مقاله آموزشی

آپوپتوز و ارگانل‌های سیتوپلاسمی

فاطمه منتظری، سهیلا رهگذر*، کامران قائدی

چکیده

آپوپتوز به خودکشی برنامه ریزی شده ژنتیکی سلول گفته می‌شود که در بسیاری از شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک نقش مهمی ایفا می‌کند. اغلب ملکول‌ها و مسیرهای سیگنالی درگیر در این فرایند بخوبی شناخته شده اند. اما پیرامون نقش ارگانل‌های سیتوسلی و مسیرهای سیگنالی و تعاملات بین آنها در خلال آپوپتوز مطالعات زیادی انجام نشده و یا نوعاً مقالات چاپ شده کامل و همه جانبه نمی‌باشند. اهمیت ارگانل‌های سیتوپلاسمی به حدی است که اخیراً برخی از محققین، مسیر درگیری این ارگانل را بعنوان سومین مسیر القای آپوپتوز (علاوه بر مسیرهای شناخته شده داخلی و خارجی) در نظر می‌گیرند. این مقاله برآن است تا مطالعات انجام شده پیرامون فرایند آپوپتوز را مورد بحث قرار داده و در ادامه با تأکید بر اهمیت ارگانل‌های سیتوپلاسمی به بررسی نقش آنها در این فرایند بپردازد.

واژگان کلیدی: آپوپتوز؛ میتوکندری؛ شبکه اندوپلاسمی؛ کمپلکس گلژی؛ لیزوزوم؛ پراکسیزوم؛ هسته

مقدمه

مرگ سلولی نقشی مهم و اساسی در کنترل فیزیولوژی طبیعی بدن و بسیاری از شرایط پاتولوژیک ایفا می‌کند (۱،۲). اگرچه اغلب مرگ سلولی را برای سهولت به دو دسته، مرگ برنامه ریزی شده (یا همان آپوپتوز[1]) و مرگ تصادفی (یا همان نکروز[2])، تقسیم می‌کنند ولی مطابق یک طبقه بندی حدود ۱۱ نوع مرگ سلولی وجود دارد که برخی ازآنها عبارتنداز: آپوپتوزیس، نکروزیس، اتوفاژی[3]، انکوزیس[4]، پیروپتوزیس[5] و غیره (۲). بنابراین آپوپتوز تنها شیوه‌ای نیست که سلول از آن طریق متحمل حذف برنامه ریزی شده ژنتیکی خود[6] می‌شود، بلکه مرگ سلولی می‌تواند از طریق مکانیسم‌های متعددی رخ دهد و تغییرات فنوتیپی هر شیوه مرگ نیز بسته به نوع تحریکات و تنظیمات سلولی متغیر می‌باشد. در هر نمایشنامه مرگ، سلول با توجه به ماهیت تحریکات و خصوصیات و محتویات سلولی و محیط پیرامون خود تصمیم می‌گیرد که کدام مسیر را بکار گیرد (۳،۴). ولی بسیاری از این مسیرها در تعامل باهم بوده واز تنظیم کننده‌های ملکولی و مکانیسم‌های بیوشیمیایی مشترکی استفاده می‌کنند. مثلاً نشان داده شده است که فرایندهای آپوپتوز و اتوفاژی هم اثر فزاینده و هم متضاد[7] نسبت به یکدیگر دارند (۴) یا پیروپتوزیس شامل فعال شدن زیرخانواده‌ای ازکاسپازهای[8] التهابی است که از نظر ساختار و عملکرد مشابه کاسپازهای درگیر در آپوپتوز هستند (۲). همانطور که

1. Apoptosis
2. Necrosis
3. Autophagy
4. Oncosis
5. Pyroptosis
6. Genetically programmed self-elimination
7. Synergy and counter
8. Caspases

* سهیلا رهگذر، PhD
بخش سلولی مولکولی، گروه زیست شناسی،دانشکده علوم،دانشگاه اصفهان،ایران
تلفن: ۷۹۳۲۴۵۵-۰۳۱۱ / E-mail: rahgozar@sci.ui.ac.ir
تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۱۰/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۱۲/۱۹

Archive of SID
www.SID.ir

گفته شد، اگرچه آپوپتوز یک برنامه مرگ سلولی است ولی همه مرگ های برنامه ریزی شده آپوپتوز نیستند، و علاوه بر مرگ سلولی دیگر پاسخ‌های برنامه ریزی شده هم در حذف سلول‌های ناخواسته (مثلاً سلولهایی که پتانسیل سرطانی شدن را دارند) نقش دارند. مانند پیری[9] که یک فرایند برگشت ناپذیر دربه دام انداختن چرخه سلولی است (۵).

«آپوپتوز» واژه ای یونانی به معنی سقوط کردن، ریزش برگ از درخت یا ریزش گلبرگ از گل می‌باشد که اولین باردر سال ۱۹۷۲ توسط Kerr و همکارانش بکار گرفته شد، و به نوع جدیدی از مرگ سلولی که در کبد مشاهده شده بود دلالت می‌کرد و خصوصیاتی داشت که آنرا از سایر انواع مرگ سلولی متمایز می‌ساخت (۱،۳). سلول‌هایی که متحمل مرگ آپوپتوزی می‌شوند تغییرات مورفولوژیک متعددی نشان می‌دهند از جمله : کوچک وجمع شدن[10] سلول، تراکم کروماتین،از هم گسیختگی سازماندهی شده هسته، جوانه زدن[11] غشای پلاسمایی و سرانجام قطعه قطعه شدن سلول وایجاد اجسام آپوپتوزی[12] که بسرعت بلعیده می‌شوند(۸و۷و۶و۵). بطور کلی، مسیرهای درگیر در تحریک فرایند آپوپتوز را به دو دسته تقسیم می‌کنند: ۱) مسیردرونی (یا مسیر میتوکندریایی) که بوسیله اعضای خانواده Bcl-۲[13] کنترل می‌شود و با فعالسازی Bak/Bax منجر به نفوذپذیری غشای میتوکندریایی می‌گردند، ۲) مسیر بیرونی (یا مسیر رسپتورهای مرگ[14]) که این مسیر بدنبال لیگاندپوشی رسپتورهای خانواده TNF[15] آغاز شده و منجر به فعال‌سازی کاسپاز-۸ ومتعاقباً کاسپاز-۳ می‌گردد (۱۲و۱۱و۱۰و۹و۶).

«کاسپازها» پروتئازهایی هستند که بصورت زیموژن‌های غیرفعالی سنتز شده و در خلال آپوپتوز متحمل شکست‌های پروتئولیتیک می‌شوند. در نتیجه این شکست‌ها زیرواحدهای کوچک و بزرگی ازآنها تولید می‌شوند که باهم هترودایمرهایی تشکیل داده تا فرم فعال آنزیم بدست آید. این پروتئازهای فعال مسئول تخریب هماهنگ، غیرالتهابی و کارآمد سلولها هستند. حذف کارآمد سلول‌های آپوپتوزی نقش مهمی در ایجاد ساختارهای سه بعدی، هموستاز و حذف سلول‌های غیر معمول، مضر و غیرعملکردی، ایفا می‌کند. حذف ناکارآمد سلول‌های آپوپتوزی با بسیاری از بیماری‌های اتوایمیون و بیماری‌های التهابی مزمن در ارتباط می‌باشد.(۶،۸،۱۲،۱۳،۱۴).

اعضای خانواده کاسپازها را بطرق مختلف دسته بندی کرده‌اند، مثلا Marie Mancini و همکارانش آنها را براساس اختصاصی بودن سوبسترا به ۳ گروه تقسیم کرده‌اند(۱۵) ولی معمولاً آنها را به دو گروه کلی تقسیم می‌کنند:

۱) کاسپازهای آغازگر/سیگنال دهنده[16]، که عملکرد اصلی آنها فعال ساختن اعضای گروه دوم است. این گروه عبارتند از کاسپازهای-۲،-۸،-۹ و-۱۰.

۲) کاسپازهای اجراکننده/اثرکننده[17]، که مسئول شکست پروتئولیتیک پروتئینهای هدف خاصی در سلول هستند و عبارتند از کاسپازهای-۳،-۶ و-۷ (۶،۱۰،۸،۵).

نقش ارگانل‌های سیتوپلاسمی در آپوپتوز

شروع و اجرای آپوپتوز یک فرایند چند مرحله‌ای وابسته به برنامه‌ای تنظیم شده است. ملکول‌های درگیر در این برنامه در بخش‌های درون سلولی مختلفی از جمله غشای پلاسمایی، کمپلکس گلژی، میتوکندری و هسته حضور دارند. تعاملات میان این بخش‌ها و تبادلات ملکول‌های سیگنالی ویژه برای پیشرفت سیستماتیک آپوپتوز حیاتی می‌باشد (۱۶). از اولین و ساده ترین شواهد دال بر نقش ارگانل‌های سیتوسلی و درگیری آنها دراین فرایند میتوان به حذف برنامه ریزی شده ارگانل‌های سیتوپلاسمی در طول مراحل نهایی تمایز اریتروسیت‌ها، کراتینوسیت‌ها و سلول‌های فیبری عدسی چشم اشاره داشت. سلول‌های فیبردر طول تمایز همه یا بیشتر اجزای دستگاه مرگ سلولی را بیان می‌کنند و در پاسخ به مقادیر کافی از محرک‌های کشنده از طریق آپوپتوز می‌میرند. در سال‌های اخیر مطالعات متعددی نشان دادند که اجزای ماشین مرگ سلولی در طول تجزیه ارگانل‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند. طبق این نظریه، تجزیه ارگانل‌ها شکلی از مرگ سلولی تقلیل یافته[18] می‌باشد. در حمایت از این نظریه مشاهده شد که بیان Bcl-2، که یک ملکول ضدآپوپتوزی است، باعث کاهش یا به تاخیر انداختن تجزیه ارگانل‌ها در مسیرهای

9. Senescence
10. Shrinkage
11. Blebbing
12. Apoptotic body
13. B. cell leukemia/lymphoma 2
14. Death receptor
15. Tumor necrosis factor family of receptors
16. Signaling/initiator
17. Effector/executioner
18. Attenuated cell death

Archive of SID
www.SID.ir

تمایزی می‌شود، که نشان دهنده ارتباط بین فرایند آپوپتوز و تجزیه ارگانل‌ها است (۱۳).

Kazuhisa Nozawa و همکارانش تجمع توده‌ای وهمزمان ارگانل‌های سیتوپلاسمی از قبیل میتوکندری، اندوزوم‌های اولیه، لیزوزوم‌ها، پراکسیزوم‌ها و دستگاه گلژی را در مجاور هسته هلالی شکل در مراحل اولیه آپوپتوز مشاهده کردند. این داده‌ها نشان می‌دهند که تجمع همزمان ارگانل‌های سیتوپلاسمی نقش مهمی در پیشرفت آپوپتوز ایفا می‌کند، و این امکان وجود دارد که تغییرات حاصله در پروتئین‌های پیش آپوپتوزی در نتیجه تعاملات این ارگانل‌های سیتوپلاسمی صورت گیرد (۱۶).

میتوکندری

یکی از جنبه‌های مهم زیستی میتوکندری نقشی است که این ارگانل در آپوپتوز ایفا می‌کند. میتوکندری جزء لاینفک مسیر داخلی آپوپتوز و محل استقرار بسیاری از پروتئین‌های درگیر در مراحل اولیه این فرایند از جمله اعضای خانواده Bcl-2 می‌باشد (۱۷). میتوکندری‌ها از ارگانل‌های داخل سلولی مهم تولید انرژی محسوب می‌شوند و اختلال در عملکرد آنها ناشی از آسیب‌های وارده به DNA و یا دیگر فاکتورهای genotoxic منجر به یکسری وقایع برگشت ناپذیر تحت عنوان مرگ سلولی می‌شود؛ بنابراین میتوکندری‌ها را باغچه‌های مرگ سلولی[19] می‌دانند (۳). بنظر می‌رسد میتوکندری در هر دو مسیر داخلی و خارجی آپوپتوز درگیر می‌باشد. مسیر داخلی کاملاً وابسته به میتوکندری است، اما سلول‌هایی که از مسیر خارجی متحمل آپوپتوز می‌شوند را به دو دسته تقسیم می‌کنند: نوع I) سلول‌هایی که اجرای آپوپتوزدر آنها بدون مداخله میتوکندری صورت می‌گیرد. نمونه‌ای از القای آپوپتوز با و بدون دخالت میتوکندری بدنبال تیمار با GraB[20] به اثبات رسیده است (۱۸). این مسیر با فعالسازی کاسپاز-۸ در کمپلکس DISC[21] شروع و نهایتاً به درگیری کاسپاز-۳ می‌انجامد. این سلول‌ها احتمالاً در تغییر وضعیت تکاملی بافت‌ها اهمیت دارند. نوع II) سلول‌هایی که در آنها میتوکندری‌ها بعنوان یک حلقه ثانویه در اجرای آپوپتوز عمل می‌کنند. در این مسیر بدنبال فعال شدن Bid توسط کاسپاز-۸ ، پتانسیل غشای میتوکندری کاهش یافته و رهاسازی سیتوکروم c باعث فعال شدن کاسپاز- ۹ و متعاقباً کاسپاز-۳ می‌شود (۱۹،۹).

نفوذپذیری غشای میتوکندریایی:

در مسیرهای آپوپتوزی داخلی، ملکول‌های سیگنالی پیش آپوپتوزی (مانند پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی خانواده Bcl-2 مانند Bak و Bax) به میتوکندری منتقل شده و باعث القای یکسری منافذ نفوذپذیر موقت در غشای خارجی میتوکندری می‌شوند. این مسئله مسیری را برای آزادسازی پروتئین‌های فضای بین دو غشای میتوکندری بدرون سیتوسل باز می‌کند، که از مهمترین آنها می‌توان به سیتوکروم c، Smac/DIABLO[22]، AIF[23]،Omi/HtrA2 و اندونوکلئاز G اشاره کرد. که منجر به فعالیت آپوپتوزی وابسته به کاسپاز و مستقل از کاسپاز می‌شوند (۹،۳،۲۰).

مکانیسم‌هایی که منجر به آزادسازی پروتئین‌های فضای بین غشایی از میتوکندری می‌شوند به دو دسته تقسیم می‌شوند (تصویر ۱) : ۱- در مکانیسم اول، یک منفذ موقت تراوا در غشای داخلی باز می‌شود که اجازه عبور آب و ملکول‌هایی تا وزن ۱/۵ کیلو دالتون را می‌دهد. ناقل‌های نوکلئوتید آدنین (ANT[24]) در غشای داخلی و کانال آنیونی وابسته به ولتاژ (VDAC[25]) در غشای خارجی از اجزای این منافذ می‌باشند. باز شدن این منافذ منجر به موازنه شدن یون‌ها در دو سوی غشای داخلی میتوکندری و سقوط پتانسیل تراغشایی می‌شود و همزمان ورود آب باعث تورم ماتریکس می‌شود. در صورت ادامه تورم، غشای خارجی پاره شده و باعث آزادسازی فاکتورهای پیش آپوپتوزی بدرون سیتوسل می‌شود.

۲- مکانیسم دوم با واسطه اعضای خانواده Bcl-۲ که بطور مستقیم روی غشای خارجی میتوکندری عمل می‌کنند پیش می‌رود. در این فرایند همواليگومریزه شدن اعضای پیش آپوپتوزی خانواده Bcl-۲ یعنی Bak و Bax نقشی حیاتی در نفوذپذیری غشای خارجی میتوکندری ایفا می‌کنند (۹). این ملکول‌ها منافذی تشکیل می‌دهند که به اندازه کافی برای عبور ملکول‌هایی تا ۷۰ کیلو دالتون بزرگ هستند. Taku Ozaki و همکارانش مشاهده کردند که گاهی این پروتئین‌ها با سایر پروتئین‌های غشای میتوکندری مثل VDAC

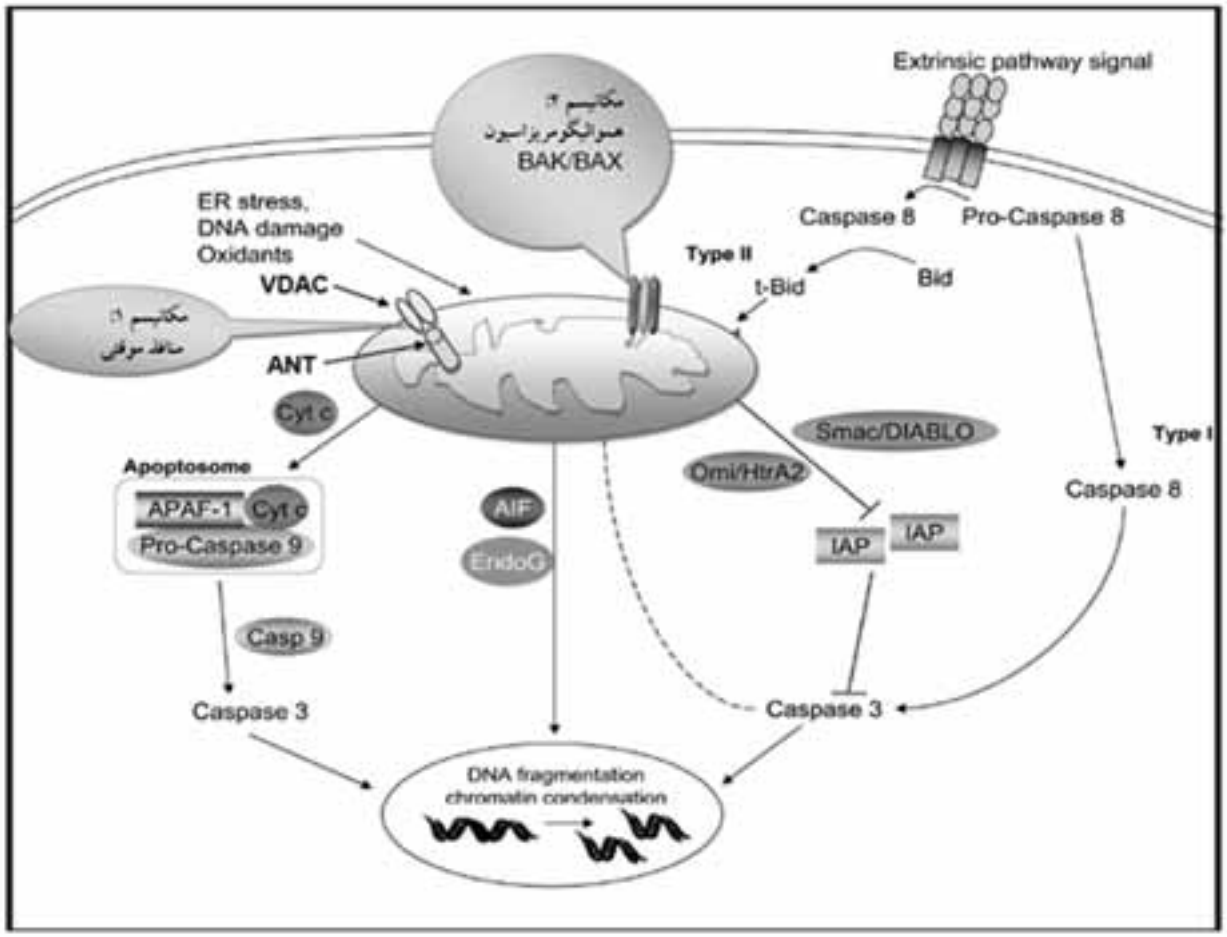
19. Gardens of cell death
20. Granule proteins granzyme B
21. Death-inducing signaling complex
22. Second mitochondria-derived activator of caspase/Direct Inhibitor of Apoptosis-Binding protein with Low pI
23. Apoptosis-Inducing Factor
24. Adenine nucleotide translocator
25. Voltage-dependent anion channel

Archive of SID
www.SID.ir

کمپلکس‌هایی تشکیل می‌دهند که اجازه عبور ملکول‌هایی تا ۱۰۰ کیلو دالتون را نیز می‌دهند (۱۵).

نتایج بدست آمده از مطالعه‌ای که روی تاثیر sojucktang در درمان سرطان دیواره داخلی رحم صورت گرفته است، نشان می‌دهد که اختلال در عملکرد میتوکندری نقش مهمی در القای آپوپتوز دارد. عمده‌ترین نقش این ارگانل در مسیر آپوپتوز، رهاسازی سیتوکروم c بدرون سیتوسل می‌باشد که منجر به کاهش پتانسیل غشای میتوکندری می‌شود؛ این پتانسیل برای تولید انرژی (ATP) و حفظ هموستازی سلولی ضروری است (۲۱). سیتوکروم c، تشکیل آپوپتوزوم را القا کرده که باعث فعال شدن کاسپاز-۹ می‌گردد، کاسپاز-۹ فعال هم فعالسازی پرتئولیتیک کاسپازهای اثرکننده را کاتالیز کرده که بروز دو فنوتیپ برجسته آپوپتوزی را در پی دارد: ۱) در معرض قرار گرفتن فسفاتیدیل سرین در سطح خارجی غشای پلاسمایی و ۲) قطعه قطعه شدن و تجزیه DNA و سرانجام تخریب سازماندهی شده سلول (۹،۳،۱۷،۲۲). علاوه بر این، فعال شدن کاسپاز-۸ نیز منجر به شکست پروتئولیتیک Bid و افزایش میزان tBid می‌شود، که انتقال tBid به میتوکندری باعث اولیگومریزه شدن آن با پروتئین‌های Bak/ Bax و در نتیجه تغییر پتانسیل غشای میتوکندریایی و رهاسازی سیتوکروم c و Smac/DIABLO می‌شود، که آنها هم کاسپاز -۳ و -۹ را فعال می‌کنند(۲۲).

Smac/DIABLO آپوپتوز را بطور غیرمستقیم و از طریق



شکل ۱: مکانیسم‌های نفوذپذیری غشای میتوکندری و فعال شدن مسیرهای مستقل از کاسپاز و وابسته به کاسپاز توسط ملکول‌های رها شده از میتوکندری

www.SID.ir

اتصال و مخالفت با اعضای خانواده IAP[26] تحریک و تشدید می‌کند (۹). در میتوکندری ملکول‌هایی بنام کالپائین[27] وجود دارد که در مسیرهای سیگنالی کلسیم عملکرد پروتئولیزی محدودی دارند؛ این پروتئازها در شکست پروتئولیتیک AAT[28] و AIF در مسیرهای مستقل از کاسپاز آپوپتوز شرکت دارند. سپس tAIF از غشای داخلی میتوکندری وارد فضای بین دو غشا شده و از آنجا به سیتوسل رها می‌شود (۳،۱۵). از طرف دیگر AIF و اندونوکلئاز G از سیتوسل وارد هسته شده و باعث قطعه قطعه شدن DNA و تراکم کروماتین می‌شوند (۹،۳،۲۰). Omi/HtrA2 یک سرین پروتئاز است که بصورت پیش ساز سنتز شده و در میتوکندری تجمع می‌یابد. در مواجهه با محرک‌های آپوپتوزی بخشی از پایانه N آن شکسته شده و سپس بدرون سیتوسل رها می‌شود و در آنجا از طریق مهار ملکول‌های IAP آپوپتوز را القا می‌کند (۲۰).

میتوکندری و سیتوکروم‌c:

میتوکندری در تولید انرژی سلولی از طریق سنتز ATP بکمک زنجیره انتقال الکترون نقش حیاتی بعهده دارد. اختلال در عملکرد میتوکندری اغلب سلول‌هایی که نیازمندی بالایی به انرژی دارند، مثل نورون‌ها و سلول‌های ماهیچه قلب را متاثر می‌سازد. یکی از اجزای مهم زنجیره انتقال الکترون سیتوکروم cاست که در فضای بین دو غشای میتوکندری واقع شده و مسئول جابجایی الکترون بین کمپلکس III و VI می‌باشد. پس سیتوکروم‌c علاوه بر شرکت در فعالسازی کاسپازها در طول آپوپتوز از این نظر نیز حائز اهمیت است و جدا شدن آن از زنجیره انتقال الکترون سبب اختلال در تولید انرژی شده و سلول را به سمت مرگ سلولی هدایت می‌کند (۹).

سیگنال‌های اکسیداتیو میتوکندریایی در آپوپتوز:

تولید ROS در میتوکندری خیلی قبل از سقوط پتانسیل غشای میتوکندری، آزاد شدن فاکتورهای پیش آپوپتوزی و فعالسازی کاسپازها رخ می‌دهد. سیتوکروم‌c علاوه براینکه بازیگر اصلی فرایند فعال ساختن آبشار کاسپازهای میتوکندریایی است؛ عملکردی مقدماتی‌تر در مراحل آغازین آپوپتوز داشته و با فسفولیپید اختصاصی میتوکندری یعنی کاردیولیپین تعامل دارد. نتیجه این واکنش تشکیل کمپلکس کاردیولیپین- سیتوکروم‌c است که بعنوان یک اکسیدانت قوی و اختصاصی عمل می‌کند. این کمپلکس در حضور پراکسیدهیدروژن، اکسیداسیون کاردیولیپین را کاتالیز می‌کند. تجمع محصولات این اکسیداسیون در میتوکندری منجر به آزاد شدن فاکتورهای پیش آپوپتوزی بدرون سیتوسل می‌شود (۲۳،۹).

مکانیک حرکات میتوکندریایی و آپوپتوز:

میتوکندری‌ها در سلول‌های سالم بطور پیوسته تقسیم شده و مجدداً با هم ترکیب می‌شوند تا تشکیل یک شبکه بهم پیوسته پویا را بدهند. ماشین ملکولی که فرایند تقسیم و همجوشی[29] میتوکندری‌ها را بعهده دارد برای حفظ سلامت و تمامیت این ارگانل به شکل شبکه‌ای بهم پیوسته و توبولار ضروری است، که احتمالاً این کار را از طریق تسهیل کنترل کیفیت پروتئین و DNA انجام می‌دهد. برای آشنایی با اجزای این ماشین، ساختار و نقش آنها در فرایند آپوپتوز به جدول(۱) مراجعه شود(۱۲).

این شبکه پیوسته در طول آپوپتوز و خیلی پیش از رها شدن سیتوکروم c ، فعال شدن کاسپازها و جوانه زدن غشای پلاسمایی از هم می‌پاشد و منجر به تولید میتوکندری‌های بیشتر و کوچکتری می‌شود. مطالعات جدید نشان دادند که پروتئین‌های درگیر در این فرایند بطور فعال در القای آپوپتوز هم نقش دارند. فرایند همجوشی برای حفظ عملکرد میتوکندری ضروری است ، بطوریکه اختلال در این فرایند منجر به سقوط پتانسیل غشای داخلی میتوکندری می‌شود. بطورکلی اعضایی از این ماشین ملکولی که باعث هم جوشی میتوکندری‌ها می‌شوند نقش مهاری بر آپوپتوز دارند، و اعضایی که در تقسیم میتوکندری‌ها درگیرند منجر به القای آپوپتوز می‌گردند؛ البته استثناهایی هم در این رابطه وجود دارند جدول(۱) (۱۲). در مطالعه‌ای که بر روی مکانیسم عمل توکسین Trichothecin (Tcin) انجام شد نیز مشخص گردید که جهش یافته‌هایی که همجوشی میتوکندریایی و حفظ مورفولوژی توبولار این ارگانل را تنظیم می‌کنند از مرگ سلولی رهایی می‌یابند. در مقابل تیمار سلول‌های مخمر با Tcin که منجر به قطعه قطعه شدن شبکه توبولار میتوکندری می‌شود باعث القای مرگ سلولی می‌گردد (۲۴).

26. Inhibitor of Apoptosis protein
27. Calpain
28. Aspartate aminotransferase
29. Fission and fusion

Archive of SID
www.SID.ir

جدول ۱: مهمترین ملکولهای درگیر در دینامیک و ریختزایی میتوکندری و نقش آنها در آپوپتوز.

نقش در آپوپتوز	توضیحات	موثر در تقسیم یا همجوشی	ملکولهای درگیر در پویایی میتوکندری
قطعه قطعه کردن میتوکندری، رهاسازی سیتوکروم-c	GTPase بزرگی که بصورت حلقوی در جایگاه‌های تفکیک پیرامون غشای خارجی میتوکندری تجمع می‌یابد.	تقسیم	Drp1/Dnm1[1]
افزایش بیان آن باعث تقسیم‌های متوالی میتوکندری و تشدید آپوپتوز می‌شود.	به کمک پروتئین‌های دیگر انتقال Dnm۱ به میتوکندری را هدایت می‌کند، وعلاوه بر مرگ سلولی بر فرایند پیری نیز کنترل دارد.	تقسیم	Fis1 (Fission complex)
از طریق تغییر در خمیدگی‌های غشای میتوکندری ورود و الیگومریزه شدن Bax را در آپوپتوز القا می‌کند.	در تنظیم خمیدگی‌های غشا ی میتوکندری نقش دارد وحاوی دمین BAR است که بواسطه آن با Bax تعامل می‌یابد.	هیچکدام	EndophilinB1 (Bif-1)
کاهش بیان آن نه تنها باعث القای قطعه قطعه شدن میتوکندری شده، ساختار طبیعی کریستاها را نیز بهم می‌ریزد.	روی غشای داخلی و در سمت فضای بین دو غشا واقع شده‌اند. در تقسیم غشای داخلی درگیر است و نیز درصورتیکه فعالیت آن غالب باشد در همجوشی غشای داخلی هم شرکت دارد.	تقسیم و همجوشی	OPA-1[2]
مهار آن منجر به ممانعت از همجوشی میتوکندریها و القای قطعه قطعه شدن آنها و افزایش حساسیت به محرکهای آپوپتوزی می‌شود.	از طریق دو ناحیه تراغشایی که توسط دو یا سه اسیدآمینه در فضای بین دو غشا از هم جدا شده‌اند، بدرون غشای خارجی نفوذ میکنند.پایانه Nشان دارای خاصیت GTPaseاست که برای همجوشی لازم است.	همجوشی	Mfn 1,2 (Mitofusin1,2)

1. Dynamin-related protein
2. Optic Atrophy Protein 1

شبکه اندوپلاسمی

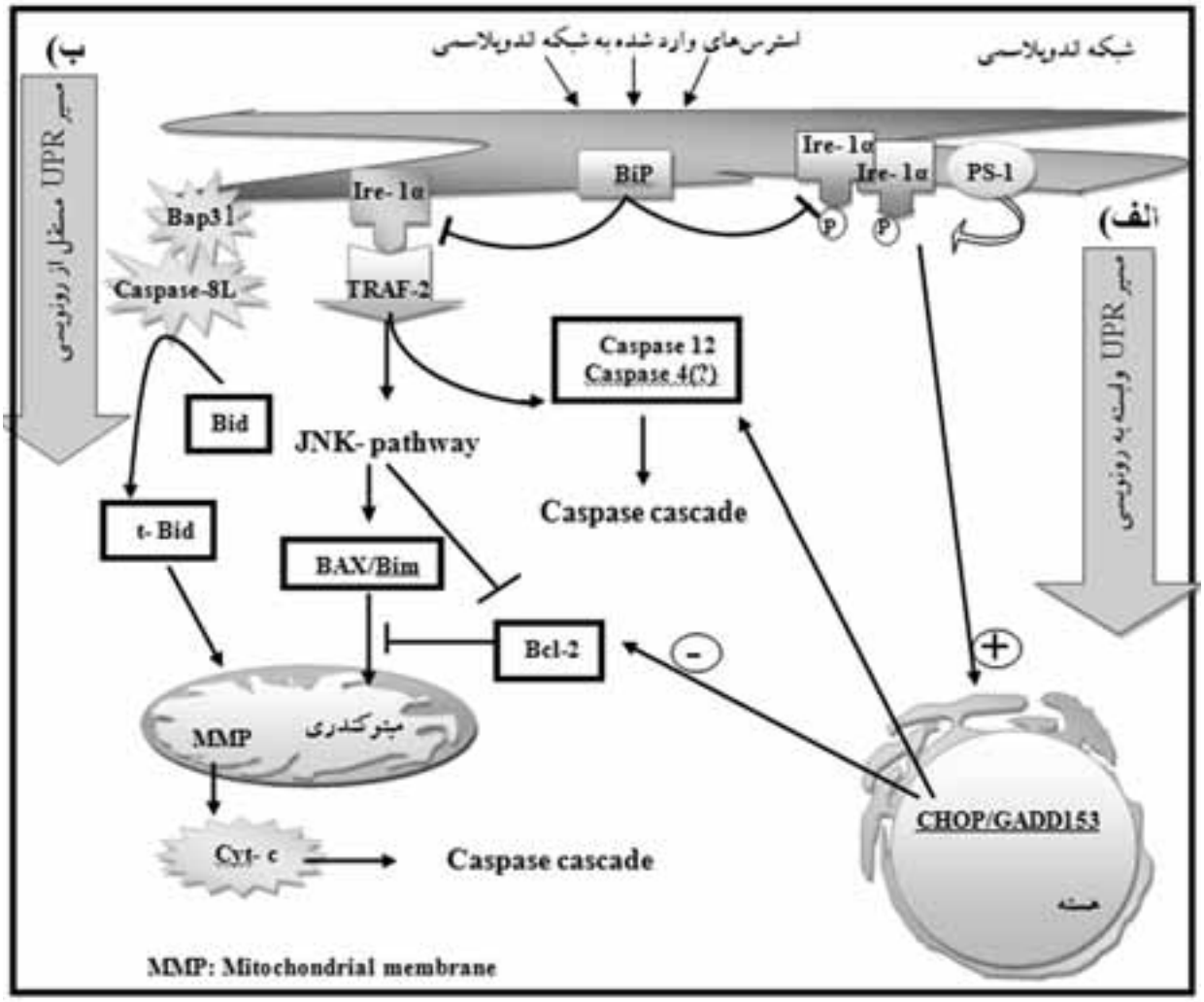
امروزه توجه زیادی به نقش ارگانل‌هایی مانند شبکه اندوپلاسمی، گلژی و میتوکندری در فرایند آپوپتوز شده است وآنها را بعنوان سنسورهای آسیب‌های واردآمده به سلول و واسطه‌های درون سلولی پیش آپوپتوزی موضعی قلمداد می‌کنند(۲۵). نقش شبکه اندوپلاسمی(ER) در آپوپتوز را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد که یکی مربوط به درگیری مستقیم این ارگانل است و دیگری به تعامل آن با سایر ارگانل‌ها مربوط می‌شود. شبکه اندوپلاسمی در درک و دریافت انواع استرس‌ها از طریق دو جریان اصلی پاسخ می‌دهد:۱) پاسخ به پروتئین‌های فولد نشده[30] (UPR) و ۲) پاسخ به سیگنال‌های کلسیمی. مسیر اول را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد، مکانیسم‌های مستقل از رونویسی و مکانیسم‌های وابسته به رونویسی که در ادامه آنها را توضیح می‌دهیم (۲۶).

UPR وابسته به رونویسی:

مهار انتقال پروتئین‌ها از مسیر ترشحی شبکه اندوپلاسمی- گلژی (۳) و یا تجمع پروتئین‌های فولد نشده در پاسخ به محرک‌های استرس‌زا منجر به اتصال رقابتی‌شان به چاپرون‌های لومن ER یعنی Bip/GRP78[31] می‌شود. این مسئله باعث جابجایی چاپرون و جدا شدن آن از سرین- ترئونین کیناز Ire-1α ، موجود بر غشای ER می‌شود و در نتیجه اجازه می‌دهد این کیناز دایمریزه شده و دنباله سیتوسلی خود را فسفریله کند (اتوفسفریلاسیون). سپس قطعه سیتوسلی این کیناز توسط preselin-1 (PS-1)) متحمل شکست پروتئولیتیک شده و به هسته انتقال می‌یابد، که در آنجا باعث افزایش رونویسی از چاپرون‌های ER (مثل Bip و calreticulin) و فاکتور رونویسی CHOP/GADD153[32] می‌شود. مشخص شده است فاکتور رونویسی CHOP/GADD153 باعث کاهش بیان Bcl-2 و بنابراین آغاز برنامه آپوپتوزی میتوکندریایی می‌شود (تصویر ۲، الف) (۲۶). در مطالعه‌ای که بمنظور بررسی نقش شبکه اندوپلاسمی در آپوپتوز ناشی از کادمیوم انجام شد نیز، افزایش بیان

30. Unfolded Protein Response (UPR)
31. (Binding protein) / (73 kDa Glucose Regulated Protein)
32. (C/EBP Homologous Protein)/(Growth Arrest and DNA Damage-inducible gene 153)

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۲: ملکول‌های درگیر در القای آپوپتوز بدنبال استرس‌های وارد آمده به شبکه اندوپلاسمی. الف) مسیر وابسته به رونویسی پاسخ به پروئین‌های فولد نشده، ب) مسیر مستقل از رونویسی پاسخ به پروئین‌های فولد نشده.

GADD153، بعنوان یک مارکر در استرس‌های ER مشاهده گردید که به فعال شدن کاسپاز-۱۲ ویژه ER و سپس فعال شدن کاسپاز-۳ می‌انجامد (۲۷).

UPR مستقل از رونویسی:

کیناز Ire-1α پس از فعال شدن، پروتئین پذیرنده TRAF-2[33] را جذب می‌کند. تشکیل کمپلکس TRAF-2/ Ire-1αدر بخش سیتوسلی شبکه اندوپلاسمی باعث فعال کردن مسیر JNK[34] می‌شود و/ یا در بکارگیری و تجمع توده‌ای و فعالسازی ملکول‌های پروکاسپاز-۱۲ شرکت می‌کند. مسیر JNK عملکرد Bcl-2 را مهار کرده و منجر به اختلال در تجزیه Bax و پروتئین‌های BH3-only و تنظیم ذخایر کلسیمی می‌شود. کاسپاز-۱۲ بطور اختصاصی در سطح سیتوسلی شبکه اندوپلاسمی تجمع یافته است (اگرچه عملاً آنرا فقط از موش جدا کرده‌اند). فعالسازی این کاسپاز در فیبروبلاست‌های جنینی موش فقط بدنبال استرس‌هایی که شبکه اندوپلاسمی را هدف قرار می‌دهند گزارش شده است، که متعاقباً باعث القای آپوپتوز می‌شود. البته گزارشات ضد و نقیضی در مورد ضرورت کاسپاز-۱۲ در پاسخ‌های سلولی نسبت به استرس‌های

33. TNFR. associated factor 2
34. c-Jun N-terminal Kinase

www.SID.ir

ER ارائه شده‌اند. جدا از اتوپروتئولیز کاسپاز-۱۲ بواسطه کمپلکس TRAF-2/ Ire-1α ، چندین مسیر جایگزین دیگر نیز برای فعالسازی این کاسپاز گزارش شده‌اند از جمله : شکست پرتئولیتیک وابسته به کلسیم توسط m-calpain، تجمع توده‌ای آن با واسطه دمین CARD[35] روی یک ملکول پذیرنده شبه APAF-1[36] و تشکیل دایمرهای کاسپاز-۷ / کاسپاز-۱۲ با واسطه GRP78. تلاش در جهت کشف مشابه انسانی کاسپاز-۱۲ ادامه دارد، در این راستا اخیراً مشخص شده است که کاسپاز-۴ همراه با کاسپاز-۱۲ تجمع یافته[37] و در آپوپتوز القا شده توسط شبکه اندوپلاسمی نیز شرکت دارد. همچنین ایزوفرمی از پروکاسپاز-۸ یعنی پروکاسپاز-۸L یافت شده است که از طریق تعامل با پروتئینی در مسیر شبکه اندوپلاسمی بنام Bap31 فعال می‌شود (تصویر ۲، ب) (۲۶).

شبکه اندوپلاسمی و جریان کلسیم در آپوپتوز :

تغییر غلظت Ca^{2+}، بسیاری از عملکردهای مهم سلولی، از انقباض عضلانی گرفته تا ترشح نوروترنسمیترها، را تحریک و تنظیم می‌کند. Ca^{2+} همچنین نقش مهمی در تنظیم فیزیولوژی میتوکندری و مرگ سلولی بعهده دارد. بنظر می‌رسد تنظیم سطوح پایدار کلسیم اندوپلاسمی تنظیم کننده مهمی جهت مرگ سلولی آپوپتوزی وابسته به Ca^{2+} محسوب می‌شود (۲۵،۳). کلسیم در انتقال سیگنال‌های آپوپتوزی مختلفی درگیر است که عبارتند از: فعال کردن اندونوکلئازهای وابسته به کلسیم که منجر به قطعه قطعه کردن DNA در خلال آپوپتوز می‌شود (۳)، فعال سازی پروتئازهای وابسته به کلسیم سیتوسلی یعنی calpain ها که باعث فعال کردن کاسپاز-۱۲ و گسترش تخریب‌های سلولی می‌گردد (۲۶)، و همچنین فعالسازی یکسری از مسیرهای پیش کاسپازی توسط سیگنالهای استرسی منتقل شده به شبکه آندوپلاسمی که منجر به تجزیه سوبستراهایی هم در شبکه اندوپلاسمی و هم در سیتوسل می‌شوند (۲۵).

تعامل شبکه اندوپلاسمی با سایر ارگانل‌ها:

بدنبال استرس‌های مختلفی که منجر به رها شدن Ca^{2+} از شبکه اندوپلاسمی می‌شوند، میتوکندری نقش مهمی در جمع آوری این کلسیم‌های سیتوسلی ایفا می‌کند. در واقع آزادسازی سریع کلسیم از لومن شبکه اندوپلاسمی باعث القای نفوذپذیری غشای میتوکندری و تحریک پاسخ‌های آپوپتوزی می‌شود. همانطور که قبلاً ذکر شد میتوکندری بازیگر اصلی فرایند آپوپتوز است و اینکار را از طریق ادغام سیگنال‌های مرگ بوسیله پروتئین‌های متعلق به خانواده Bcl-2 انجام می‌دهد(۲۶،۲۵).Bcl-2 در شبکه اندوپلاسمی نیز تجمع یافته و می‌تواند جریانات Ca^{2+} را در خلال آپوپتوز تنظیم کند (۳). در سلول‌های سالم، میتوکندری و شبکه اندوپلاسمی جایگاه‌های تماس زیادی دارند که انتقال Ca^{2+} را بین این دو ارگانل تسهیل می‌کند. هرگونه تغییر در مورفولوژی شبکه اندوپلاسمی و یا قطعه قطعه شدن میتوکندری می‌تواند باعث زایل شدن نقاط تماس بین این دو ارگانل و ممانعت از تعامل بین آنها گردد (۳،۲۵).

اخیراً مشخص شده است که مسیرهای ترشحی ER- گلژی بطور فعال در دریافت محرک‌های استرس‌زا و احتمالاً در آغاز و گسترش سیگنال‌های مرگ سلولی درگیر هستند. بعلاوه شواهد تجربی نشان داده اند که ER و گلژی هم قادرند مکانیسم‌های پیش بقایی را فعال کنند و هم در صورتیکه آستانه سیگنال‌های استرسی بیش از حد تحمل باشد می‌توانند برنامه‌های خودکشی سلولی را القا نمایند. و می‌توان از تعادلی که در مسیرهای جابجایی پروتئین‌ها بین بخش‌های مختلف سلول وجود دارد بعنوان یک گیرنده استثنایی حساس به آسیب استفاده کرد (۲۶).

کمپلکس گلژی

کمپلکس گلژی پستانداران بصورت نواری از غشاهای سیسترنایی در نواحی اطراف سانتریول قرار دارد (۸). این ارگانل نقش مهمی در مسیر ترشحی دارد و در اصلاحات و تغییرات پس ترجمه‌ای پروتئین‌ها و لیپیدهای تازه سنتز شده شرکت دارد، وآنها را برای انتقال به جایگاه‌های عملکردیشان دسته بندی و هدایت می‌کند. مشابه مسیر پاسخ به استرس شبکه اندوپلاسمی، گلژی هم احتمالاً نسبت به افزایش استرس، مسیرهای سیگنالی را تحریک می‌کند و در صورت جبران ناپذیر بودن این استرس‌ها فرایند آپوپتوز را القا می‌نماید (۲۸). این موضوع که احتمالاً کمپلکس گلژی بطور فعال در آغاز یا اجرای آپوپتوز درگیر است این ایده را مطرح می‌کند که مسیر ترشحی همچون یک سگ نگهبان سرنوشت سلول را تعیین می‌کند. مشخص

35. Caspase recruitment domains
36. Apoptotic protease activating factor 1
37. co-localized

Archive of SID
www.SID.ir

شده است کمپلکس گلژی در جریان آپوپتوز (به شیوه‌ای مشابه آنچه در میتوز رخ می‌دهد) از هم پاشیده و پراکنده می‌گردد. در میتوز از هم گسیختگی برگشت پذیر ارگانل و تفکیک آن به سلول‌های دختری توسط فسفریلاسیون تنظیم و کنترل می‌شود، درحالیکه در آپوپتوز شکست‌های پرتئولیتیک وابسته به کاسپاز منجر به قطعه قطعه شدن برگشت ناپذیر گلژی و نهایتاً مرگ سلول می‌شود(۷،۲۶). مطالعات متعدد نشان دادند که گلژی بواسطه در برگرفتن بسیاری از ملکول‌های پیش آپوپتوزی مانند کاسپاز-۲ ، ، Fas، TNF-R1 TRAIL R1,R2 ، PI3 کیناز، BRUCE[۳۸] و ایزوفرمی از پروتئین کیناز –C نقش مهمی در این فرایند به عهده دارد (۱۴،۲۹).

Caspase2: کشف این کاسپاز هم در گلژی و هم در هسته این ایده را مطرح ساخت که کمپلکس گلژی صرفاً بعنوان یک بازیگر غیر فعال در فرایند آپوپتوزعمل نمی‌کند. البته محل تجمع این آنزیم بستگی به نوع سلول دارد. در مطالعه‌ای که به منظور بررسی نقش کمپلکس گلژی در آپوپتوز در کوندروسیت‌های استئوآرتریتی انجام شد، مشاهده کردند که کاسپاز-۲ در هسته این سلول‌ها وجود ندارد و آنرا فقط درون غشای گلژی شناسایی کردند. دو ایزوفرم متمایز از این کاسپاز شناسایی شده است ، کاسپاز- 2L و کاسپاز-2S ؛ بیان بیش از حد کاسپاز-2L مرگ سلولی را القا می‌کند، در حالیکه بیان بیش از حد کاسپاز-۲S اثر مهاری روی مرگ سلولی دارد. کاسپاز- 2L انتقال Bid از سیتوسل به میتوکندری را تحریک کرده و از این طریق مسیر میتوکندریایی آپوپتوز را القا می‌نماید. از طرف دیگر باعث شکست پروتئولیتیک برخی از پروتئین‌های ساختاری کمپلکس گلژی مانند golgin-160 شده و در هر دو حالت منجر به قطعه قطعه شدن و از هم پاشیدگی ارگانل می‌گردد (۱۴،۲۹،۲۶).

golgin-160: اگرچه عملکرد اعضای مختلف خانواده golgin کاملاً شناخته نشده است، ولی میدانیم که برخی از اعضای آن در ساختار و عملکرد گلژی بویژه در جابجایی وزیکل‌ها شرکت دارند. golgin-160 که عضوی از این خانواده است بوسیله کاسپازهای ۲ ،۳ و ۷ بریده می‌شود. در ملکول جهش یافته‌ای از این پروتئین که فاقد جایگاه برش برای کاسپاز-۲ می‌باشد، فرایند قطعه قطعه شدن گلژی در آپوپتوز با تاخیر رخ می‌دهد. این مشاهده حاکی از آن است که این فرایند برشی در تغییرات مورفولوژیک گلژی در خلال آپوپتوز نقش دارد (۷،۸،۱۴). پروتئین‌های دیگری نیز در ساختار گلژی وجود دارند که در طول آپوپتوز هدف کاسپازهای مختلف قرار می‌گیرند که از شناخته شده‌ترین آنها GRASP 65 و P115 می‌باشند.

GRASP 65: یک پروتئین غشایی ۶۵ کیلودالتونی است که از طریق تشکیل پل‌های عرضی پایدار بین سیسترناهایی که به تازگی سنتز شده‌اند در بسته بندی کمپلکس گلژی ایفای نقش می‌کند. این پروتئین در طول آپوپتوز توسط کاسپاز-۳ و در جایگاه حفاظت شده‌ای در پایانه-C آن شکسته می‌شود. جهش یافته‌های این پروتئین در جایگاه برش کاسپاز-۳ باعث تاخیر در فرایند قطعه قطعه شدن آپوپتوزی گلژی می‌شوند، که نشاندهنده نقش این پروتئین در تنظیم مورفولوژی گلژی در خلال آپوپتوز است. GRASP 65، گیرنده یک پروتئین ماتریکس گلژی یعنی GM130 می‌باشد، GM130 نیز به پروتئین مهار کننده وزیکل‌ها[۳۹]، P115، متصل می‌شود تا فرایند لنگر زدن وزیکل‌های انتقالی به غشای گلژی را تسهیل نماید. دربررسی نقش احتمالی GM130 و P115 در مورفولوژی میتوزی و آپوپتوزی گلژی، مشاهده شد که برخلاف میتوز هیچ تغییری در فسفریلاسیون GM130 در سلول‌های آپوپتوزی دیده نمی‌شود. ولی سطح GM130 بطور قابل توجهی کاهش یافته و P115 هم متحمل شکست‌های پرتئولیتیک انتخابی توسط کاسپاز-۳ و ۸ می‌شود. درصورتیکه از جهش یافته‌های مقاوم به شکست P115 استفاده شود قطعه قطعه شدن گلژی در طول آپوپتوز به تاخیر می‌افتد (۷،۸،۲۹).

PLK3[۴۰]: کینازی است که در دستگاه گلژی متمرکز است و در قطعه قطعه شدن آن در هر دو فرایند میتوز و آپوپتوز شرکت دارد. این کیناز محصول یکی از ژن‌هایی است که بلافاصله در پاسخ به آسیب‌های DNA فعال می‌شود و نقش مهمی در فعالسازی نقاط کنترلی[۴۱] بدنبال این آسیب‌ها ایفا می‌کند. بیان بیش از حد دمین polo box از این کیناز منجر به بدام افتادن چرخه سلولی و اختلال در سیتوکین‌ها می‌شود که نهایتاً به آپوپتوز می‌انجامد (۲۶).

38. (ubiquitin-conjugating enzyme that contains a BIR [baculovirus inhibitor of apoptosis] motif)
39. Vesicle tethering protein
40. Polo-Like Kinase 3
41. Chekpoint

Archive of SID
www.SID.ir

گلیکولیپیدها و سرآمیدها، در سالهای اخیر بعنوان پیامبرهای ثانویه در مسیرهای سیگنالی مرگ سلولی مورد توجه قرار گرفته‌اند. در گلژی فعالیت GD3 سنتتاز باعث تبدیل سرآمید به گانگلیوزید GD3 میشود که سپس این گانگلیوزید به میتوکندری منتقل شده و نفوذپذیری آنرا تحریک می‌کند. مهار فعالیت یا بقای این آنزیم در لومن شبکه اندوپلاسمی باعث سرکوب شدید آپوپتوز می‌شود. از طرف دیگر مشاهده شده است که SLBPPA[42] در پاسخ به تحریک رسپتورهای مرگ، مدام در حال جابجایی از گلژی به میتوکندری است، که نشان دهنده اهمیت مسیرهای سیگنالی لیپیدی بین ارگانل‌های درون سلولی می‌باشد. همچنین وجود مخزنی از رسپتورهای مرگ که در شرایط فیزیولوژیک در کمپلکس گلژی ساکن هستند نیز می‌تواند تایید دیگری بر رابطه بین گلژی و آغاز مرگ سلولی باشد. در نتیجه از هم پاشیدگی آپوپتوزی گلژی باعث آزادسازی موجی از این رسپتورها و تشدید آبشارهای مرگ می‌شود (۲۶).

لیزوزوم

فرضیه نقش فعال لیزوزوم در القای مرگ سلولی اول بار توسط Christian de Duve مطرح شد، که بدلیل اثرات سیتوتوکسیک هیدرولازهایی که بدرون سیتوپلاسم رها می‌سازد، وی آنرا کیسه خودکشی[43] سلول نامید (۳۰،۳۱). البته در برخی مقالات از آن تحت عنوان معده سلول[44] نیز نام می‌برند (۳۰). لیزوزوم‌ها حاوی بیش از ۵۰ هیدرولاز هستند که می‌توانند انواع ماکروملکول‌ها را تجزیه کنند تا به محصولات قابل دستیابی برای استفاده های مجدد متابولیکی تجزیه شوند (۳۴،۳۳،۳۲،۳۰).

کاتپسین‌ها از پروتئازهای لیزوزومی هستند که نقش مهمی در آپوپتوز لیزوزومی بعهده دارند و آنها را براساس اسیدآمینه جایگاه فعالشان به سه گروه تقسیم می‌کنند: سیستئین کاتپسین‌ها (B,C,H,F,K,L,O,S,V,W,X/Z)، آسپارتات کاتپسین‌ها (D,E) و سرین کاتپسین‌ها (G). معروفترین عملکرد آنها اصلاح Bid است، که پس از ورود بدرون سیتوسل، کاسپاز-۳ را فعال کرده و در نهایت آپوپتوز را القا می‌کند (۳۳،۳۲،۳۱). از جمله دیگر آنزیم های لیتیک سیتوسلی که در طول آپوپتوز فعال می‌شوند PLC و PLA2 هستند، که به غشای لیزوزومی یا میتوکندریایی حمله کرده و این فرایند را تشدید می‌کنند. نشان داده شده است که PLC سیتوسلی باعث افزایش حساسیت اسموتیک لیزوزومی میشود. از آنجاکه فعالیت این آنزیم تحت کنترل غلظت Ca^{2+} است این احتمال وجود دارد که افزایش غلظت کلسیم بدنبال محرک‌های آپوپتوزی منجر به افزایش فعالیت این آنزیم شده و در نتیجه آنزیم به فسفولیپیدهای غشای لیزوزومی حمله کرده و آنها را تجزیه می‌کند (۳۱،۳۴).

مطالعات نشان دادند که شدت استرس‌ها نیز در انتخاب شیوه مرگ سلولی اهمیت دارد. استرس‌های خفیفتر، رها شدن محدود محتویات لیزوزومی را بدنبال دارد که منجر به آپوپتوز یا مرگهای سلولی شبه آپوپتوزی می‌شود. درحالیکه استرس‌های شدیدتر باعث از هم گسیختگی کامل لیزوزوم و نکروز سریع سلول می‌گردند (۳۳). برخلاف آنچه ذکر شد، گاهی پاسخ‌های آپوپتوزی را در مواجهه با آسیب‌های وارد آمده به لیزوزوم مشاهده نمی‌کنیم که دو توجیح برای آن مطرح است: ۱) هضم زودهنگام فاکتورهای پیش آپوپتوزی توسط هیدرولازهای لیزوزومی، ۲) نشت آهن لیزوزومی بدرون سیتوسل که مانع فعال شدن کاسپاز-۹ در ساختار آپوپتوزوم می‌گردد(۳۰).

اهمیت مرگ سلولی لیزوزومی بخصوص در ارتباط با سلول‌های سرطانی مطرح است. چراکه این سلول‌ها راه‌های زیادی برای مسدود کردن مسیرهای کلاسیک آپوپتوزی یافته اند که دلیل آن جهش پذیری بالای این سلول‌ها می‌باشد. ازجمله می‌توان به جهش‌های تحریکی در بیان پروتئین‌های ضد آپوپتوزی (مثل Bcl-2 و Bcl-xl و مهارکننده‌های پروتئین‌های آپوپتوزی) و/یا جهش‌های مهاری در پروتئین‌های پیش آپوپتوزی (مثل Bax,p53,Apaf-1) اشاره کرد. ولی بازهم مرگ سلولی در این سلول‌ها بدنبال آزاد سازی آنزیم‌های لیزوزومی رخ می‌دهد (۳۳). مسیرهای مرگ سلولی لیزوزومی می‌توانند بواسطه رسپتورهای مرگ TNF، p۵۳، استرس‌های اکسیداتیو، عوامل پایدار کننده و ناپایدار کننده میکروتوبول‌ها، siramesine، staurosporine، etoposide و ... القا شوند (۳۲).

پراکسیزوم

پراکسیزوم (PO) ارگانل سلولی مهمی است که در متابولیسم لیپیدها و سایربیوملکول‌ها درگیر است. تا مدتی پیش آنرا ارگانل کاملاً مستقلی می‌دانستند، ولی اخیراً مشخص شده است که پراکسیزوم‌ها

42. Semilysobiphosphatidic acid
43. Suicide bag
44. Stomach of cell

Archive of SID
www.SID.ir

با ارگانل‌های دیگر بویژه میتوکندری و شبکه اندوپلاسمی تعاملاتی دارند و از ملکول‌ها و مسیرهای مشترکی استفاده می‌کنند (۳۵). پراکسیزوم نیز مانند دیگر ارگانل‌های سیتوپلاسمی در خلال آپوپتوز در اطراف هسته مجتمع شده و متحمل یکسری تغییرات مورفولوژیک می‌گردد(۱۶). پراکسیزوم‌ها مشابه میتوکندری‌ها ارگانل‌های فوق العاده دینامیکی هستند و به اشکال مختلفی مشاهده می‌شوند؛ گاهی کروی و کوچک و گاهی شبکه‌ای مشبک از لوله‌ها تشکیل می‌دهند که در طول رشته‌های اسکلتی سلول جابجا می‌شوند. شباهت مورفولوژیک و دینامیک این دو ارگانل در رابطه با نقش پراکسیزوم در خلال آپوپتوز مورد توجه قرار گرفته است (۳۶). همانطور که قبلاً ذکر شد پروتئین‌های درگیر در فرایند تفکیک و همجوشی میتوکندری در آپوپتوز نقش برجسته‌ای دارند. از آنجاکه پراکسیزوم از برخی از این پروتئین‌ها مانند کمپلکس FIS (شامل Fis1 و DRP1/Dnm1) در تنظیم دینامیک خود استفاده می‌کند، این مسئله می‌تواند دلیلی بر درگیری پراکسیزوم در فرایند آپوپتوز باشد (۳۵). در یک مطالعه مشاهده شد موش‌هایی که از نظر بیوژنز پراکسیزومی نقص دارند یکسری اختلالات میتوکندریایی نشان می‌دهند. مثلاً در موش‌های pex5-/- (از پروتئین‌های درگیر در بیوژنز PO)، میتوکندری‌ها ورم کرده و کریستاها حلقه‌ای می‌شوند که این حالت منجر به افزایش آپوپتوز در نورون‌های این موش‌ها می‌شود (۳۵).

بین پراکسیزوم و شبکه اندوپلاسمی نیز تعامل وجود دارد. بطوریکه دیده شده است پروکسین‌های[45] غشایی از طریق شبکه اندوپلاسمی به پراکسیزوم می‌رسند و درصورتیکه این پروتئین‌ها نتوانند شبکه اندوپلاسمی را ترک کنند منجر به آغاز UPR و در نهایت آپوپتوز می‌شوند. همچنین احتمال وجود پروتئین‌هایی که رابط بین این دو ارگانل بوده و در تنظیم سیگنال‌های کلسیمی شرکت دارند نیز وجود دارد، که از این طریق نیز می‌توانند در آپوپتوز شرکت داشته باشند (۳۵).

اکسیدازهای تولیدکننده H_2O_2 و آنزیم‌های پاکسازی کننده آن در پراکسیزوم تجمع یافته و از این نظر این ارگانل نقشی حیاتی در متابولیسم اکسیژن دارد (۳۷). از آنجاکه H_2O_2 عملکرد پرتئولیتیک دارد، می‌تواند در اصلاح ملکول‌های پیش آپوپتوزی شرکت داشته باشد. همچنین این ارگانل در مشارکت با لیزوزوم از طریق آزادسازی آنزیم‌هایی مانند کاتپسین‌ها، گلیکوزیدها و فسفاتازها نقش مهمی در تسهیل و تسریع وقایع نهایی آپوپتوز ایفا می‌کند (۱۶). در مطالعه ای که بمنظور بررسی نقش رسپتورهای PPAR[46] و LXR[47] در اپیدرمیس انجام شد، مشاهده کردند که فعال شدن PPAR باعث مهار تکثیر پراکسیزوم و در مقابل افزایش آپوپتوز در کراتینوسیت‌ها می‌شود (۳۸).

هسته

آپوپتوز بواسطه یکسری تغییرات مورفولوژیک که بویژه در هسته آشکار می‌شوند، تشخیص داده می‌شود. در این فرایند هسته ظاهری هلالی شکل و قطعه قطعه می‌یابد. این تغییرات علاوه بر کاسپازها حاصل عملکرد پروتئازهایی چون granzyme B، cathepsin ها و پروتئازهای وابسته به هیستون می‌باشند (۱۶).

DNA هسته‌ای در طول آپوپتوز به قطعات الیگو نوکلئوزومی تجزیه شده که صدمات برگشت ناپذیری به فرایندهای همانندسازی و رونویسی ژن‌ها وارد می‌کند. در اوایل آپوپتوز، همراه با تراکم کروماتین، DNA کروموزومی ابتدا به قطعاتی با وزن ملکولی بالا (حدود ۳۰۰–۵۰ کیلوباز) می‌شکند و متعاقباً به قطعاتی با وزن ملکولی کم حدود bp۱۸۰ شکسته می‌شود. از نوکلئازهائی که DNAی آپوپتوزی را تجزیه می‌کنند، برخی در هسته سلول‌های آپوپتوزی عمل می‌کنند درحالیکه سایرین در لومن فاگوزوم‌ها فعالیت دارند. CAD/DFF40 ، نوکلئاز اصلی و مستقل سلول‌های آپوپتوزی پستانداران است که مسئول اغلب فعالیت‌هایی است که به ایجاد قطعات DNA با وزن کم می‌انجامد. در سلول‌هایی که این آنزیم حذف یا غیرفعال شود، قطعات بین نوکلئوزومی DNA را مشاهده نمی‌کنیم. در سلول‌های سالم این نوکلئاز توسط ICAD (یا DFF-45) کمپلکس داده و مهار می‌شود (۶).

نتیجه‌گیری

آپوپتوز نوعی مرگ سلولی برنامه ریزی شده ژنتیکی است که تا کنون دو مسیر داخلی و خارجی جهت القا آن معرفی شده است. در این رابطه تحقیقات اخیر مسیر سومی را پیشنهاد کرده اند که با درگیر نمودن ارگانلهای سیتوسلی فرایند آپوپتوز را تسهیل می‌نماید. این مقاله نتایج

45. Peroxins: peroxisome biogenesis proteins
46. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
47. Liver X Receptor

Archive of SID
www.SID.ir

این تحقیقات را مورد بررسی قرار داده سعی در شناساندن هر چه بیشتراین مسیر و نحوه درگیری هر یک از ارگانلهای سیتوسلی، به طور منفرد یا دسته جمعی، در مرگ برنامه ریزی شده سلولی دارد.

امید می‌رود درک صحیح و شناخت کامل مسیرهای سیگنالی منجر به آپوپتوز گامی باشد در جهت گسترش علوم مرتبط، و نیز دانشمندان را در جهت کشف درمان احتمالی بیماری‌های ذی ربط یاری نماید.

References

1. Han S, Kim Y, Kim T. Role of apoptotic and necrotic cell death under physiologic conditions. BMB reports. 2008; 41(1): 1-10.
2. Tait J. Imaging of Apoptosis. J Nucl Med. 2008; 49 (10): 1573-9.
3. Kim R, Emi M, Tanabe K. Role of mitochondria as the gardens of cell death. Cancer Chemother Pharmacol. 2006 May;57(5):545-53.
4. Eisenberg-Lerner A, Bialik S, Simon HU, Kimchi A. Life and death partners: apoptosis, autophagy and the cross-talk between them. J. Cell Death and Differentiation. 2009; 1-10.
5. W.lowe S, W.lin A. Apoptosis in Cancer. Carcinogenesis. 2000; 21(3): 485-95.
6. He B, Lu N, Zhou Z. Cellular and nuclear degradation during apoptosis. Curr Opin Cell Biol. 2009 Dec;21(6):900-12.
7. Chiu R, Novikov L, Mukherjee S, Shields D. A caspase cleavage fragment of p115 induces fragmentation of the Golgi apparatus and apoptosis. J Cell Biol. 2002; 159(4): 637-48.
8. Lane JD, Lucocq J, Pryde J, Barr FA, Woodman PG, Allan VJ, et al. Caspase-mediated cleavage of the stacking protein GRASP65 is required for Golgi fragmentation during apoptosis. J Cell Biol. 2002; 156(3): 495-509.
9. Bayir H, Kagan VE. Bench-to-bedside review: Mitochondrial injury, oxidative stress and apoptosis – there is nothing more practical than a good theory. Critical Care. 2008; 12(1):1-11.
10. Broadhead ML, Dass CR, Choong PFM. Cancer cell apoptotic pathways mediated by PEDF: prospects for therapy. Trends Mol Med. 2009; 15(10): 461-67.
11. Letai AG. Diagnosing and exploiting cancer's addiction to blocks in apoptosis. Nat Rev. 2008; 8: 121-32.
12. Suen D, Norris KL, Youle RJ. Mitochondrial dynamics and apoptosis. Genes Dev. 2008; 22: 1577-90.
13. Bassnett S. On the mechanism of organelle degradation in the vertebrate lens. Exp Eye Res. 2009; 88: 133–39.
14. Mancini M, Machamer CE, Roy S, Nicholson DW, Thornberry NA, Casciola-Rosen LA, et al. Caspase-2 Is Localized at the Golgi Complex and Cleaves Golgin-160 during Apoptosis. J Cell Biol. 2000 ; 149(3): 603-12.
15. Ozaki T, Yamashita T, Ishiguro S. Mitochondrial m-calpain plays a role in the release of truncated apoptosis-inducing factor from the mitochondria. Biochim Biophys Acta. 2009 Dec;1793(12):1848-59.
16. Nozawa K, Fritzler MJ, Takasaki Y, Wood MR, Chan EK. Co-clustering of Golgi complex and other cytoplasmic organelles to crescentic region of half-moon nuclei during apoptosis. Cell Biol Int. 2009 Feb;33(2):148-57.
17. Scott L. The role of mitochondria in the mammalian antiviral defense system. Mitochondrion. 2010.
18. MacDonald G, Shi L, Vande Velde C, Lieberman J, Greenberg AH. Mitochondria-dependent and -independent Regulation of Granzyme B–induced Apoptosis. J Exp Med. 1999 Jan 4;189(1):131-44.
19. Itoh K, Hase H, Kojima H, Saotome K, Nishioka K, Kobata T. Central role of mitochondria and p53 in Fas-mediated apoptosis of rheumatoid synovial fibroblasts. Rheumatology (Oxford). 2004 Mar;43(3):277-85.
20. Parcellier A, Tintignac LA, Zhuravleva E, Hemmings BA. PKB and the mitochondria: AKTing on apoptosis. Cell Signal. 2008 Jan;20(1):21-30.
21. Oh YS, Kwon HY, Jeong SJ, Park KY, Kim SY, Lee HJ, et al. Sojucktang induces apoptosis via loss of mitochondrial membrane potential and caspase-3 activation in KLE human endometrial cancer cells. Chinese Sci Bull. 2009; 54: 4387-92.
22. Su CL, Huang LL, Huang LM, Lee JC, Lin CN, Won SJ. Caspase-8 acts as a key upstream executor of mitochondria during justicidin A-induced apoptosis in human hepatoma cells. FEBS Lett. 2006 May 29;580(13):3185-91.
23. Soberanes S, Panduri V, Mutlu GM, Ghio A, Scott Bundinger GR, Kamp DW. p53 Mediates Particulate Matter–induced Alveolar Epithelial Cell Mitochondria-regulated Apoptosis. Am J Respir Crit Care Med.2006; 174: 1229-38.
24. McLaughlin JE, Anwar Bin-Umer M, Tortora A, Mendez N, McCormick S, Tumer NE. A genome-wide screen in Saccharomyces cerevisiae reveals a critical role for the mitochondria in the toxicity of a trichothecene mycotoxin. J. PNAS. 2009; 106(51): 21883-88.

Archive of SID

www.SID.ir

25. Ferrari D, Pinton P, Campanella M, Callegari MG, Pizzirani C, Rimessi A, et al. Functional and structural alterations in the endoplasmic reticulum and mitochondria during apoptosis triggered by C2-ceramide and CD95/APO-1/FAS receptor stimulation. Biochem Biophys Res Commun. 2010 Jan 1;391(1):575-81
26. Wlodkowic D, Skommer J, McGuinness D, Hillier C, Darzynkiewicz Z. ER–Golgi network-A future target for anti-cancer therapy. Leuk Res. 2009; 33 :1440- 47.
27. Wang SH, Shih YL, Lee CC, Chen WL, Lin CJ, Lin YS, et al. The role of endoplasmic reticulum in cadmium-induced mesangial cell apoptosis. Chem Biol Interact. 2009 Sep 14;181(1):45-51.
28. Jiang J, Zhou J, Wei Y, Shen J, Liu D, Chen X, et al. β4GalT-II increases cisplatin-induced apoptosis in HeLa cells depending on its Golgi localization. Biochem Biophys Res Commun. 2007 Jun 22;358(1):41-6.
29. Perez H. E, Luna M. J, Rojas M. L, Kouri JB. Chondroptosis: An immunohistochemical study of apoptosis and Golgi complex in chondrocytes from human osteoarthritic cartilage. Apoptosis. 2005 Oct;10(5):1105-10.
30. Kurz T, Terman A, Gustafsson B, Brunk UT. Lysosomes and oxidative stress in aging and apoptosis. Biochim Biophys Acta. 2008 Nov;1780(11):1291-303.
31. Zhao HF, Wang X, Zhang GJ. Lysosome destabilization by cytosolic extracts, putative involvement of Ca2+/ phospholipase C. FEBS Lett. 2005; 579:1551-56.
32. Fehrenbacher N, Bastholm L, Kirkegaard-Sørensen T, Rafn B, Bøttzauw T, Nielsen C, et al. Sensitization to the Lysosomal Cell Death Pathway by Oncogene-Induced Down-regulation of Lysosome-Associated Membrane Proteins 1 and 2. Cancer Res. 2008 Aug 15;68(16):6623-33.
33. Kirkegaard T, Jäättelä M. Lysosomal involvement in cell death and cancer. Biochim Biophys Acta. 2009 Apr;1793(4):746-54.
34. Zhao M, Eaton JW, Brunk UT. Bcl-2 phosphorylation is required for inhibition of oxidative stress-induced lysosomal leak and ensuing apoptosis. FEBS Lett. 2001; 509: 405-12.
35. Thoms S, Grønborg S, Ga¨rtner J. Organelle interplay in peroxisomal disorders. Trends Mol Med. 2009 Jul;15(7):293-302.
36. Camo˜es F, Bonekamp, NA, Delille HK, Schrader M. Organelle dynamics and dysfunction: A closer link between peroxisomes and mitochondria. J Inherit Metab Dis. 2009; 32:163–180.
37. Angermüller S, Islinger M, Völkl A. Peroxisomes and reactive oxygen species, a lasting challenge. Histochem Cell Biol. 2009; 131:459–463.
38. Schmuth M, Jiang YJ, Dubrac S, Elias PM, Feingold KR. Peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptors in epidermal biology. J Lipid Res. 2008 Mar;49(3):499-509.

Archive of SID

www.SID.ir