، متورم شدن و جوانه زدن غشاء و متراکم شدن کروماتین و تکه تکه شدن مختصر، مشخص شده که همگی منجر به پاکیزگی سلول می‌شوند. در این مطالعه از پایگاه‌های علمی Scopus و PubMed و همچنین موتور جستجوی Google Scholar جهت جستجوی مقالات استفاده شد.

**واژگان کلیدی:** سیکل سلولی، آپوپتوز، سرطان، نکروز

### مقدمه

سرطان یکی از علل اصلی مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه می‌باشد. بروز سرطان در کشورهای مختلف ۸ میلیون نفر در سال تخمین زده شده است و این آمار در حال افزایش می‌باشد با توجه به آمار سازمان جهانی

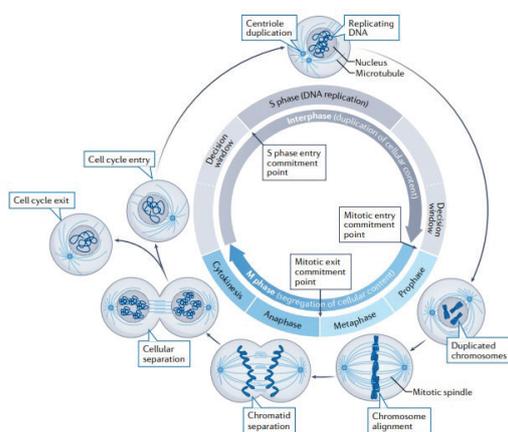
بهداشت (WHO) میزان مرگ و میر ناشی از سرطان ۴۵ درصد است که در سال ۲۰۳۰ به ۶۵ درصد خواهد رسید (۱). الگوی بروز سرطان در جمعیت‌های مختلف متفاوت است و به عواملی از جمله شغل، تغذیه، مسائل اقتصادی و اجتماعی، نژادی و جغرافیایی بستگی دارد (۲).

در سال ۱۹۵۳ هاروارد و پلک برای اولین بار مطالعات اتورادیوگرافی را انجام دادند. آن‌ها اولین کسانی بودند که در طول فرآیند تقسیم سلولی سنتز DNA را مشاهده کردند (۳). مطالعه این محققان آغاز نقطه عطف شروع برای فازهای چرخه سلولی یوکاریوتی بود که باعث شده امروزه آن را بشناسیم. چرخه سلولی در یوکاریوت‌ها شامل دو فاز مهم است: ۱- فاز M (میتوز) و فاز اینترفاز (از یک میتوز تا میتوز بعدی). اینترفاز از ۳ فاز  $G_1$ ، S، و  $G_2$  تشکیل شده است. در فاز M یا میتوز، سلول تقسیم می‌شود و کروموزوم‌ها از هم جدا می‌شوند و دو سلول دختری حاصل می‌شوند. در  $G_1$  توسط پروتئینی به نام یوبی کوئیتین SCF لیگاز کنترل می‌شود. در فاز S (سنتز)، DNA کروموزوم‌ها همانند سازی می‌شود و در فاز  $G_2$ ، سلول برای میتوز آماده می‌شود (۴).

مرگ سلولی دارای انواع مختلفی است که به طور کلی به دو دسته مرگ فیزیولوژیک و نکروز تقسیم می‌شود. انواع مرگ فیزیولوژیک شامل آپاپتوز اتوفازی و چند نوع مرگ دیگر هستند که در میان آن‌ها مکانیسم مولکولی آپاپتوز



تقسیم می‌شود. محتوای سلولی در طول اینترفاز و جدا سازی به دو سلول دختری یکسان در مرحله میتوز تقسیم می‌گردد. شبکه پیچیده نظارتی که از چرخه سلولی یک هدف دارد که آن هم تکثیر به موقع و با سرعت دقیق و جداسازی DNA ژنومی می‌باشد. همانند سازی DNA فاز S (فاز سنتز)، رخ می‌دهد که طی آن همانند سازی DNA آغاز می‌شود ولی نه به طور کامل بلکه به صورت ناقص آغاز می‌گردد. دوره‌های بین فازی که فاز S را از M جدا می‌کند به فازهای جدا کننده معروف هستند. در تفکیک و تکثیر DNA فاز  $G_1$  قبل از S و  $G_2$  بعد از S دیده می‌شود (شکل ۱). با این حال، این مراحل دوره‌های کلیدی برای سلول محسوب می‌شود. چرخه سلولی در طول فاز  $G_1$  و برای شروع فرآیند جداسازی کروموزوم در طول  $G_2$  انجام می‌شود (۱۰).



شکل ۱- نمایی از چرخه تقسیم را نشان می‌دهد (۱۱)  
 سلول‌های غیر تکثیری در مهره داران چرخه سلولی را در  $G_1$  ترک کرده و وارد مرحله  $G_0$  می‌شوند. دقت و صحت زیادی مورد نیاز است تا بتوان مطمئن شد، سلول‌های دختری تعداد صحیحی از کروموزوم‌ها را به ارث می‌برند. برای حصول به این سطح از دقت و صحت در همانند سازی کروموزوم و تفکیکی کروموزوم‌ها به سلول‌های دختری در طول میتوز و برای هماهنگ کردن این‌ها با رشد سلولی و برنامه‌های تکوین، تقسیم سلولی توسط مکانیسم‌های نظارتی نقطه کنترل، تحت کنترل قرار می‌گیرند. این مکانیسم قبل از اتمام یک مرحله از چرخه سلولی مانع از

بیشتر از همه مورد مطالعه قرار گرفته است (۵). آپاپتوز یک مکانیسم حفاظت شده بسیار تکاملی از مرگ سلولی است که به وسیله طیف وسیعی از محرک‌های خارج سلولی و یا داخل سلولی شامل سیگنال‌های رشد، زیست محیطی و استرس داخل سلولی موجب شده است. آپاپتوز یک فرآیند کنترل ژنتیکی است، نقش مهمی در توسعه و هموستازی بافت بازی می‌کند و به عنوان یک مکانیسم قوی از حفاظت تومور در نظر گرفته شده است (۶).

آپاپتوز یکی از مکانیسم‌های اصلی مقابله با سرطانی شدن سلول‌ها به شمار رفته و در نقطه مقابل ویژگی اصلی سلول‌های سرطانی برای رشد و پیشرفت هر چه بیشتر خود، با استفاده از مکانیسم‌های مختلفی از جمله افزایش پروتئین‌های ضد آپوپتوزی و کاهش پروتئین‌های پیش آپوپتوزی این فرآیند را مهار می‌کنند و باعث می‌شوند که بقای زیادی پیدا نموده که خود موجب تکثیر و پیشرفت سرطان گردد. به همین دلیل آپوپتوز در تحقیقات ضد سرطانی توجه بسیاری را به خود جلب کرده است (۷ و ۸). هدف از مطالعه حاضر مروری به سیکل سلولی و آپاپتوز در سرطان می‌باشد.

## روش مطالعه

این مطالعه از نوع روایی - تحلیلی بوده که با استفاده از موتورهای جستجوی Google Scholar و Google Pub med و Scopus، Academia استفاده گردید. در این مطالعه از کلید واژه‌هایی همچون Cancer، cell cycle، apoptosis، Cell nutrition جهت بررسی مقالات انتخاب شد.

## چرخه تقسیم سلولی

در یوکاریوت‌های تک سلولی و چند سلولی، تقسیم سلولی توسط شبکه پیچیده‌ای از مکانیسم‌های نظارتی، کنترل می‌شود. چرخه سلولی با مکانیسم نظارتی خود همه موارد ورودی و خروجی سلول را تحت نظر می‌گیرد (۹).

## مراحل چرخه سلولی

چرخه سلولی میتوزی به دو دسته اینترفاز و فاز M

آغاز مرحله بعد می‌شود. جهش‌هایی که عمل طبیعی این نقاط کنترل را غیر فعال کرده و یا تغییر می‌دهند، در تولید سلول‌های سرطانی شرکت دارند زیرا باعث تغییر در سطح بیان ژن‌ها در نتیجه رشد کنترل نشده سلول می‌شوند. از این رو کنترل تقسیم سلولی همچون همانند سازی و رونویسی از فرآیندهای اساسی سلول بوده و در مراحل ابتدایی تکامل سلول‌ها به میزان زیادی ایجاد شده و تکامل یافته است. اصلی‌ترین این کنترل‌ها مربوط به تعداد کمی از پروتئین کینازهای هترودایمی بوده و شامل زیر واحد تنظیمی (سیکلین) و زیر واحد کاتالیزی (کیناز وابسته به سیکلین یا CDK) است. این کینازها فعالیت پروتئین‌های متعددی را که در همانند سازی DNA و میتوز شرکت دارند با فسفریله نمودن آن‌ها در جایگاه‌های تنظیمی خاص، تنظیم کرده و برای هماهنگ نمودن فعالیت آن‌ها برخی از پروتئین‌ها را فعال و برخی را مهار می‌کنند. تجربه تنظیم شده پروتئین‌ها نیز نقش برجسته‌ای در مراحل مهم چرخه سلولی بازی می‌کند. از آنجایی که تجزیه پروتئین‌ها برگشت ناپذیر است، به شما اطمینان می‌دهد که فرآیندها فقط در یک جهت حرکت می‌کنند (۱۲).

### □ کنترل چرخه سلولی در سرطان

پیام رسانی پایدار رونویسی، که باعث دوره‌های مداوم و بیش از حد تقسیم سلولی می‌شود، مشخصه سرطان است. اخیراً دریافته‌اند که این تقسیم سلولی پیوسته توسط جهش‌هایی انجام می‌شود که هم از آپوپتوز جلوگیری می‌کند و هم خروج چرخه سلولی را به خطر می‌اندازد، نه اینکه فقط باعث پیشرفت چرخه سلولی کنترل نشده شود. این جهش‌ها در مسیرهای پیام رسانی که خروج از چرخه سلولی را آغاز می‌کند یا ورود فاز S را تقویت می‌کند بیشتر بوده (۱۳) اما در مسیرهایی که از ورود و خروج میتوز جلوگیری می‌کنند بسیار کمتر است (۱۴ و ۱۵). از آنجایی که چرخه سلولی یک فرآیند کاملاً منظم است، این موضوع نشان می‌دهد که چرخه‌های تقسیم بی پایان چالش‌های اساسی را برای سلول‌های سرطانی ایجاد می‌کنند که به برخی از نقاط واریسی (مثلاً استرس رونویسی یا نقطه واریسی میتوزی) برای عملکرد خود نیاز دارند (۱۶). درک این که

چگونه سلول‌های سرطانی بر این چالش‌ها غلبه می‌کنند، آسیب‌پذیری‌هایی را نشان می‌دهد که می‌توان آن‌ها را به صورت درمانی مورد هدف قرار داد.

### □ نقاط واریسی چرخه سلولی در سرطان

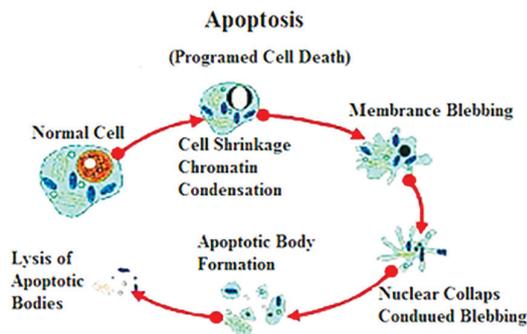
سلول‌ها می‌توانند به صورت برگشت پذیر، از طریق فاز سکون یا خاموشی (quiescence)، یا غیر قابل برگشت، با پیری (senescence) یا آپوپتوز از چرخه سلولی خارج شوند. تصمیم برای خروج از چرخه سلولی فقط به یکی از نقاط واریسی چرخه سلولی بستگی دارد - نقطه واریسی آسیب DNA در طول اینترفاز، در پاسخ به آسیب غیرقابل جبران DNA، نقطه واریسی آسیب DNA می‌تواند خاموشی، پیری یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی را تا حد زیادی از طریق مسیرهای وابسته به p53 آغاز کند (۱۷ و ۱۸). جای تعجب نیست که جهش‌های p53 شایع‌ترین جهش‌های موجود در سرطان هستند (۱۹). با این حال، حتی اگر جهش‌های مرتبط با سرطان مانع خروج چرخه سلولی شوند، باز هم می‌توان از رونویسی مداوم با مسدود کردن ورود چرخه سلولی در فاز پیش رونویسی G<sub>1</sub> جلوگیری کرد که به فعال سازی رونویسی وابسته به E2F بستگی دارد. در همین راستا، جهش‌های مرتبط با سرطان در این مسیر در همه انواع سرطان یافت شده است و شامل جهش در بسیاری از انکوژن‌ها و سرکوبگرهای تومور است. این جهش‌ها رونویسی وابسته به E2F را القا می‌کنند، ورود فاز S را ارتقا می‌دهند و توانایی سلول برای خروج از چرخه سلولی در فاز پیش رونویسی را به خطر می‌اندازند (۲۰). مهم‌تر از همه، عملکردهای اصلی سایر نقاط واریسی چرخه سلولی (نقطه واریسی استرس تکثیر DNA و SAC) در سلول‌های سرطانی به صورت مهم و حیاتی باقی می‌مانند و بنابراین اغلب جهش پیدا نمی‌کنند. این شامل توقف موقت چرخه سلولی وابسته به نقطه واریسی قبل و در طول میتوز است، که برای جلوگیری از سطوح فاجعه بار آسیب DNA ناشی از استرس همانند سازی یا مونتاژ ناقص دوک تقسیم ضروری است.

### □ کنترل چرخه سلولی در سرطان: فرصت‌های درمانی

سرطان با جهش در DNA شروع می‌شود که به سلول‌ها







شکل ۳- تغییرات مورفولوژیکی قابل رویت در سلول‌های آپاپتوزی و ایجاد اجسام آپاپتوتیک (۲۸)

### تفاوت آپاپتوز با نکروز

موضوع آپاپتوز از نکروز متمایز است، دو فرآیندی که می‌توانند بطور مستقل، پی در پی و همچنین به صورت همزمان رخ دهند. در برخی موارد نوع و یا درجه محرک تعیین می‌کند سلول به وسیله نکروز یا آپاپتوز بمیرد. تعدادی از محرک‌های مضر مانند گرما، پرتو و داروهای سیتوتوکسیک که در دُزهای پایین می‌توانند آپاپتوز را القا کنند. اما همین محرک‌ها در دُزهای بالا می‌توانند منجر به نکروز شوند. نکروز به عنوان فرآیند سمی در نظر گرفته می‌شود به طوری که سلول‌های مجاور قربانی می‌شوند و از یک شیوه مرگ غیر وابسته به انرژی پیروی می‌کنند. اما از انجایی که نکروز اشاره به فرآیندی مخرب دارد که پس از مرگ سلولی رخ می‌دهد، بعضی‌ها آن را یک اصطلاح نامناسب برای مکانیسم مرگ سلولی مطرح می‌کنند. اگر چه مکانیسم و مورفولوژی آپاپتوز و نکروز فرق دارند اما بین آن‌ها هم پوشانی وجود دارد. شواهد و مدارک نشان می‌دهند که آپاپتوز و نکروز ویژگی‌های مورفولوژیکی از شبکه بیوشیمیایی مشترک تحت عنوان زنجیره - آپاپتوزیس - نکروزیس نشان می‌دهند (۲۹).

برای دو فاکتور که تبدیل یک فرآیند آپاپتوزی مداوم به یک فرآیند نکروزی را پیش می‌برند شامل کاهش در وجود کاسپاز، ATP داخل سلولی می‌باشند (۳۰). اینکه آیا مرگ سلولی به وسیله آپاپتوز یا نکروز رخ می‌دهد تا حدودی بستگی به ماهیت سیگنال مرگ سلولی، نوع بافت، مرحله تکامل بافت و محیط فیزیولوژیکی دارد (۳۱). نکروز یک فرآیند غیر

کوری در سال ۱۹۷۲ برای توصیف شکلی از مرگ سلولی با مورفولوژی مشخص به کار برده شد، اگر چه مفاهیم خاصی از آپاپتوز سال‌ها پیش به صراحت توضیح داده شده بود (۲۳ و ۲۴). آپاپتوز به طور طبیعی در طول تکامل و مسن شدن رخ می‌دهد و به عنوان یک مکانیسم هومواستاتیک برای حفظ جمعیت سلولی در بافت می‌باشد. آپاپتوز همچنین به عنوان یک مکانیسم دفاعی از جمله در واکنش‌های سیستم ایمنی یا هنگامی که سلول‌ها به وسیله بیماری یا عوامل مضر آسیب می‌بینند رخ می‌دهد (۲۵).

### مورفولوژی آپاپتوز

تغییرات مورفولوژی گوناگونی که در طول آپاپتوز رخ می‌دهند به واسطه میکروسکوپ الکترونی و نوری شناسایی شدند (شکل ۳). در طول روند اولیه آپاپتوز چین خوردگی و پیکنوزیز به وسیله میکروسکوپ نوری قابل رویت است (۲۶). چین خوردگی سلول، کوچک شدن سلول، متراکم شدن سلول و فشرده شدن اندامک‌ها از مشخصات آپاپتوز می‌باشد. پیکنوزیز در نتیجه متراکم شدن کروماتین و برجسته‌ترین ویژگی آپاپتوز است. تاول زدن وسیع غشاء پلاسمایی و جدایی قطعات سلول به شکل اجسام آپاپتوزی در طول فرآیندی به نام جوانه زدن رخ می‌دهد. اجسام آپاپتوزی حاوی سیتوپلاسم با اندامک‌های فشرده با بخشی از هسته یا بدون قطعات هسته می‌باشند. در آپاپتوز تمامیت اندامک‌ها حفظ شده و تمام آن‌ها درون یک غشاء پلاسمایی سالم محصور می‌شوند. این اجسام به وسیله ماکروفاژها، سلول‌های پارانشیمی یا سلول‌های نئوپلاستیک خورده شده و درون فاگولیزوزوم تخریب می‌شوند. ماکروفاژهایی که سلول‌های آپاپتوزی را بلعیده و هضم می‌کنند *tangible body macrophages* نامیده می‌شوند. اساساً واکنش التهابی در ارتباط با فرآیند آپاپتوز وجود ندارد زیرا: (۱) اجزاء سلولی سلول‌های آپاپتوزی به اطراف بافت بینابینی خارج نمی‌شوند (۲) آن‌ها به سرعت به وسیله سلول‌های اطراف از بین می‌روند و به احتمال زیاد از نکروز ثانویه جلوگیری می‌شود (۳) سلول‌های بلعنده، سیتوکین‌های ضد التهابی را تولید نمی‌کنند (۲۷).



فعال و غیر کنترل شده است که طیف وسیعی از سلول‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در صورتی که آپتوز کنترل شده و وابسته به انرژی بوده و می‌تواند تک یا خوشه‌ای از سلول‌ها را تحت تأثیر قرار دهد. آسیب نکروری سلول با میانجی‌گری دو مکانیسم اصلی است: تداخل با منبع انرژی سلول و آسیب مستقیم به غشاء‌های سلولی. برخی از تغییرات مورفولوژیکی اصلی که به وسیله نکرور رخ می‌دهند عبارتند از: تورم سلول، تشکیل واکوئل‌های سیتوپلاسمی، شبکه اندوپلاسمی وسیع، تشکیل تاول‌های سیتوپلاسمی و پارگی غشاء سلولی. از دست رفتن تمامیت غشاء سلول باعث خروج محتویات سلول به بافت اطراف و ایجاد التهاب می‌شود (۳۲).

### □ مسیره‌های آپتوز

مولکول‌های زیادی در فرآیند آپتوز درگیر هستند. تحریک مولکول‌های پیش آپتوزی و یا مهار فاکتورهای ضد آپتوزی بستگی به نوع سلول و محرک دارد. دو مسیر اصلی آپتوز، مسیر خارجی یا مسیر وابسته به گیرنده‌های مرگ و مسیر داخلی یا مسیر میتوکندریایی می‌باشند (۳۳). در مسیر خارجی سلولی با اتصال لیگاند‌های خارج سلولی مانند Fas (Fas) به رسپتورهایشان مثل Fas باعث فعال شدن پروتئین‌های آپتوز نظیر FADD) که در فعالسازی کاسپازها از جمله کاسپاز ۸ نقش دارند می‌گردند. اما در مسیر داخلی سلولی، انتشار سیتوکروم c از میتوکندری و تشکیل آپتوزوم منجر به فعالسازی کاسپاز ۹ می‌شود (۳۴).

### □ مسیر داخلی یا مسیر میتوکندریایی آپتوز

یکی از وقایعی که به طور قطع از میتوکندری در طی آپتوز رخ می‌دهد انتشار سیتوکروم c و دیگر فاکتورهای دخیل در مسیر آپتوز به سیتوزول است. این فاکتورها در پاسخ به انواع محرک‌های آپتوز از فضای بین غشایی آزاد می‌شوند. این فرآیند از طریق پروتئین‌های ضد آپتوزی Bcl-2 مانند Bcl که به غشاء خارجی میتوکندری متصل می‌شود مهار می‌گردد. اما پروتئین‌های دیگر در این خانواده که نقش آن‌ها در پیش برد آپتوز ثابت شده است مانند Bid و Bad، افزایش انتشار سیتوکروم c را باعث می‌شوند. در حضور ATP سیتوکروم c به مولکول Apaf1 و پروکاسپاز ۹ متصل می‌شود. با اتصال

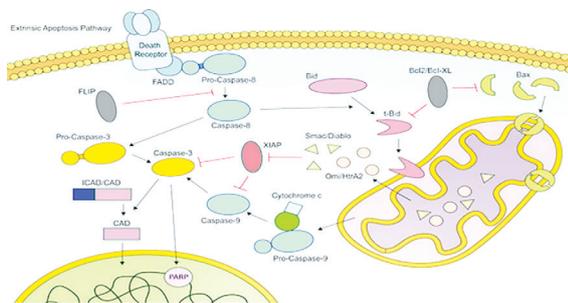
این مولکول‌ها کمپلکسی تشکیل می‌شود که دارای فعالیت پروتئولیتیکی است و می‌تواند با برش در پروکاسپاز ۹ آن را به فرم فعالش یعنی کاسپاز ۹ تبدیل کند. کاسپاز ۹ قادر است پروکاسپاز ۳ غیرفعال را به کاسپاز ۳ تبدیل کند. کاسپاز ۳ به طور مستقیم و غیرمستقیم می‌تواند آنزیم‌هایی را که در اسکلت سلولی و غشاء سلولی و فعالیت هسته ضروری‌اند را تخریب و از بین ببرد. تخریب این آنزیم‌ها و پروتئین‌های حیاتی در سلول از ویژگی‌های شاخص آپتوز است (۳۵).

### □ مسیر خارج سلولی آپتوز یا مسیر گیرنده‌های مرگ

یکی از مسیرهای اصلی القاء آپتوز مسیر خارج سلولی یا مسیر با واسطه گیرنده است (شکل ۲). گیرنده‌های دخیل در این مسیر در غشای پلاسمایی سلول‌ها قرار دارند و با اتصال لیگاند‌های خارج سلولی فعال می‌گردند. گیرنده‌های مرگ به ابر خانواده فاکتور نکرور کننده تومور (TNF) تعلق دارند که دارای یک دومین خارج سلولی غنی از سیستئین بوده و یک ناحیه سیتوپلاسمی به نام دومین مرگ (DD) در بخش سیتوپلاسمی خود می‌باشند. در واقع این دومین‌های مرگ هستند که گیرنده‌های مرگ را قادر به انجام آپتوز می‌کنند. از جمله شناخته‌ترین گیرنده‌های مرگ می‌توان به Fas CD95 یا TRAIL-DR4 (p55) TNFR1، Apo-1 اشاره کرد که به ترتیب به لیگاند‌های CD95L، TNF، TRAIL یا Apo2L متصل می‌گردند (۳۶).

اتصال CD95 به CD95L منجر به تشکیل کمپلکس DISC می‌شود. کمپلکس DISC شامل گیرنده‌های الیگومری و احتمالاً تریمری، مولکول آداپتور دارای دومین مرگ FADD/MORT1، پروکاسپاز ۱۰ و C-FLIP است. در محل کمپلکس DISC پروکاسپاز ۸ پردازش شده کاسپاز ۸ به صورت هتروتترامر تشکیل می‌شود. سپس کاسپاز ۸ فعال آبشار کاسپازی را به راه می‌اندازد. وجود دو نوع مسیر سیگنال آپتوز گیرنده CD95 به اثبات رسیده است. در مسیر سیگنالی نوع I که به واسطه میزان بالای تشکیل DISC و مقادیر زیاد کاسپاز ۸ فعال شناخته می‌شوند، کاسپاز ۸ به طور مستقیم کاسپاز‌های عمل کننده پایین دستی را فعال می‌کند. در مسیر سیگنالی نوع II میزان تشکیل DISC CD95 و بنابراین

مقادیر کاسپاز ۸ فعال کاهش می‌یابد. در این مورد، انتقال سیگنال به یک لوپ تقویتی نیاز دارد. در این لوپ تقویتی، کاسپاز ۸ پروتئینی از خانواده Bcl-2 بنام Bid را برش می‌دهد و فرم کوتاه شدن Bid را تولید می‌کند که در نهایت tBid باعث آزاد شدن سیتوکروم c از میتوکندری می‌شود. با آزاد شدن سیتوکروم c کمپلکس آپتوزوم تشکیل شده و کاسپاز ۹ فعال می‌شود که خود در نهایت کاسپازهای عمل کننده پایین دستی ۳، ۶، ۷ را فعال می‌کند (۳۷).



شکل ۲ - مسیر داخلی و خارجی آپتوز (۳۸).

## تنظیم کننده آپتوز

### پروتئین‌های خانواده Bcl-2

اعضای پروتئین‌های خانواده Bcl-2 از تنظیم کننده‌های بسیار توانا در ایجاد تغییرات در میتوکندری در طی آپتوز و نکروز هستند. تاکنون بیش از ۳۰ عضو از این خانواده طی سال‌های پیش شناسایی شده است که دارای اثر مثبت و یا منفی در آغاز فرآیند مرگ سلولی آپتوز هستند. بیشتر این پروتئین‌ها در القاء و فعال سازی آپتوز شرکت می‌کنند. اعضای این خانواده جزو سوبسترهای خاصی‌اند که در طی مسیر آپتوز توسط کاسپازها و p53 فعال می‌شوند. برخی از این پروتئین‌ها جزء پیش برندهای آپتوز و برخی ضد آپتوز هستند. این پروتئین‌ها توانایی اتصال به غشاء را دارند و با اتصال به غشاء باعث تشکیل کانال‌های غشایی می‌شوند (۳۹).

### اعضای ضد آپتوزی Bcl-2

این گروه نقش مهمی در فرآیند آپتوز بر عهده دارند و شامل Bcl-2، Bcl-x، Bcl-w، Mcl-2 و Al می‌باشند. پروتئین‌های این خانواده از طریق موتیف های BH4-BH1

با سایر پروتئین‌های خانواده Bcl-2 که در روی غشای اندامک‌های درون سلولی مانند غشای خارجی میتوکندری و شبکه آندوپلاسمی هستند واکنش می‌دهند. موتیف های BH4-BH1 با ایجاد یک شیار آبگریز پایدار به موتیف های BH3 در پروتئین‌های Bcl-2 پیش برنده آپتوز متصل می‌شوند و نهایتاً از اتصال پروتئین‌های پیش برنده آپتوز به غشای این اندامک‌ها ممانعت می‌کنند (۴۰).

### اعضای پیش برنده آپتوزی Bcl-2

این پروتئین‌ها که سبب تقویت مسیر آپتوز می‌شوند به دو گروه چند دومینی و تک دومینی تقسیم می‌شوند: پروتئین‌های چند دومینی پیش برنده آپتوز: این گروه دارای موتیف های BH3-BH1 بوده و شامل Bax، Bak و Bok می‌باشند. پروتئین‌های Bax و Bad در اثر بافت‌ها بیان می‌شوند اما بیان Bok محدود به بافت‌های تولید مثلی است. این پروتئین‌ها با یک سری تغییرات قابلیت ایجاد همودایمر، هتروداایمر و هموالیگومرها و تشکیل غشا را دارند.

پروتئین‌ها تک دومینی پیش برنده آپتوز: این گروه تنها دارای دومین BH3 در ساختارشان هستند که از این نظر مشابه به پروتئین‌های دیگر Bcl-2 می‌باشند. از جمله این اعضا می‌توان به پروتئین‌های Bad و Bid اشاره کرد که در سلول‌های سالم غیرفعال بوده و در پاسخ به القاء آپتوز رونویسی می‌شوند و بعد از تغییرات پس ترجمه‌ای و استقرار در محل مناسب در درون سلول، فعالیت خود را به دست می‌آورند (۴۱).

### نتیجه گیری

در این مقاله در مورد نقش دقیق نقاط واریسی چرخه سلولی در کنترل چرخه سلولی بحث کرده‌ایم و اینکه چگونه تنها جنبه‌های خاصی از این نقاط واریسی در سلول‌های سرطانی به خطر می‌افتند تا امکان تقسیم سلولی مداوم را فراهم کنند. این کار درمان‌های موجود را هدایت و بهبود می‌بخشد و فرصت‌هایی را برای توسعه درمان‌های جدید و ترکیبی برجسته می‌سازد که به طور خاص شامل هدف قرار دادن مکانیسم‌های تحمل استرس رونویسی، نقطه واریسی میتوزی و پروتئین‌ها و فرآیندهای دخیل در به تأخیر انداختن یا توقف پیشرفت چرخه سلولی است. این استراتژی‌های جدید را می‌توان به تنهایی یا در ترکیب با داروهای





فعلی را هدایت کرده و فرصت‌های درمانی را برای بهبود درمان اولیه با هدف درمانی (targeted therapy) ایجاد می‌کند، چه از طریق دقت بیشتر (precision medicine) یا با گسترش روش‌های درمانی و تصمیمات درمانی آگاهانه‌تر که منجر به نتایج بهتر برای بیماران می‌شود.

موجود که باعث آسیب DNA و استرس رونویسی می‌شوند، استفاده کرد. علاوه بر این، چشم اندازی را معرفی می‌کند که سرطان را می‌توان با داروهای مدیریتی کرد که سلول‌های سرطانی را مجبور به خروج دائمی از چرخه سلولی می‌کند. به طور کلی، درک ما از کنترل چرخه سلولی و سرطان، درمان‌های

## References:

- 1- Madmoli M. Clinical and laboratory finding in children with leukemia: A systematic review. *International Journal of Research Studies in Science, Engineering and Technology*. 2018; 5(10):1-6.
- 2- Moslemirad M, Madmoli M, Madmoli Y, Niksefat M. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes and its related factors in diabetic patients hospitalized in Khatam-ol-Anbia hospital in Shoushtar, 2014-15: A retrospective study. *Journal of Research in Medical and Dental Science*. 2018; 6(3):421-6.
- 3- A. Howard, S. R., Synthesis of deoxyribonucleic acid in normal and irradiated cells and its relation to chromosome breakage, *Heredity*.1953;6: 261–273.
- 4- Norbury C, Nurse P. Animal cell cycles and their control. *Annual review of biochemistry*. 1992; 61(1):441-68.
- 5- Malhotra H, Radich J, Garcia-Gonzalez P. Meeting the needs of CML patients in resource-poor countries. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2019; 2019(1):433-42.
- 6- Singhal N, Bapsy P, Babu K, George J. Chronic myeloid leukemia. *JAPI*. 2004; 52:410-6.
- 7- Kerr JF. History of the events leading to the formulation of the apoptosis concept. *Toxicology*. 2002; 181:471-4.
- 8- Qin Q-P, Chen Z-F, Qin J-L, He X-J, Li Y-L, Liu Y-C, et al. Studies on antitumor mechanism of two planar platinum (II) complexes with 8-hydroxyquinoline: synthesis, characterization, cytotoxicity, cell cycle and apoptosis. *European journal of medicinal chemistry*. 2015; 92:302-13.
- 9- Fisher RP. The CDK network: linking cycles of cell division and gene expression. *Genes & cancer*. 2012; 3(11-12):731-8.
- 10- Kovacs LA, Orlando DA, Haase SB. Transcription network and cyclin/CDKs: The yin and yang of cell cycle oscillators. *Cell cycle*. 2008; 7(17):2626-9.
- 11- Matthews HK, Bertoli C, de Bruin RA. Cell cycle control in cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2022; 23(1):74-88.
- 12- John. P.C.L. The cell cycle. *CUP Archive*: 1981; 1-4.
- 13- Liu, K. et al. The role of CDC25C in cell cycle regulation and clinical cancer therapy: a systematic review. *Cancer Cell Int*.2020; 20, 1–16.
- 14- Pérez de Castro, I., de Cárcer, G. & Malumbres, M. A census of mitotic cancer genes: new insights into tumor cell biology and cancer therapy. *Carcinogenesis*.2007; 28, 899–912.
- 15- Borah, N. A. & Reddy, M. M. Aurora kinase B inhibition: a potential therapeutic strategy for cancer. *Molecules*.2021; 26, 1981.
- 16- Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*.2011; 144, 646–674.
- 17- Zilfou, J. T. & Lowe, S. W. Tumor suppressive functions of p53. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*.2009; 1, a001883.
- 18- Chen, J. The cell-cycle arrest and apoptotic functions of p53 in tumor initiation and progression. *Cold Spring Harb. Perspect. Med*.2016;6, a026104.
- 19- Hafner, A., Bulyk, M. L., Jambhekar, A. & Lahav, G. The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*.2019; 20, 199–210.
- 20- Chen, H. Z., Tsai, S. Y. & Leone, G. Emerging roles of E2Fs in cancer: an exit from cell cycle control. *Nat. Rev. Cancer*.2009 9, 785–797.
- 21- Matthews, H.K., Bertoli, C. & de Bruin, R.A.M. Cell cycle control in cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*.2022; 23, 74–88.
- 22- Clarkson. B. Strife. A. Wisniewski. D. Lambek. C. L. and Lio. C. 2003. Singhal. N.Bapsy. P. Babu K.G. and George. J. Chronic myeloid leukemia. *JAPI*; 2004; 52: 410-416.
- 23- Kerr J.F. Wyllie A.H. and Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972; 26: 239-257.
- 24- Kerr J.F. 2002. History of the events leading to the formulation of the apoptosis concert. *Toxicology* 2002; 181-182:471-474.
- 25- Norbury. C.J. and Hickson. I. D. Cellular responses to DNA damage. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*.2001; 41: 367-401.
- 26- Savill. J. and Fadok. V. Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature*.2000; 407:784-788.
- 27- Kurosaka. K. Takahashi M. Watanabe.N. and Kobayashi. Y. Silent cleanup of very early Apoptotic cells by macrophages.*J Immunol*.2003; 171: 4672–4679.
- 28- Savill. J. and Fadok. V. Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature*.2000; 407:784-788.
- 29- Ziess. C.J. The apoptosis –necrosis continuum: insights from genetically altered mice. *Vet Pathol*.2003; 40:481-495.
- 30- Leist. M. Single. B. Castoldi. A.F. Intracellular adenosine triphosphate (ATP) concentration: a switch in the decision between apoptosis and necrosis.*J Exp Med*.1997; 185: 1481-1486.
- 31- Fiers. W. Beyaert. R. Declercq. W. and Vandenabeele. p. More than one way to die. *Apoptosis. Necrosis and reactive oxygen damage. Oncogen*.1999; 18: 7719-7730.
- 32- Lorenzo. G. Eugenia M. Oliver. K.and et al. Targeting post – mitochondrial effectors of Apoptosis forneuroprotection. *Biochemical etbiophysica acta*.2009; 402-413.
- 33- Irina. V.S. Signaling mechanisms of apoptosis –lpe programmed cell death in unicellular Euklaryotes.*Comparative Biochemistry and physiology*.2010; 155: 341-353.
- 34- Dan. L.and Urmas A. Cell differentiation: reciprocal regulation of Apaf-1 and inhibitor of apoptosis proteins.*The journal ofcell Biology*.2004; 167: 193-195.
- 35- Peter.M.E. Budd. R.C. Desbarats. J. and Hedrick. S.M. The CD95 receptor: Apoptosis revisited.*Cell*.2007; 129:447-451.
- 36- Jerzy. M.A. and Suzzane. C. Bcl-23-regulated apoptosis: mechanism and therapeutic potential *Current Opinion in Immunology*.2007; 19:488-496.
- 37- Morgan. D.O. The cell cycle: principles of control. *New Science Press*: 2007; 1-4.
- 38- Gupta. R.R. Topics In heterocyclic chemistry. Series Ed: 2007; 8-11.
- 39- Galvani. D.W. and Cawley.J.C. Mechanism of action of alpha interferon in chronic Granulocytic leukemia: evidence for preferential inhibition of late progenitor's.*Br J Haematol*. 1989; 73:475-479.
- 40- Sawyers. C.L. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*.1999; 340: 1330 -1340.
- 41- Brunstein. C.G. and Meglave. P.B. The biology and treatment of chronicmyelogenous Leukemia. *Oncology*.2001; 15:31-35

