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

● 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 می گویند اما آپوپتوز یک فرآیند شدیداً تنظیم شده مرگ سلولی است که نه تنها در توسعه شکل و مورفوژنز 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 یوکاریوت ها 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 اتوفاژی و چند نوع مرگ دیگر هستند که در میان آن‌ها مکانیسم مولکولی آپاپتوز

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-10]

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

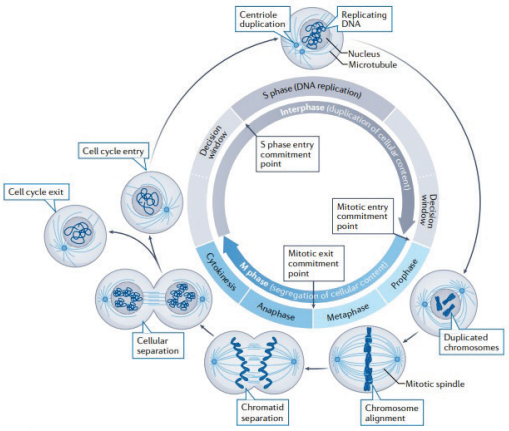
این مطالعه از نوع روایی – تحلیلی بوده که با استفاده از موتورهای جستجوی Google و Google Scholar و مقالات نمایه شده در Academia، Scopus و Pub med استفاده گردید. در این مطالعه از کلید واژه‌هایی همچون Cancer، cell cycle، apoptosis، Cell nutrition جهت بررسی مقالات انتخاب شد.

❑ چرخه تقسیم سلولی

در یوکاریوت های 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 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 در 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 فاز 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 صحبت 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

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-10]

آغاز مرحله بعد می‌شـــود. جهش‌هایی که عمل طبیعی این نقاط کنترل را غیر فعال کرده و یا تغییر می‌دهند، در تولید ســـلول‌های سرطانی شرکت دارند زیرا باعث تغییر در سطح بیان ژن‌ها در نتیجه رشـــد کنترل نشـــده سلول می‌شوند. از این رو کنترل تقســـیم ســـلولی همچون همانند سازی و رونویســـی از فرآیندهای اساسی ســـلول بوده و در مراحل ابتدایی تکامل سلول‌ها به میزان زیادی ایجاد شده و تکامل یافته اســـت. اصلی‌ترین این کنترل‌ها مربوط به تعداد کمی از پروتئین کینازهای هترودایمری بوده و شـــامل زیر واحد تنظیمی (ســـیکلین) و زیر واحد کاتالیزی (کیناز وابسته به سیکلین یا CDK) است. این کینازها فعالیت پروتئین‌های متعددی را که در همانند ســـازی DNA و میتوز شـــرکت دارند با فســـفریله نمـــودن آن‌هـــا در جایگاه‌های تنظیمی خاص، تنظیم کرده و بـــرای 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 رونویســـی، که باعث دورهای مداوم و بیش از حد تقسیم سلولی می‌شود، مشخصه سرطان است. اخیراً دریافته‌اند که این تقســـیم ســـلولی پیوســـته توسط جهش‌هایـــی انجام می‌شـــود که هم از آپوپتـــوز جلوگیری می‌کند و هم خروج چرخه ســـلولی را به خطر می‌اندازد، نه اینکه فقط باعث پیشرفت چرخه سلولی کنترل نشده شود. این جهش‌ها در مســـیرهای پیام رسانی که خروج از چرخه سلولی را آغاز می‌کند یا ورود فاز S را تقویت می‌کند بیشتر بـــوده (۱۳) اما در مســـیرهایی کـــه 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 تقســـیم بی پایان چالش‌های اساســـی را برای سلول‌های ســـرطانی ایجاد می‌کنند که به برخی از نقاط وارِسی (مثلاً استرس رونویسی یا نقطه وارِسی میتوزی) بـــرای عملکرد خود نیاز دارند (۱۶). درک این که چگونه سلول‌های ســـرطانی بر این چالش‌ها غلبه می‌کنند، آسیب پذیری هایی را نشان می‌دهد که می‌توان آن‌ها را به صورت درمانی مورد هدف قرار داد.

❑ نقاط وارِسی چرخه سلولی در سرطان

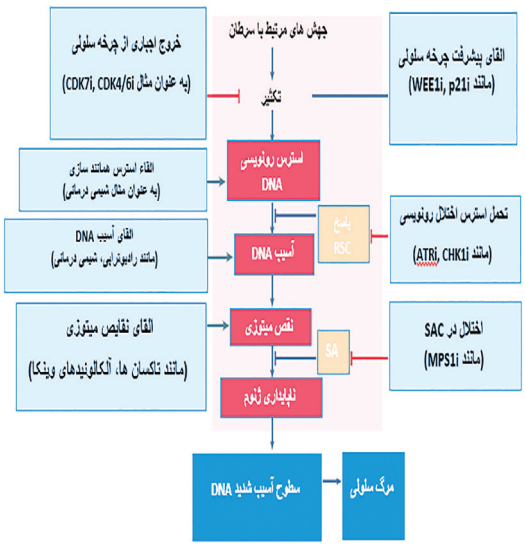
ســـلول‌ها می‌توانند به صورت برگشـــت پذیـــر، از طریق فاز ســـکون یا خاموشـــی (quiescence)، یا غیر قابل برگشـــت، بـــا پیـــری (senescence) یا آپوپتوز از چرخه ســـلولی خارج شـــوند. تصمیم برای خروج از چرخه ســـلولی فقط به یکی از نقاط وارِسی چرخه سلولی بستگی دارد – نقطه وارِسی آسیب DNA. در طول اینترفاز، در پاســـخ به آسیب غیرقابل جبران DNA، نقطه وارِسی آســـیب DNA می‌تواند خاموشی، پیری یا مرگ برنامه‌ریزی شـــده ســـلولی را تا حد زیـــادی از طریق مسیرهای وابســـته به p53 آغاز کند (۱۷ و ۱۸). جای تعجب نیست که جهش‌های p53 شـــایع‌ترین جهش‌های موجود در سرطان هستند (۱۹). با این حال، حتی اگر جهش‌های مرتبط با سرطان مانع خروج چرخه ســـلولی شوند، باز هم می‌توان از رونویسی مداوم با مسدود کردن ورود چرخه سلولی در فاز پیش رونویسی G_1 جلوگیری کرد که به فعال سازی رونویسی وابسته به E2F بســـتگی دارد. در همین راســـتا، جهش‌های مرتبط با ســـرطان در این مســـیر در همه انواع سرطان یافت شده است و شـــامل جهش در بسیاری از انکوژن ها و سرکوبگرهای تومور اســـت. این جهش‌ها رونویسی وابسته به E2F را القا می‌کنند، ورود فـــاز S را ارتقا می‌دهند و توانایی ســـلول برای خروج از چرخه ســـلولی در فاز پیش رونویســـی را به خطـــر می‌اندازند (۲۰). مهم‌تر از همه، عملکردهای اصلی ســـایر نقاط وارِســـی چرخه سلولی (نقطه وارِسی اســـترس تکثیر DNA و SAC) در سلول‌های ســـرطانی به صورت مهم و حیاتی باقی می‌مانند و بنابراین اغلب جهش پیدا نمی‌کنند. این شـــامل توقف موقت چرخه ســـلولی وابسته به نقطه وارِســـی قبل و در طول میتوز اســـت، که برای جلوگیری از ســـطوح فاجعه بار آسیب DNA ناشـــی از استرس همانند ســـازی یا مونتاژ ناقص دوک تقسیم ضروری است.

❑ کنترل چرخه سلولی در سرطان: فرصت‌های درمانی

سرطان با جهش در DNA شـــروع می‌شود که به سلول‌ها

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-10]

اجـــازه می‌دهد به طور مداوم تقســـیم شـــوند. نتیجه مهم این اســـت که همه ســـرطان‌ها برای جلوگیری از ناپایداری ژنوم و مرگ ســـلولی به تقسیم سلولی پیوســـته و جنبه‌های خاصی از پاســـخ‌های نقطه وارِسی چرخه ســـلولی وابسته هستند که می‌تواند در درمان سرطان مورد استفاده قرار گیرد (۲۱).



شکل ۲ - تکثیر مداوم سرطان فرصت‌های درمانی زیادی را ارائه می‌دهد

پیامدهای گام به گام جهش‌های مرتبط با سرطان که امکان تکثیر مداوم ســـلولی را فراهم می‌کند و پاسخ‌های سلولی که با ممانعت یا به حداقل رســـاندن (با پیکان‌های مسدود کننده در شکل نشـــان داده شده اســـت) فرآیندهایی که می‌تواند منجر به ناپایداری شـــدید ژنومی و مرگ سلولی شود (در کادر قرمز رنگ). تداوم تکثیر خود، پیامدهای آن و پاســـخ‌های سلولی به آن‌ها، فرصت‌های درمانی (که در جعبه‌های خاکســـتری نشان داده شده‌اند) را نشان می‌دهند که می‌توان از طریق استفاده و توســـعه داروها و/یا درمان‌های ضد سرطان (که در پرانتز نشان داده شده است) استفاده کرد.

ATRi، آتاکسی تلانژکتازی و مهارکننده پروتئین مربوط به CDK6/4i. Rad3، مهارکننده کیناز ۶/۴ وابسته به سیکلین. CDK7i، مهار کننده کیناز ۷ وابســـته به سیکلین. CHK1i، مهارکننده CHK1. MPS1i، مهار کننده MPS1؛ p21i، p21 بازدارنده؛ RSC، نقطه وارسی استرس رونویسی؛ SAC، نقطه وارسی مونتاژ اسپیندل؛WEE1i، بازدارنده WEE1

❑ انواع مرگ سلولی

مرگ ســـلولی دارای انواع مختلفی اســـت کـــه به طور کلی به دو دســـته مرگ فیزیولوژیک و نکروز تقسیم می‌شود. انواع مرگ فیزیولوژیک شامل آپاپتوز اتوفاژی و چند نوع مرگ دیگر هســـتند که در میان آن‌ها مکانیسم مولکولی آپاپتوز بیشتر از همه مورد مطالعه قرار گرفته است. آپاپتوز دارای دو نوع اصلی است. آپاپتوز وابسته به کاسپازها و آپاپتوز مستقل از کاسپازها. نوع وابســـته به کاسپازها را به دو دسته اصلی تقسیم می‌کنند: مسیر وابسته به کاسپاز ۸ که به آن مسیر گیرنده‌ای و یا مسیر خارج ســـلولی نیز گفته می‌شود و مســـیر وابسته به کاسپاز ۹ که به آن مســـیر میتوکندریایی و یا مســـیر داخل سلولی نیز می‌گویند (۲۲).

❑ آپاپتوز

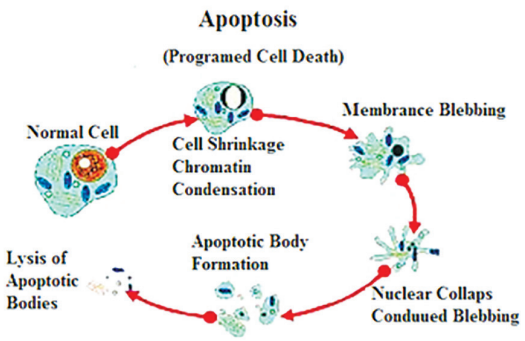
آپاپتوز یک مکانیســـم حفاظت شـــده بسیار تکاملی از مرگ سلولی است که به وســـیله طیف وسیعی از محرک‌های خارج سلولی و یا داخل سلولی شامل سیگنال‌های رشد، زیست محیطی و اســـترس داخل سلولی موجب شده اســـت. این یک فرآیند کنترل ژنتیکی است، نقش مهمی در توسعه و هموستازی بافت بازی می‌کند. به عنوان یک مکانیسم قوی از حفاظت تومور در نظر گرفته شـــده است، ســـلول‌های اضافی، نامطلوب یا آسیب دیده را حذف می‌کند. همچنین در پاسخ ایمنی ضروری است و اســـتراتژی مؤثر از عفونت ویروســـی تشکیل می‌دهد. فرآیند مرگ برنامه ریزی شـــده ســـلول یا آپاپتوز، معمولاً به وســـیله ویژگی‌های مورفولوژی مشـــخص و مکانیسم‌های بیوشیمیایی وابســـته به انرژی تشخیص داده می‌شود. آپاپتوز به عنوان جزء حیاتی در فرآیندهای مختلف از جمله نوســـازی معمول سلول، رشد مناسب و عملکرد سیســـتم ایمنی بدن، ضعف وابسته به هورمون، تکامل جنینی و مرگ سلولی ناشی از مواد شیمیایی در نظر گرفته می‌شـــود. آپاپتوز نامناسب (خیلی کم یا بیش از حد) در بســـیاری از شرایط انسان شـــامل بیماری‌های تحلیل سیستم عصبی، آســـیب ایســـکمیک، اختلالات سیستم خود ایمنـــی و انواع زیادی از ســـرطان‌ها رخ می‌دهـــد. واژه آپاپتوز (a-pop-toe-sis) ابتـــدا در یـــک مقاله توســـط کر، وایلی و

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-10]

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 هوموآستاتیک 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، سیتوکین های ضد التهابی را تولید نمی‌کنند (۲۷).



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 می‌کند. 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

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-10]

فعال و غیر کنترل شده اســت که طیف وسیعی از سلول‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در صورتی که آپاپتوز کنترل شــده و وابســته به انرژی بوده و می‌تواند تک یا خوشه‌ای از سلول‌ها را تحت تأثیر قرار دهد. آســیب نکروزی ســلول با میانجی گری دو مکانیســم اصلی است: تداخل با منبع انرژی سلول و آسیب مستقیم به غشاءهای ســلولی. برخی از تغییرات مورفولوژیکی اصلی که به وســیله نکروز رخ می‌دهند عبارتند از: تورم سلول، تشــکیل واکوئل های 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).

❑ مسیرهای آپاپتوز

مولکول‌های زیادی در فرآیند آپاپتوز درگیر هستند. تحریک مولکول‌های پیش آپاپتوزی و یا مهار فاکتورهای ضد آپاپتوزی بســتگی به نوع ســلول و محرک دارد. دو مسیر اصلی آپاپتوز، مســیر خارجی یا مسیر وابســته به گیرنده‌های مرگ و مسیر داخلی یا مســیر میتوکندریایی می‌باشــند (۳۳). در مســیر خارجی سلولی با اتصال لیگاندهای خارج سلولی مانند (Fasl) به رسپتورهایشــان مثل (Fas) باعث فعال شدن پروتئین‌های آپاپتوز نظیر (FADD) که در فعالســازی کاســپازها از جمله کاســپاز ۸ نقش دارند می‌گردند. اما در مســیر داخلی سلولی، انتشار سیتوکروم c از میتوکندری و تشکیل آپاپتوزوم منجر به فعالسازی کاسپاز ۹ می‌شود (۳۴).

❑ مسیر داخلی یا مسیر میتوکندریایی آپاپتوز

یکی از وقایعی که به طور قطع از میتوکندری در طی آپاپتوز رخ می‌دهد انتشــار سیتوکروم C و دیگر فاکتورهای دخیل در مسیر آپاپتوز به سیتوزول است. این فاکتورها در پاسخ به انواع محرک‌های آپاپتوز از فضای بین غشــایی آزاد می‌شــوند. این فرآیند از طریق پروتئین‌های ضد آپاپتوزی Bcl-2 مانند Bcl که به غشاء خارجی میتوکندری متصل می‌شود مهار می‌گردد. اما پروتئین‌هــای دیگر در این خانواده که نقش آن‌ها در پیش برد آپاپتوز ثابت شــده است مانند Bad و Bid، افزایش انتشار ســیتوکروم C را باعث می‌شوند. در حضور ATP سیتوکروم c به مولکول Apafl و پروکاســپاز ۹ متصل می‌شــود. با اتصال این مولکول‌ها کمپلکســی تشکیل می‌شــود که دارای فعالیت پروتئولیتیکی اســت و می‌تواند با برش در پروکاســپاز ۹ آن را به فرم فعالش یعنی کاسپاز ۹ تبدیل کند. کاسپاز ۹ قادر است پروکاســپاز 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 ســلول از ویژگی‌های شاخص آپاپتوز است (۳۵).

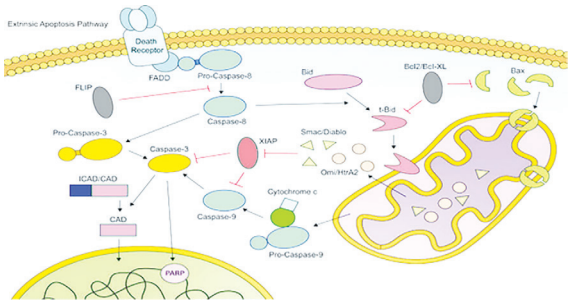
❑ مســیر خارج ســلولی آپاپتوز یا مســیر گیرنده‌های مرگ

یکی از مســیرهای اصلی القاء آپاپتوز مسیر خارج سلولی یا مســیر با واسطه گیرنده است (شکل ۲). گیرنده‌های دخیل در این مسیر در غشای پلاسمایی ســلول‌ها قرار دارند و با اتصال لیگاندهای خارج ســلولی فعال می‌گردنــد. گیرنده‌های مرگ به ابر خانواده فاکتور نکــروز کننده تومور (TNF) تعلق دارند که دارای یک دومین خارج ســلولی غنی از سیســتئین بوده و یــک ناحیه سیتوپلاســمی به نام دومین مــرگ (DD) در بخش سیتوپلاسمی خود می‌باشــند. در واقع این دومین‌های مرگ هســتند که گیرنده‌های مرگ را قادر بــه انجام آپاپتوز می‌کنند. از جمله شــناخته‌ترین گیرنده‌های مرگ می‌توان به CD95 Fas یا TRAIL-R1(DR4)، TNFRl (p55)، Apo-l اشاره کرد که بــه ترتیب به لیگاندهای CD95L، TNF، TRAIL یا Apo2L متصل می‌گردند (۳۶).

اتصــال CD95 بــه CD95L منجر به تشــکیل کمپلکس DISC می‌شود. کمپلکس DISC شامل گیرنده‌های الیگومری و احتمــالاً تریمــری، مولکــول آداپتــور دارای دومین مرگ FADD/MORTl، پروکاسپاز ۱۰ و C-FLIP است. در محل کمپلکس DISC پروکاســپاز ۸ پردازش شــده کاســپاز ۸ به صورت هتروتترامر تشکیل می‌شود. سپس کاسپاز ۸ فعال آبشار کاسپازی را به راه می‌اندازد. وجود دو نوع مسیر سیگنال آپاپتوز گیرنده CD95 به اثبات رســیده است. در مسیر سیگنالی نوع I که به واســطه میــزان بالای تشــکیل DISC و مقادیر زیاد کاسپاز ۸ فعال شناخته می‌شــوند، کاسپاز ۸ به طور مستقیم کاسپازهای عمل کننده پایین دستی را فعال می‌کند. در مسیر ســیگنالی نوع II میــزان تشــکیل CD95 DISC و بنابراین

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-10]

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 آپاپتوزوم 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 آپاپتوز (۳۸).

❑ تنظیم کننده آپاپتوز

پروتئین‌های خانواده Bcl-2

اعضای پروتئین‌های خانواده Bcl-2 از تنظیم کننده‌های بسیار توانا در ایجاد تغییرات در میتوکندری در طی آپاپتوز 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 آپاپتوز هستند. بیشتر این پروتئین‌ها در القاء و فعال سازی آپاپتوز شرکت می‌کنند. اعضای این خانواده جزو سوبسترهای خاصی‌اند که در طی مسیر آپاپتوز توسط کاسپازها و p53 فعال می‌شوند. برخی از این پروتئین‌ها جزء پیش برندهای آپاپتوز و برخی ضد آپاپتوز هستند. این پروتئین‌ها توانایی اتصال به غشاء را دارند و با اتصال به غشاء باعث تشکیل کانال‌های غشایی می‌شوند (۳۹).

❑ اعضای ضد آپاپتوزی Bcl-2

این گروه نقش مهاری در فرآیند آپاپتوز 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 آپاپتوز متصل می‌شوند و نهایتاً از اتصال پروتئین‌های پیش برنده آپاپتوز به غشای این اندامک‌ها ممانعت می‌کنند (۴۰).

❑ اعضای پیش برندهٔ آپاپتوزی Bcl-2

این پروتئین‌ها که سبب تقویت مسیر آپاپتوز می‌شوند به دو گروه چند دومینی و تک دومینی تقسیم می‌شوند:

پروتئین‌های چند دومینی پیش برنده آپاپتوز: این گروه دارای موتیف های BH3-BH1 بوده و شام 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، هترودایمر و همواليگومرها و تشکیل غشا را دارند.

پروتئین‌ها تک دومینی پیش برنده آپاپتوز: 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 آپاپتوز 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 وارِسی چرخه سلولی در کنترل چرخه سلولی بحث کرده‌ایم و اینکه چگونه تنها جنبه‌های خاصی از این نقاط وارِسی 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 وارِسی 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

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-10]

موجود که باعث آســیب DNA و استرس رونویسی می‌شوند، اســتفاده کرد. علاوه بر این، چشم اندازی را معرفی می‌کند که ســرطان را می‌توان بــا داروهایی مدیریت کرد که ســلول‌های ســرطانی را مجبور به خروج دائمی از چرخه سلولی می‌کند. به طور کلی، درک ما از کنترل چرخه سلولی و سرطان، درمان‌های فعلی را هدایت کرده و فرصت‌های درمانی را برای بهبود درمان اولیه بــا هدف درمانی (targeted therapy) ایجاد می‌کند، چه از طریق دقت بیشــتر (precision medicine) یا با گسترش روش‌هــای درمانی و تصمیمات درمانــی آگاهانه‌تر که منجر به نتایج بهتر برای بیماران می‌شود.

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. Wisnieweski. 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 difines 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 difines 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 forvneuroprotection. Biochemical etbiophysica acta.2009; 402-413.

33- Irina. V.S. Signaling mechanisms of apoptosis –lpke 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- Jerry. 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 inhibiton 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

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-10]