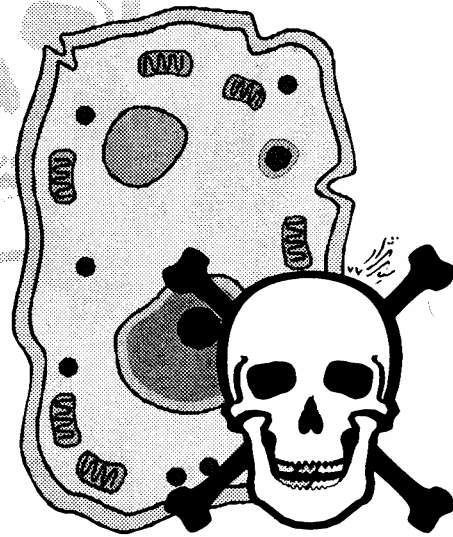


آپوپتوزیس



ترجمه : دکتر محمد حسین پور غلامی
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

اهمیت زیاد آن پی برده‌اند. نقش آن در رشد سیستم ایمنی، کنترل واکنش‌های ایمنی و همین‌طور در عملکرد سلول‌های T مشخص شده است. اطلاعات جمع‌آوری شده نشان می‌دهد که اختلال در آپوپتوزیس و عدم حذف طبیعی سلول با بروز بیماری‌های نظیر سرطان مرتبط می‌باشد. علاوه‌براین نقش تغییر در آپوپتوزیس در بیماری‌های مزمن دیگر نظیر اختلالات اتوایمیون و نروژنراتیو به تدریج در حال آشکار شدن است.

اهداف آموزشی

با خواندن این مقاله، خواننده با مفهوم اولیه مرگ طبیعی سلول یا آپوپتوزیس آشنا خواهد شد. علاوه بر این نقش آپوپتوزیس در عملکرد سیستم ایمنی و دخالت این پدیده در بیماری‌های گوناگون مطرح خواهد شد.

خلاصه

آپوپتوزیس (apoptosis) فرآیندی مهم در حفظ تعادل سلول‌های بدن است که اخیراً به

سابقه

مرگ سلول به شیوه آپوپتوتیک پروسه‌ای است با برنامه و کنترل شده جهت خود نابودی سلول است که مستلزم ساخت پروتئین و نشانه‌های خاص سلولی و پروتئین‌ها می‌باشد. آپوپتوزیس نقشی اساسی در سوخت و ساز طبیعی بافت، شکل‌گیری سیستم ایمنی و دفاعی بدن و حفاظت در برابر تولید تومور دارد. مسیر مرگ سلولی وقتی فعال می‌شود که دیگر آن سلول مورد نیاز نباشد یا اینکه آسیب جدی به آن وارد شده باشد. شروع روند مرگ سلولی می‌تواند با یک محرک خارجی نظیر قطع یک فاکتور حیاتی رشد یا هورمون و یا اتصال به گیرنده‌های آپوپتوزیس رخ دهد. از طریق دیگر یک محرک داخلی ناشی از تماس با اشعه و یا سموم و یا در واکنش به ناهنجاریهای متابولیک یا چرخه سلولی می‌تواند موجب القا آپوپتوزیس شود. به دنبال شروع این روند نشانه پردازیهای درون سلولی باعث فعال شدن مسیر مرگ خواهند گشت. آپوپتوزیس با بروز یک سری تغییرات پی‌درپی در شکل سلول شناخته می‌شود. ابتدا حجم سلول کاهش می‌یابد به دنبال آن هسته چروکیده شده و کروماتین نیز متراکم می‌گردد. سپس هسته از هم فرو می‌پاشد و موجب تولید تکه‌های کوچک سلولی یا اجسام آپوپتوتیک می‌شود. آخرین مرحله، فاگوسیتوز اجسام آپوپتوتیک می‌باشد. این کار با هدف جلوگیری از آزاد شدن مواد درون سلولی و ممانعت از بروز التهاب در سلولهای مجاور

تمامی موجودات چند سلولی دارای یک سیستم به شدت کنترل شده برای رشد، بقا و مرگ سلولی می‌باشند. برای کنترل تعداد سلولها مکانیزمهایی باید وجود داشته باشد. مبنای این کار تکثیر سلول و حذف سلول می‌باشد. تکثیر سلولی پروسه‌ای است که دقیقاً کنترل می‌شود اما به تازگی دریافته‌اند که کنترل حذف سلولی نیز مکانیزم عمده‌ای در حفظ تعادل سلولی می‌باشد. در روند حذف سلولی، آپوپتوزیس نقشی کلیدی دارد. آپوپتوزیس یک نوع مرگ از پیش طراحی شده و فیزیولوژیک سلولی می‌باشد که در آن سلول به طور فعال در نابودی خود نقش دارد.

یکی از ویژگیهای این نوع خودکشی سلولی ژنتیکی این است که اجزای سلول از بین رفته به نحوی برداشته و حذف می‌شوند که به سلولهای بافت همجوار آسیبی وارد نمی‌شود.

کلمه apoptosis از دو کلمه یونانی apo به معنای جدایی و ptosis به معنای افتادن یا ریزش مشتق شده است. به طور کلاسیک از این واژه جهت توصیف ریزش برگ درختان در پاییز استفاده می‌شده است.

در علم پزشکی این واژه اول بار در سال ۱۹۷۲ توسط برخی دانشمندان دانشگاه ادینبو رو (اسکاتلند) برای توصیف مرگ فیزیولوژیک سلول به کار گرفته شد. اما فقط طی ده سال گذشته بود که به اهمیت ویژه آپوپتوزیس در حفظ طبیعی سلول و همین‌طور ایجاد بیماریهای مختلف پی برده شده است.

صورت می‌گیرد. تغییرات ایجاد شده در شکل سلول طی روند آپوپتوزیس با تغییرات حاصل در نکروز سلولی متفاوت است. نکروز روش دیگر مرگ سلولی است که ناشی از بیماری می‌باشد. نکروز فرآیندی نامنظم و غیربرنامه‌ریزی شده است که ویژگی آن متورم و پاره شدن سلول است که به دنبال آن یک واکنش التهابی در بافت‌های مجاور نیز به وقوع می‌پیوندد.

عوامل متعدد خارج یا داخل سلولی می‌توانند موجب شروع پروسه آپوپتوزیس شوند. در این میان می‌توان به بعضی پروتئین‌های آزاد شده از بعضی سلول‌های سیستم ایمنی (نظیر T cells) و یا دارو‌هایی نظیر کورتیکواستروئیدها اشاره نمود. این عوامل موجب فعال شدن آنزیم‌های پروتئولیتیک و به دنبال آن شکسته شدن پروتئین‌های درون سیتوپلاسم و هسته می‌شوند.

کنترل آپوپتوزیس

مسیرهای داخلی کنترل‌کننده آپوپتوزیس شامل عوامل یا مکانیزم‌هایی است که آن را القا یا سرکوب می‌کنند. از بین القاکننده‌ها می‌توان به فعال‌کننده‌های فیزیولوژیک نظیر گلوکوکورتیکوئیدها، TNF، القاکننده‌های ناشی از آسیب نظیر رادیکال‌های آزاد، عوامل درمانی نظیر شیمی‌درمانی و اشعه‌های گامای ماورای بنفش و سمومی نظیر اتانول اشاره کرد. از مهارکننده‌های آپوپتوزیس می‌توان به عوامل

فیزیولوژیک نظیر فاکتورهای رشد (مثل اینترکولین - ۲)، آنسروژنها و استروژنها، ویروس‌ها نظیر آدنوویروس و عوامل انتخابی فارماکولوژیک اشاره نمود. اخیراً پیشرفت زیادی در شناسایی ژن‌های اختصاصی و محصولات آنها که موجب کنترل آپوپتوزیس می‌شوند حاصل شده است. به نظر می‌رسد که تعادل بین وقفه دهنده‌ها و القاکننده‌ها مشخص خواهد کرد که سلول می‌میرد یا زنده می‌ماند.

نقش آپوپتوزیس در عملکرد سیستم ایمنی

آپوپتوزیس نقش مرکزی در عملکرد سیستم ایمنی دارد. این اثر عمدتاً در رشد سیستم لنفاوی به خصوص در تیموس و مغز استخوان مشاهده شده است. نقش دیگر آپوپتوزیس در عملکرد ایمنی، روی اثر سلول‌کشی سلول‌های T استوار است. به نظر می‌رسد که در نابودسازی سلول‌های هدف آپوپتوزیس (از دو راه مختلف) و القا مستقیم نکروزه شدن سلول دخالت داشته باشند. در این راستا آزاد شدن آنزیمی که باعث القا مرگ آپوپتوتیک می‌شود یعنی granzyme ضروری می‌باشد. البته قبل از آزاد شدن گرانزیم، پروتئینی به نام پرفورین آزاد می‌شود که با ایجاد منافذی در غشای سلول موجبات ورود گرانزیم به درون سلول را فراهم می‌کند. گرانزیم پس از ورود به درون سلول زمینه آپوپتوزیس را فراهم می‌کند. البته پرفورین نیز با ایجاد منافذ ذکر شده موجب عبور الکترولیت‌ها و آب و سرانجام نکروز سلول می‌گردد.

بیماریهای مرتبط با کاهش عمر سلول	بیماریهای مرتبط با افزایش عمر سلول
<p>سندرم اکتسابی نقص ایمنی (AIDS)</p> <p>بیماریهای نورودژنراتیو نظیر: اسکروز آمیوتروفیک جنی</p> <p>آزایمر و پارکینسون</p> <p>صدمات ناشی از ایسکمی نظیر انفارکتوس میوکارد و سکته مغزی</p> <p>بیماری کبدی ناشی از اتانول</p>	<p>لنفوم فولیکولی</p> <p>کارسینوما</p> <p>عفونتهای ویروسی هرپس،</p> <p>آدنوویروسها</p> <p>ژنهای ویروسی که موجب ساخت مهارکنندههای آپوپتوزیس می شوند</p> <p>سندرم لنفوپرولیفراتیو اتوایمیون</p> <p>لوپوس اریتماتوز سیستمیک</p>

جدول شماره ۱ - تاثیر بیماری بر عمر سلول

آپوپتوزیس در بیماری

آپوپتوزیس است موجب اختلال در آپوپتوزیس و بروز کارسینوما می شود. به نظر می رسد که نقش طبیعی P53 حفاظت سلولهای میزبان از طریق القا آپوپتوزیس در سلولهایی است که آسیبهای کشنده به ژن آنها وارد آمده باشد. موتاسیون موجب می شود تا یک نوع ژن P53 که کارآیی ندارد بوجود آید. ناقص بودن این ژن موجب افزایش طول عمر سلول آسیب دیده شده و در نتیجه زمینه ظهور سلولهای بدخیم فراهم می شود. نتایج حاصل از مطالعات نشان داده اند که تغییر در مسیر آپوپتوزیس نقش مهمی در بروز تعدادی از سرطانهای انسانی دارد.

در حالت طبیعی، سلول آلوده شده به ویروس موجب فعال شدن مسیرهای داخل سلولی و شروع آپوپتوزیس می شود. البته در

هر روز شواهد بیشتری در مورد نقش پراهمیت آپوپتوزیس در تعدادی از بیماری بدست می آید. در این زمینه افزایش آپوپتوزیس باعث افزایش مرگ سلولی و کاهش آپوپتوزیس موجب بقای طولانی تر سلول می شود. فهرست بعضی از این بیماری در جدول شماره ۱ آمده است.

بیماریهایی که مرتبط با افزایش عمر سلول می باشند.

در بین بیماریهایی که مرتبط با افزایش عمر سلول می باشند، بیشترین مطالعه در مورد سرطان صورت گرفته است. ارتباط بین تغییر در آپوپتوزیس و ایجاد تومورهای خاص نظیر لنفوم فولیکولی به اثبات رسیده است. موتاسیون در ژن P53 که عامل القای

بعضی از انواع عفونت‌های ویروسی، ویروس مربوطه توانایی مهار آپوپتوزیس را بدست آورده و در نتیجه باعث ابتلا به عفونت ویروسی می‌شود. به طور معمول در اینجا ژنهای ویروس موجب تولید وقفه‌دهنده‌های اختصاصی آپوپتوزیس شده و یا اینکه جلوی اثر القا کننده‌های آپوپتوزیس میزبان را می‌گیرند. از مهمترین این ویروس‌ها می‌توان به ویروس هرپس و آدنوویروس اشاره کرد.

نسبت به اهمیت مهار آپوپتوزیس در پاتوژن‌های بیماری‌های اتوایمیون نیز توجه زیادی شده است. در بیماران مبتلا به auto immune lymphoproliferative syndrome اولین ارتباط مستقیم بین نقص در آپوپتوزیس و بروز بیماری اتوایمیون گزارش شد.

بیماری‌های مرتبط با کاهش عمر سلولی

در بین بیماری‌های مرتبط با افزایش آپوپتوزیس، یکی از نکاتی که به آن توجه عمده‌ای شده این است که آیا این احتمال وجود دارد که در عفونت HIV علت افزایش نابودی سلولهای T، بالا بودن غیرطبیعی آپوپتوزیس باشد. همچنین نسبت به اینکه آیا افزایش آپوپتوزیس نقشی در بیماری‌های نورودژنراتیو دارد، توجه زیادی شده است. مسئله ارتباط بین آپوپتوزیس و بیماری‌های نورودژنراتیو نظیر آلزایمر و پارکینسون نیز تحت بررسی می‌باشد.

اطلاعاتی که اخیراً بدست آمده نشان می‌دهد

که آپوپتوزیس در آسیب بافتی ناشی از آنفاریکتوس و سکتی مغزی سهم دارد. به نظر می‌رسد که این مسئله در آسیب بافتی خارج از ناحیه ایسکمی اهمیت زیادی داشته باشد. آزمایشات نشان داده‌اند که جلوگیری از آپوپتوزیس باعث محدود شدن آسیب بافتی ناشی از ایسکمی می‌شود. بالاخره اینکه به نظر می‌رسد صدمات کبدی ناشی از الکلیسم در نتیجه القا آپوپتوزیس در سلولهای کبدی باشد.

در جمع بندی می‌توان گفت که آپوپتوزیس یک راه مهم برای حذف سلولهایی است که دیگر بدن نیازی به آنها ندارد و همین طور راهی است جهت محافظت از بدن در برابر سلولهایی که صدمات زیانبار ژنتیکی به آنها وارد شده است. تغییر در مکانیزمهای داخلی کنترل کننده آپوپتوزیس منجر به افزایش حذف سلولی یا برعکس، منجر به تجمع سلولی خواهد گشت. موتاسیون در عوامل کنترل کننده نظیر P53، منجر به ظهور پروسه‌های بدخیمی می‌شود. در آینده، راههای جدید برای کنترل آپوپتوزیس ممکن است روشهای نوین درمانی را برای دست کاری سیستم ایمنی و یا درمان بیماری‌های بدخیم و یا تغییر سیر بسیاری از بیماری‌های مزمن را به دنبال داشته باشد.

منبع:

Fleisher, TA. Apoptosis. Ann Aller Asthma Immunol. 1997; 78: 245 - 250.