

اساس ملکولی آپوتوز

دکتر محبوبه فرخ پور، دکتر محمود اعتباری
گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

■ مقدمه

آپوتوز (مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده) [Apoptosis (programmed cell death)] که عمده‌ترین شکل خودکشی سلول است، یک مکانیسم فیزیولوژیک می‌باشد که بدون آسیب به سلول‌ها و یا بافت‌های اطراف باعث حذف سلول‌های ناخواسته، آسیب‌دیده و یا خطرناک می‌شود. این سیستم حذف سلولی برای حفظ تعادل بافتی - هم در دوران جنینی و هم در دوران بلوغ - لازم است و حتی مهم‌تر از آن در بیماری‌های مختلف انسانی مثل تجمع ناخواسته سلول‌ها (سرطان)، ناتوانی در حذف سلول‌ها (مثل بیماری‌های خودایمن)

و بیماری‌های با کاهش نامناسب سلولی (مثل نارسایی قلبی، سکته، ایذ، بیماری‌های استحاله عصبی مثل پارکینسون و آسیب کبدی) نقش دارد. دهه گذشته شاهد پیشرفت‌های زیادی در شناسایی ملکول‌های دخیل در آپوتوز بوده است و تنظیم‌کننده‌های آپوتوز به‌عنوان اهداف درمانی برای طراحی دارویی به منظور تنظیم مرگ یا حیات سلولی مطرح شده‌اند.

■ عوامل مهم در آپوتوز

□ خانواده کاسپازها

این آنزیم‌ها چهار جایگاه P4-P1 را در سوبسترای

□ مهارکننده‌های آپوپتوز

IAPs (Inhibitors of apoptosis)

این پروتئین‌ها (مثل XIAP) به کاسپازهای فعال شده متصل و باعث مهار عملکرد آن‌ها می‌گردند.

□ مهارکننده‌های IAPs

بعد از شروع آپوپتوز مواد پیش‌برنده آپوپتوز مثل (Second mitochondria derived activator of caspases) SMAC از میتوکندری به سیتوپلاسم آزاد شده و به IAPs (مثل XIAP) متصل گردیده و آن‌ها را از محل اتصالشان به کاسپازهای فعال شده جدا می‌کنند.

■ مسیرهای آپوپتوز

□ مسیر داخلی

دپولاریزاسیون میتوکندری مهم‌ترین عامل موثر در مسیر داخلی است. دپولاریزاسیون باعث آزاد شدن مواد پیش‌برنده آپوپتوزی از جمله سیتوکروم C از داخل میتوکندری به سیتوپلاسم می‌شود که با اتصال به یک مولکول (Apoptotic protease-activating factor 1) Apaf-1 باعث تشکیل آپوپتوزوم می‌گردد که شامل چند مولکول از Apaf-1، ATP/dATP و سیتوکروم C و شکل غیرفعال کاسپاز شروع‌کننده ۹ می‌باشد که باعث فعال شدن کاسپاز ۹ و سپس فعال شدن کاسپازهای عمل‌کننده و در نهایت آپوپتوز سلول می‌گردد.

خود شناسایی می‌کنند که در محل P1 هم وجود اسید آمینه آسپارتیک اسید الزامی است و چون این آنزیم‌ها در محل فعال خود نیز دارای اسید آمینه سیستئین می‌باشند به آن‌ها کاسپاز cysteine aspartate-specific protease می‌گویند. کاسپازها به صورت تک زنجیره غیرفعال ساخته می‌شوند و واکنش شکسته شدن و جفت شدن آنزیمی باعث فعال گردیدن آن‌ها می‌شود. این آنزیم‌ها از نظر عملکردی به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند: کاسپازهایی که در ساخت سیتوکین‌ها نقش دارند و آن‌هایی که در آپوپتوز نقش دارند که این گروه دوم نیز خود به کاسپازهای شروع‌کننده و عمل‌کننده تقسیم می‌شوند.

□ خانواده Bcl-2

اعضا خانواده 2 [B-cell lymphoma gene 2 (Bcl-2)] به دو گروه تسهیل‌کننده (مثل Bak، Bid، Bax) و مهارکننده (مثل Bcl-2) آپوپتوز تقسیم می‌شوند و نسبت بیان این دو گروه است که تعیین‌کننده بقا یا مرگ سلول می‌باشد. در شروع آپوپتوز عوامل تسهیل‌کننده مثل Bax فعال می‌شوند که منجر به نفوذپذیر شدن غشا میتوکندری و آزاد گردیدن مواد پیش‌برنده آپوپتوز می‌شوند.

□ تضعیف‌کننده تومور

p53 (Tumor suppressor gene p53)

این پروتئین هسته‌ای در اثر آسیب DNA فعال شده که با افزایش و یا کاهش نسخه‌برداری ژن‌های موثر در آپوپتوز مثل خانواده Bcl-2 باعث پیشرفت آپوپتوز سلول می‌گردد.

□ مسیر خارجی

با اتصال لیگندهایی مثل (Tumor necrosing factor) TNF به رسپتور مرگ، سه رسپتور با یکدیگر مجتمع شده و مجموعه (Death Inducing Signaling Complex) DISC تشکیل می‌شود که باعث فعال شدن کاسپاز شروع کننده ۸ یا ۱۰ و سپس کاسپازهای عمل کننده شده که در نهایت، منجر به آپوپتوز سلولی می‌شود.

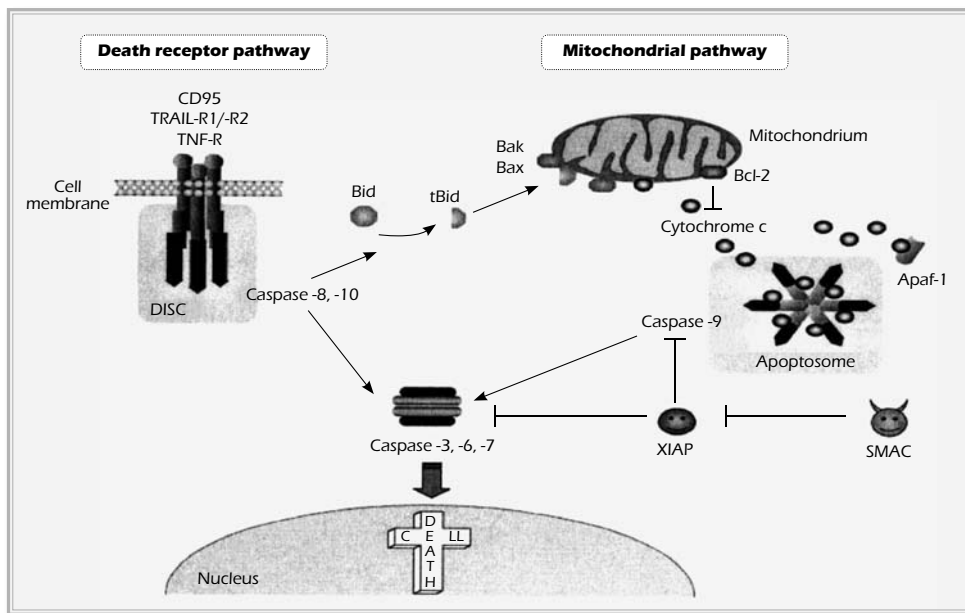
در بیشتر سلول‌ها میزان کمی از کاسپازهای شروع کننده در مسیر خارجی فعال می‌شود که برای مرگ سلولی ناکافی است، در این سلول‌ها مسیر خارجی با تحریک مسیر آپوپتوزی

داخلی از طریق کاسپاز ۸ و شکسته شدن Bid (Truncated Bid) عمل می‌کند که در نتیجه باعث آزاد شدن مواد آپوپتوزی از میتوکندری و مرگ سلول می‌شود (شکل ۱).

■ بعضی طراحی‌های دارویی بر اساس آپوپتوز

□ مسیر رسپتور مرگ

Recombinant TNF- α در درمان ملانوما مصرف می‌شود و Adalimumab و Infliximab که آنتی‌بادی‌های منوکلونال بر علیه TNF- α هستند و Etanercept که یک مولکول مهارکننده TNF- α است نیز در درمان بیماری‌های التهابی مثل آرتریت روماتوئید مصرف می‌شوند.



شکل ۱- مسیر هدایت آپوپتوز

در مراحل کارآزمایی آزمایشگاهی در سلول‌های سرطانی پروستات با بیان بالایی از IAP باعث القا آپوتوز گردیده است.

□ مهارکننده‌های Bcl-2

نمونه‌ای از این عوامل Genasense است که ترکیبی مکمل برای Bcl-2 mRNA است و مراحل کارآزمایی بالینی را به‌عنوان یک داروی ضدسرطان می‌گذراند.

□ عمل مستقیم بر میتوکندری

یکی از داروهای این گروه Arsenite است که با تخلیه گلوتاتیون که از منابع احیاکننده سلولی است باعث نفوذپذیری میتوکندری و آپوتوز سلولی می‌شود و در درمان لوسمی حاد و مولتیپل میلوما مصرف می‌شود.

منابع

1. Fischer U. Schulze O. New approaches and therapeutics targeting apoptosis in diseases. *Pharmacol Rev.* 2005; 57: 187-215.
2. Stacey M. Zong W. Chemotherapeutic approaches for targeting cell death pathways. *Oncologist.* 2006; 11: 342-357.

□ مهارکننده‌های کاسپازها

از جمله این مواد می‌توان IDN-6556 را نام برد که مصرف آن در بیماران با پیوند کبد تایید شده است و اکنون مراحل کارآزمایی بالینی (Clinical trials) را برای مصرف در آسیب‌های کبدی ناشی از هپاتیت‌های ویروسی می‌گذراند.

□ فعال‌کننده‌های کاسپازها

Herceptin که کاسپاز ۳ همراه با یک آنتی‌بادی منوکلونال اختصاصی علیه سلول‌های سرطانی است و مراحل کارآزمایی آزمایشگاهی (Preclinical trials) را می‌گذراند نمونه‌ای از این عوامل می‌باشد.

□ مهارکننده‌های IAPs

Survivin از پروتئین‌های IAPs است که به میزان زیادی در سلول‌های سرطانی بیان می‌شود و استفاده از ترکیبات مکمل (Anti sense) برای mRNA آن مراحل کارآزمایی آزمایشگاهی را می‌گذراند.

□ مقلدهای SMAC

در این گروه می‌توان از Embelin نام برد که

