مروری بر ژن‌های کلیدی در هدایت سلول‌های سرطانی

۱- محسن نصیری حقیقی ۲-هاجر رجایی لیتکوهی

۱- دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی مولکولی دانشگاه تخصصی فناوری های نوین آمل، آمل

۲- دانشکده استادیار گروه نانوزیست فناوری دانشگاه تخصصی فناوری های نوین آمل، آمل

Mohsen.nasirihg@gamil.com
h.rajaei@ausmt.ac.ir

چکیده

دسته‌ای از ژن‌ها وجود دارند که در هدایت سلول‌های سرطانی نقش دارند. اولین ژن‌ها آنکوژن‌ها هستند که نقش اصلی در مسیرهای رشد و تمایز سلولی دارند. دسته دوم، ژن‌های سرکوب کننده تومور هستند که به طور طبیعی در بدن پروتئین‌هایی را کد می‌کند که مانع از رشد و تکثیر تومور می‌شود. دسته سوم، آپاپتوز(مرگ برنامه ریزی شده) است که آخرین راه فرار از سرطانی شدن سلول‌ها است و فقدان عمل موجب تولید سلول های سرطانی می شود. دسته چهارم، ژن‌های ترمیم کننده DNA است. محافظت از ژنوم انسان در برابر آسیب‌هایی که به DNA وارد می‌شود باعث ثبات ژنوم می‌شود.

کلمات کلیدی: آنکوژن، ژن های سرکوب کننده تومور، آپاپتوز، ژن های ترمیم کننده DNA

۱. مقدمه

سرطان از جمله بیماری های شایع است که تا کنون افراد زیادی را سرتاسر جهان درگیر خود نموده است. سرطان به مجموعه‌ای از بیماری‌هایی گفته می‌شود که از تکثیر مهارنشده سلول‌ها پدید می‌آیند. سلول های سرطانی از سازوکارهای عادی تقسیم و رشد سلولی جدا می‌شود که از یک نقطه در بدن آغاز شده و در صورت تشخیص دیرهنگام، می‌تواند تمامی بدن فرد را درگیر نماید. سلول ها عوامل موثر و تظاهرات بالینی متنوعی دارد. با این وجود یک مفهوم اساسی وجود دارد که زیر بنای این پیچیدگی است "سرطان ناشی از تغییر ژن ها" است. در دهه اخیر نظریه پدید آمده است که روشن کننده بسیاری از عوامل ژنتیکی پدید آورنده سرطان است و به عنوان نظریه ژنتیک سرطان ارائه شده است. این نظریه چارچوبی برای درک چگونگی نقش عوامل ارثی و محیطی به سرطان‌ها است. عناصر اصلی نظریه ژنتیک سرطان:۱-ژن‌های سرطانی می‌توانند به ارث برده شوند یا از طریق برهمکنش با محیط در سلول های سوماتیک به وجود می آیند. ۲-جهش‌ها یا اشتباهات تصادفی در تکثیر DNA به طور قابل توجهی رخ می‌دهد اما اغلب جهش ها به تومورزایی و بیشتر نئوپلازی‌ها کمک نمی‌کنند. ۳-سرطان‌های مهاجم، ژنتیکی ناهمگن دارد. در سلول‌هایی که ژن‌های سرطانی

تکثیر می‌شوند گاهی اوقات می‌توانند به صورت تکراری و کلونی گسترش یابند و در نهایت بزرگ شوند و ژن‌های خاصی را ایجاد کند که موجب بروز متاستاز شود. چنانچه یک موتاسیون ژنتیکی در سلول تولید شود، سلول های طبیعی از مسیر خود خارج شده و تحت تاثیر فرمانده‌های جدید قرار می‌گیرند که به سلول‌های سرطانی شدن، پیشرفت می کند[۱].

نقش چهار دسته از ژن های کلیدی که در هدایت سلول های سرطانی

بدن انسان از حدود ۲۰۰ نوع مختلف سلول تشکیل شده است که به هم متصل می‌شوند و تقسیم کنترل نشده این سلول‌ها تعداد زیادی بافت سرطانی ایجاد می‌کند. انواع مختلف سرطان با توجه به بافت عبارتند از ملانوما[۱](از تغییر غیرعادی سلول‌های رنگدانه پوست)، رتینوبلاستوما[۲] (تقسیم غیر عادی سلول های شبکیه در چشم)، نوروبلاستوما[۳](سلول‌های عصبی نابالغ محیطی، نورون‌های که به شکل غیرعادی تقسیم می‌شوند) و گلیوبلاستوما[۴] (حمایت‌کننده عصبی (گلیا) لنفوم و لوسمی) که از سلول‌های بافت عصبی نشات می‌گیرد، گاهی به آن‌ها اشاره می‌شود به عنوان "تومورهای مایع" در بافت‌هایی ایجاد می‌شود که باعث ایجاد لنفوئید و سلول‌های خونی می‌شود. همه این بیماری‌ها در مجموع سرطان نامیده می‌شود[۱].

۱.آنکوژن ها

اولین ژن‌های سرطانی که کشف شدند آنکوژن‌ها بودند. آنکوژن‌ها یا ژن‌های تومورزا ژن‌های تغییر یافته‌ای هستند که در حالت عادی پروتئین‌هایی را، که در کنترل رشد و تکثیر سلول‌ها نقش دارند، بیان می‌کنند.این ژن‌ها در حالت عادی پروتو–آنکوژن نامیده می‌شوند. ولی در صورت بروز جهش در پروتو–آنکوژن‌ها، آن‌ها به آنکوژن‌ها تبدیل شده و باعث بروز سرطان می‌شوند. آنکوژن‌ها نوعی ژن سرطان هستند که در اثر جهش‌های تغییر دهنده و حذف کننده ایجاد می‌شوند و پروتئین‌هایی را به وجود می‌آورند که این پروتئین ها تغییر شکل یافته‌اند. حداقل ۱۰۰ نوع آنکوژن شناخته وجود دارد. آنکوژن‌ها در دو نوع یافته سیتوژنتیکی مرتبط با انواع خاصی از لوسمی‌ها و تومورها در انسان تعیین شده‌اند. این یافته‌ها شامل موقعیت آنکوژن‌ها در نقاط شکستگی و جابجایی‌های کروموزومی و یا تکثیر آن‌ها به صورت ذرات ریز دوگانه کروموزومی یا نواحی رنگ پذیر یکنواخت کروموزوم‌ها می‌باشد به علاوه تعدادی از آنکوژن‌ها نیز به دلیل توانایی DNA تومور در القای تومورها در شرایط آزمایشگاهی در طی ترانسفکشن DNA تعیین شدند[۲–۴].

کشف آنکوژن

قبلاً تصور بر این بود که سرطان یک بیماری و عفونت مسری است اما سال ۱۹۰۸ دو دانشمند ویروس شناس به نام ارنمن و الفلانچ آمدند سرطان خون در مرغ را بررسی کردند.(مرغ هایی که طحال بزرگی پیدا می‌کنند و بعد از مدتی بافت هایشان تغییر شکل می‌دهند و می میرند. تصور بر این بود که بیماری مسری در مرغ‌ها است). خون مرغ را گرفتند و عصاره خون را فیلتر کردند و عصاره‌های به دست آوردند که خالی از سلول بود و هیچ سلولی نداشت و به مرغ سالم تزریق کردند و بعد متوجه شدند مرغ به همان بیماری مبتلا

---

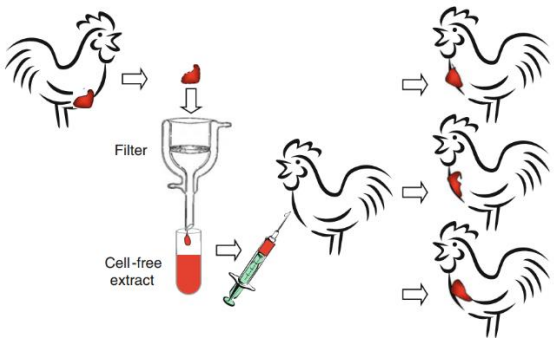
۱ Melanoma

۲ Retinoblastoma

۳ Neuroblastoma

۴ Glioblastoma

شده و نتیجه گرفتند چیزی درخون وجود دارد که باعث ابتلای مرغ‌ها به این بیماری می‌شود و دو سال بعد آقای راس آمدند عصاره را تجزیه و تحلیل کردند که وقتی سلول داخل آن نیست چطور بیماریزایی می کند. یک ویروس در عصاره پیدا کرد که اسمش را سارکوم گذاشت و عصاره را به مرغ سالم تزریق کرد و آن مرغ سالم مبتلا به لوسنی شد، دوباره عصاره همان مرغ دوم را گرفت و به مرغ دیگری زد و همین طور به صورت چرخه ای لوسنی تکرارشد و نتیجه گرفت که داخل خون سارکوم راس وجود دارد و این ویروس-سارکومراس[1] عامل ایجاد سرطان است شکل(۱). بعد از ۵۰ سال این ایده دوباره با آزمایش‌ها مطرح شد، می‌توانستند با نوترکیبی قطعات کوتاهی از ژن‌ها را شناسایی کند و دیدند در تمام عصاره‌ها یک جهشی در ژن p۵۳ وجود دارد و کنار آن یک پروتئین ویروسی به نام sv۴۰ است که در همه سلول‌های کشت داده شده وجود دارد و این ایده راس مورد توجه قرار گرفت و سال ۱۹۶۶ جایزه نوبل گرفت. در نتیجه متوجه شدند یک ارتباطی بین سرطان و ژن ها وجود دارد، سپس تئوری ژنتیکی بودن سرطان شکل گرفت[۵, ۶].



شکل۱:آزمایش آقای راس برای کشف آنکوژن

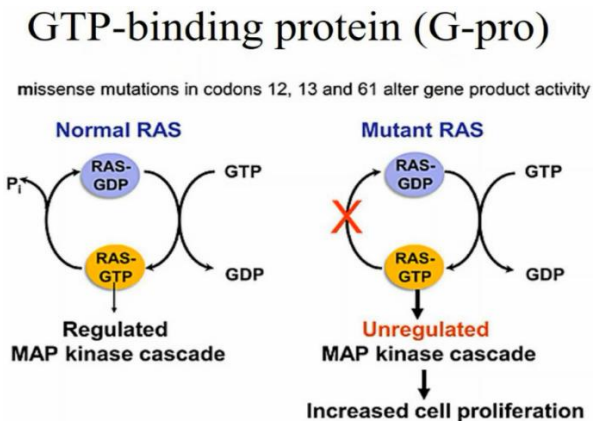
چهار دسته از اختلالات ژنتیکی ناشی از تغییرات ژنتیکی و تولید آنکوژن

۱-جهش ژنی و نقطه‌ای

اولین علت تبدیل پروتوانکوژن به آنکوژن جهش‌های ژنی است. که می‌تواند در بخش تنظیمی یا ساختمانی ژن باشد که رشد بیش از اندازه و توموری شدن سلول را داریم. جهش‌های ژنی بیشتر مسیرهای سیگنالینگ را درگیر می‌کنند. مسیرهای انتقال پیام به صورت آبشاری است، یک لیگاند خاص به رسپتور مربوط به خودش متصل می‌شود و یک پروتئین را داخل سیتوپلاسم سلول فعال می‌کند و این پروتئین، پروتئین‌های بعدی را فعال می‌کند و همین طور این چرخه ادامه می‌یابد و در نهایت پروتئین آخر وارد هسته می‌شود و مسیر رونویسی و فاکتورهای رونویسی را فعال می‌کند تا رونویسی از ژن انجام شود و سلول رشد و تکثیر کند. یکی از پروتئین های مهم در این مسیر انتقال پیام پروتئین RAS است. پروتئین RAS، در سلول‌های زیاد وجود دارد و در تنظیم بسیاری از مسیرهای سیگنالینگ موثر است.RAS جزء G-proteinها است (G-پروتئین ها، پروتئین‌هایی‌اند برای اینکه فعال شوند باید به GTP متصل شود). پروتئین RAS در اکثر سرطان‌ها حداقل یک جهش در ژن مربوط به پروتئین RAS دیده شده. پروتئین RAS وقتی به GTP

[1] rous sarcoma virus

متصل باشد، فعال است و می‌تواند مسیر سیگنالینگ را فعال کند اما زمانی که GTP به GDP تبدیل شود و RAS به GDP متصل باشد دیگر فعال نیست(شکل۲).



شکل۲: فعال شدن و غیرفعال شدن پروتئین RAS با اتصال به GTP و GDP

در سلول‌های طبیعی حالتی(بدن) هم حالتی که RAS متصل به GTP و هم متصل به GDP است را داریم (بر اساس نیاز بدن احتیاج از مسیر فعال و غیر فعال شود) اما اگر ژن پروتئین RAS دچار جهش شود و توانایی هیدرولیز GTP به GDP از بین برود، همیشه RAS متصل به GTP باقی می‌ماند و همیشه مسیر سیگنالینگ فعال است و همیشه رشد و تکثیر سلول‌ها و در نهایت القای تومور را داریم.

جهش‌های متفاوتی می‌تواند باعث فعال ماندن همیشگی RAS متصل به GTP باشد. جهش‌های بدمعنی[1] کدون یک اسید آمینه به کدون اسید آمینه دیگر تغییر کند. اگر اغلب در کدون‌های ۱۲، ۱۳ و ۶۱ دیده شده(شکل۳). به این ترتیب یک پروتوانکوژن به آنکوژن تبدیل شود[۷].

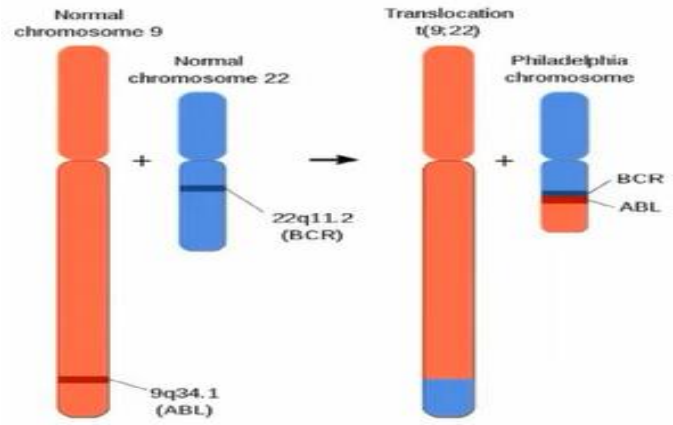
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	188	189
Normal	Met	Thr	Glu	Tyr	Lys	Leu	Val	Val	Val	Gly	Ala	Gly	Gly	Leu	Ser
Human rasH	ATG	ACG	GAA	TAT	AAG	CTG	GTG	GTG	GTG	GGC	GCC	GGC	GGT.....	CTC	TCC
Oncogenic rasH	Met	Thr	Glu	Tyr	Lys	Leu	Val	Val	Val	Gly	Ala	GTC Val	Gly.....	Leu	Ser

شکل۳: تبدیل پروتوآنکوژن به آنکوژن با جهش بدمعنی

۲-جابه‌جایی کروموزوم

[1] Missense

قطعه ای از کروموزوم جدا می‌شود به یک کروموزوم دیگر متصل می‌شود و باعث سرطانی شدن سلول می‌شود. مانند سرطان CML(نوعی سرطان خون) درسرطان CML جابجای بین کروموزوم های ۹ و ۲۲ که اصطلاحاً کروموزوم فیلادلفیا گفته می‌شود. دو ژن BCR و ABL که با هم ادغام شوند، ژن کایمر(ژنی است از که از ادغام دو یا بیش از دو ژن ایجاد می‌شود و در نتیجه پروتئین جدیدی راکد می‌کند که این پروتئین عملکرد جدیدی دارد) را ایجاد می‌کنند. این دو ژن در حالت طبیعی روی دو تا کروموزوم متفاوت هستند و بعد از جابجایی کنار هم قرار می‌گیرد. وقتی جابجایی رخ دهد یک قطعه از کروموزوم ۹ شکسته می‌شود و به یک قطعه از کروموزوم ۲۲ متصل می‌شود و قطعه شکسته شده کروموزوم ۲۲ به محل شکسته شده کروموزوم ۹ متصل می‌شود. در کروموزوم ۲۲ ژن ABL و BCR کنار هم قرار می‌گیرد که پروتئین جدید و عملکرد جدید خواهد داشت. کروموزوم ۲۲ جدید که ژن کایمر را دارد به آن کروموزوم فیلادلفیا گفته می‌شود(شکل۴). ژن کایمر فعالیت تیروزین کینازی دارد، تیروزین پروتئین‌های دیگر را فسفریله می‌کند و باعث می‌شود پروتئین فعال شود و بعد مسیر سیگنالینگ فعال می‌شود و رشد بی رویه سلول‌ها را داریم[۶].



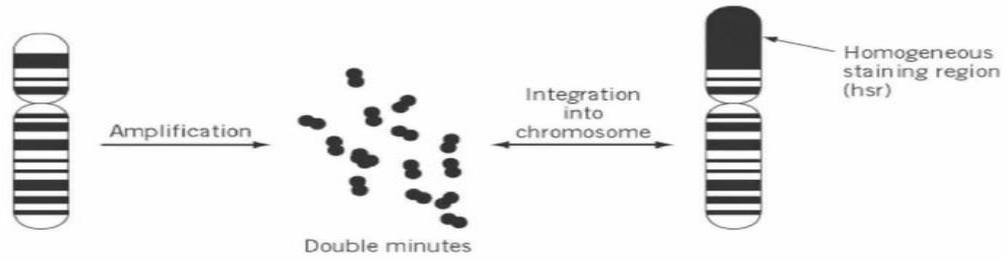
شکل۴: جابجای دوطرفه بین کروموزوم ۹:۲۲ و ایجاد ژن کایمر

۳- ازدیاد ژنی[1] یا فزون زایی یا تقویت آنکوژن

ازدیاد ژنی یعنی نسخه‌های زیادی از یک پروتوآنکوژن در کروموزوم تکثیر شود(شکل۵). وقتی که یک سلول سرطانی با یک تنش روبه‌رو شود برای اینکه از تنش فرار کند، تعداد نسخه‌های زیادی از یک ژن در کروموزوم تولید می‌کند.
در سرطان خون (لوسمی) برای شیمی درمانی از یک دارو مثل متوتروکسات[2] استفاده می‌شود، متوتروکسات آنزیمی به اسم دی‌هیدرو فولات‌ردوکتاز[3] را غیر فعال می‌کند، نقش این آنزیم در بدن تولید نوکلئوتیدها برای همانند سازی است که در سلول‌های سرطانی خیلی فعال است، این دارو این آنزیم را غیرفعال می‌کند تا رشد سلول‌های سرطانی را کاهش دهد اما سلول‌های سرطانی ژنی که مربوط به

[1] Gene Amplification
[2] Methotrexate
[3] Dihydrofolate reductase

این آنزیم است در نسخه‌های زیادی تولید می‌کند تا پروتئین‌های زیادی از روی این ژن ساخته شود و دیگر اثر دارو را متوقف می‌کند و سرطان به آن دارو مقاوم می‌شود[۶, ۸].



شکل۵: ازدیاد ژنی و تکثیر تعداد زیاد یک پروتوآنکوژن در یک کروموزوم

۴-ادغام ویروسی

ادغام ویروسی یعنی ژن ویروس در ژنوم میزبان قرار گیرد و تغییرات ایجاد کند و در نهایت باعث سرطانی شدن سلول شود. به سه طریق انجام می‌شود:

الف) بعد از اینکه وارد سلول میزبان شود، مسیرهای انتقال پیام را فعال می‌کند و در نهایت رشد بی رویه سلول را داریم.

ب) از طریق غیر فعال سازی درجی باعث سرطان می‌شود: وقتی رتروویروس وارد ژنوم میزبان می‌شود، RNA به DNA دو رشته‌ای تبدیل می‌شود و با ژنوم میزبان ادغام می‌شود، که این ادغام شدن ممکن است در ژن مهم میزبان باشد. مثلا وارد ژن های سرکوبگر تومور شود، ساختار ژن را به هم می زند و دیگر نمی تواند عملکرد خودش را داشته باشد و باعث رشد بی رویه سلول‌ها می شود.

ج) از طریق مهار آپاپتوز توسط آنکوژن ویروسی: اینکه آپاپتوز نداشته باشیم و سلول‌های سرطانی رشد کند، بدون مهار آپاپتوز. آنکوژن های ویروسی اثر خودشان را می‌گذارند و باعث سرطانی شدن سلول و افزایش رشد و در نتیجه سلول سرطانی را داشته باشیم[۹].

۲.ژن‌های سرکوب کننده تومور(تومور ساپرسور)

ژن‌هایی که به طور طبیعی در بدن پروتئین‌هایی راکد می‌کند که مانع از رشد و تکثیر تومور می‌شود. هم باعث مهار رشد بی‌رویه سلول‌ها می‌شود و هم بعد از سرطانی شدن با القای آپاپتوز مانع از پیشرفت تومور می‌شود. جهش در این ژن‌ها و غیر فعال شدن این ژن‌ها در سرطانی شدن نقش دارند و در نتیجه تومور سرکوب نمی‌شود و با سرعت بالا به رشد خود ادامه می‌دهد[۶].

دو ژن سرکوب‌کننده تومور

۱-TP53 (P53):

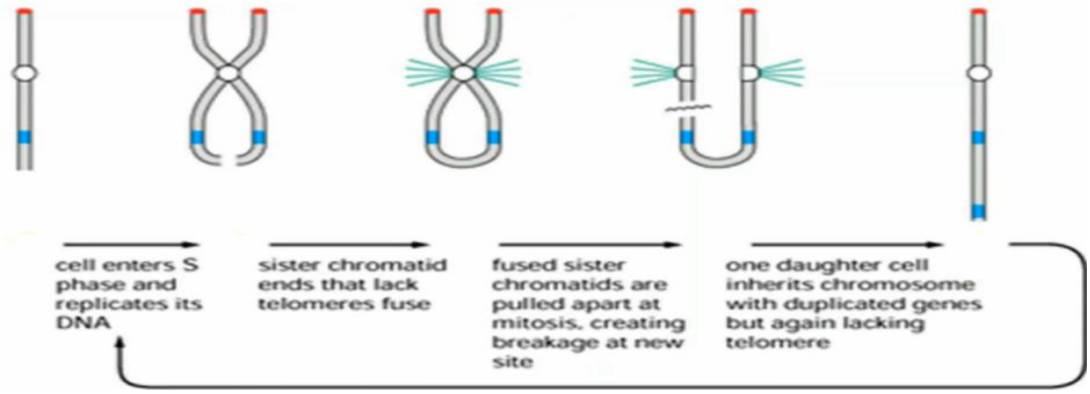
شایعترین ژن تغییر یافته در سرطان‌های انسانی است. حدود ۵۳ درصد از سرطان‌های انسانی با نقص درP53 است. مثل تومورهای بدخیم ریه، پستان، مری، کبد، مثانه، مغز، سرطان بافت همبند و... .

عملکرد ژن P53 و پروتئینی که می سازد در مسیرهای سیگنالینگ مختلفی در سلول دخیل است و می تواند در آپاپتوز، در تکثیر سلول و ترمیم DNA و در ابعاد مختلف و مکانیسم های سلولی نقش داشته باشد. اگر جهش رخ دهد و نتواند فعالیت خودش را داشته باشد چندین مکانیسم سلولی دچار اختلال می‌شود و در بروز سرطان نقش دارد[۱۰].

–/– P53 (منفی/منفیP53): هر دو آلل ژن P53 دچار جهش شده و از کار افتاده است.

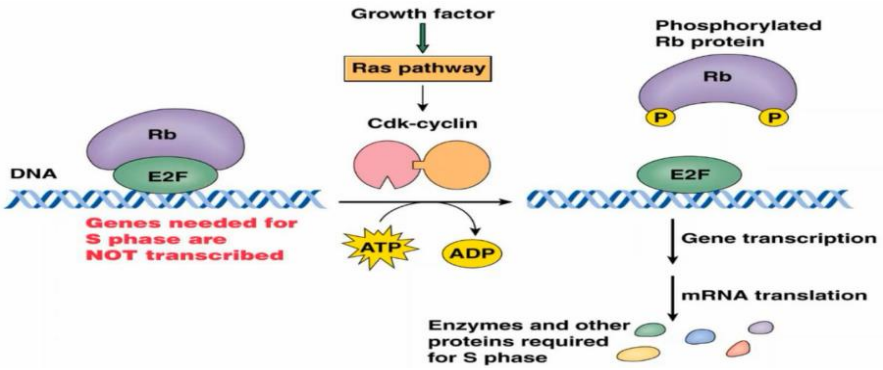
ژن P53 وقتی دچار جهش می شود، قابلیت تنظیم چرخه سلولی، شناسایی آسیب به DNA و کمک به رفع این آسیب را از دست می دهد. وقتی کروموزوم در انتها دچار شکستگی شده و به دلیل جهش در ژنP53، تلومر حذف شده و چرخه سلولی با همین نقص در کروموزوم ادامه پیدا می‌کند، کروموزوم وارد مرحله S می‌شود و همانند سازی می‌کند و به صورت دو کروماتید در می‌آید که در انتها به دلیل نبودن تلومر انتهای کروموزوم ها به حالت چسبیده به هم متصل شده و ایجاد حلقه می‌کند و به همین صورت وارد تقسیم سلولی می‌شود ولی در آنافاز که کروماتیدهای خواهری جدا می‌شوند، از محل ایجاد حلقه، شکستگی در هر قسمت از کروموزوم ممکن است اتفاق بیفتد چون هیچ الگو و مکانیسم تنظیمی برای محل شکستگی وجود ندارد، ممکن است کروموزوم به درستی از قسمت وسط شکسته شود و دو کروماتید هم اندازه داشته باشیم یا اینکه از هر جایی شکستگی رخ دهد و کروماتیدهای با سایزهای متفاوت داشته باشیم که ممکن است در کروماتید با سایز بزرگتر دو نسخه از ژن P53 را داشته باشیم که بعدا باعث ایجاد سرطان می‌شود (شکل۶). همه اینها به خاطر این است که P53 فعال نیست اگر فعال بود از همان ابتدا به دلیل شکستگی کروموزوم اجازه عبور چرخه سلولی از G1 به S داده نمی شد تا کروموزوم معیوب تعمیر شود و بعد وارد مرحله S شود و چرخ به درستی پیش برود[۱۱].

در P53 اگر جهشی رخ دهد، جهش از نوع مغلوب است. یعنی باید هر دو آلل ژن دچار جهش شود که از کار بیفتد. اگر یکی از آلل ها دچار جهش شود، P53 از نظر عملکردی سالم است چون می‌تواند عملکردش را به درستی انجام دهد. ژن های سرکوب‌کننده تومور جهش آن از نوع مغلوب است اما در پروتوآنکوژن ها جهش از نوع غالب است یعنی اگر فقط یک آلل دچار جهش شود، تبدیل به آنکوژن می‌شود و فعالیت خودشان را از دست می‌دهند.



شکل۶: از کارافتادن هر دو آلل P53

ژن Rb جزء سرکوبگر های تومور است و پروتئینی به نام پروتئین Rb می سازد. (نقش Rb این است که به پروتئین هایی به نام E2F وصل می‌شود. E2F یک فاکتور رونویسی است که به DNA وصل می‌شود و رونویسی ژن ها را فعال می کند و رشد و تکثیر سلول ها را خواهیم داشت. ژن Rb به صورت منفی رشد و تکثیر سلول ها را تنظیم می کند. به این صورت که با اتصال Rb به E2F، E2F مهار می‌شود و اجازه رونویسی ژن ها و در نتیجه رشد و تکثیر سلولی داده نمی‌شود و به این صورت روش بی رویه سلولها کنترل می‌شود. اما اگر نیاز به رشد در سلول وجود داشته باشد باید اثر مهاری برداشته شود یعنی Rb از E2Fجدا شود و رونویسی و رشد سلول ها فعال شود به این صورت که Cdk-Cyclin باعث هیدرولیزATP به ADP می شود و گروه فسفر(P) به Rb اضافه می‌شود و Rbفسفریله می‌شود، با هیدرولیزATP به ADP و اضافه شدن دو گروه فسفر(P) به Rb، Rb غیر فعال شده و از E2F جدا می‌شود، در نتیجه رونویسی فعال شده و رشد و تکثیر سلولی اتفاق می‌افتد. (در سلول های سالم هر دو مسیر اول و دوم بر اساس نیاز سلول رشد و تکثیر اتفاق می‌افتد). اما در سلول‌های سرطانی مسیر دوم همیشه فعال است و رشد و تکثیر بی رویه سلول ها را بدون اثر مهاری و تنظیم خواهیم داشت(شکل۷).

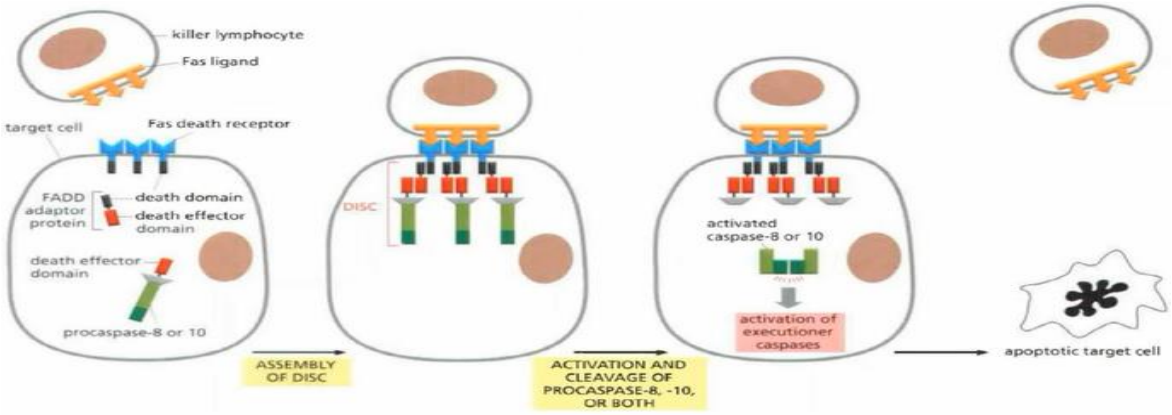


شکل۷: عملکرد پروتئین RB

۳.آپاپتوز(مرگ برنامه ریزی شده)

آخرین راه فرار از سرطانی شدن سلول‌ها آپاپتوز است. تخریب غشای هسته و سیتوپلاسم سلول و ارگانل‌ها منجر به قطعه قطعه شدن سلول می‌شود که سریعا توسط فاگوسیت‌ها بلعیده و حذف می‌شود. ازدیاد عمل در این مرگ باعث تحلیل بافت‌ها می‌شود و فقدان عمل موجب تولید سلول‌های سرطانی می گردد. آپاپتوز به معنی مرگ برنامه ریزی شده سلول است وقتی که یک سلول دچار آسیب شود، اگر این آسیب و جهش کم باشد و قابلیت ترمیم داشته باشد، سلول ترمیم می‌شود و ادامه چرخه سلولی اتفاق می‌افتد اما اگر جهش بزرگ باشد که قابلیت ترمیم را نداشته باشد، مرگ سلولی القا می‌شود. دو حالت آپاپتوز وجود دارد:۱–در جهش و عیب و نقص داشته باشیم که سلول نتواند به حیات خود ادامه دهد.۲–در طی تکامل در جانوران مختلف. مثلاً در دوران جنینی بین انگشتان دست به هم چسبیده است، زمانیکه جنین بخواهد به دنیا بیاید این پرده‌ها با استفاده از آپاپتوز از بین می‌رود[۱۲].

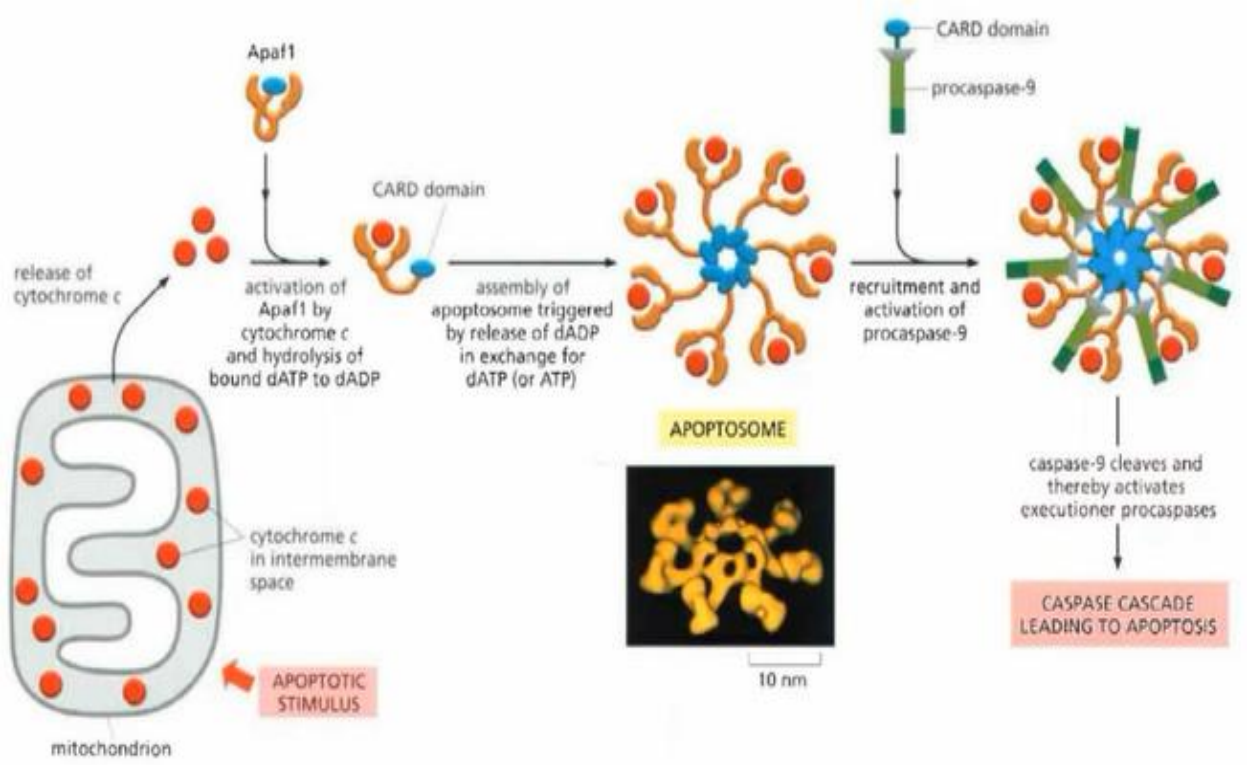
آپاپتوز خارجی: این مسیر وابسته به رسپتورهای مرگ است. وقتی یک لیگاند خاص به این رسپتور مرگ متصل شود، پیام مرگ به سلول فرستاده می‌شوند و آپاپتوز القا می‌شود. لیگاند مرگ، ساختار پروتئینی Tcellهای کشنده است که سلول‌های پیر یا آسیب دیده از این طریق شناسایی می‌شوند و سیگنال مرگ به آن ها فرستاده می‌شود. بعد از اتصال لیگاند مرگ بر رسپتور مرگ، یک ساختاری که در سیتوپلاسم وجود دارد به اسم آداپتور، فعال می‌شود. آداپتور بخشی دارد که مشابه کاسپاز غیر فعال است و از این طریق به کاسپاز متصل می‌شود و کمپلکسی به اسم کمپلکس دیسک[1] تشکیل می‌شود که باعث فعال شدن کاسپاز می‌شود و کاسپاز آغازی فعال ایجاد می‌شود که می‌تواند کاسپاز های اجرایی را فعال کند و این کاسپازهای اجرایی پروتئین های دیگر را فعال یا غیرفعال می‌کند و در نتیجه مرگ سلولی رخ می‌دهد(شکل۸)[۱۳].



شکل۸: آپاپتوز خارجی

آپوپتوز داخلی: مسیر داخلی آپاپتوز وابسته به میتوکندری است. اگرDNA آسیب ببیند یا اینکه سلول‌ها دچار کمبود اکسیژن و مواد غذایی شوند، مسیر داخلی آپاپتوز فعال می‌شود که شروع این مسیر از میتوکندری است. پروتئینی به نام سیتوکروم C از فضای بین دو غشا میتوکندری وارد سیتوپلاسم می شود و به Apf1 وصل می‌شود، این پروتئین فعال می‌شود و به Apf1 دیگر متصل می‌شود و ساختاری به اسم آپتوزوم را به وجود می‌آورند. این ساختار به هفت کاسپاز ۹ غیر فعال وصل می شود و باعث برش خوردن و فعال شدن کاسپاز می شود، بعد از اینکه کاسپاز ۹ فعال شد، مشابه مسیر خارجی کاسپاز آغازگر بقیه کاسپازها را فعال می کند، کاسپازهای اجرایی هم بقیه پروتئین ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند(شکل۹)[۱۳].

[1] Disck



شکل۹: آپاپتوز داخلی

۴.ژن های ترمیم DNA

مولکول‌های DNA ژنومی و میتوکندریایی به طور مداوم در معرض فعالیت آسیب‌رسان بسیاری از ژنوتوکسیک های بیرونی و داخلی قرار می‌گیرد. از این رو، موجودات یک سیستم دفاعی به نام فرآیند ترمیم DNA ایجاد کردند. محافظت از ژنوم انسان در برابر آسیب، باعث ایجاد ثبات ژنوم و حفظ غیرمستقیم کروموزوم می‌شود. فرآیند ترمیم DNA از طریق مسیرهای موازی که بر اساس نوع آسیب و چرخه سلولی تنظیم شده اند، عمل می‌کند. ترمیم برش، ترمیم عدم تطابق و ترمیم نوترکیبی را می‌توان به عنوان مسیرهای اصلی فعال در همه موجودات زنده تشخیص داد.ژن های ترمیم کننده به طور طبیعی پروتئین‌ها و آنزیم هایی را می سازند که خاصیت ترمیم کننده ژن های صدمه دیده را دارند. تا به حال بیش از ۳۰ نوع پروتئین ترمیم کننده شناسایی شده‌اند که همگی در تصحیح نواقص ژنتیکی سلول ها نقش بسزایی دارند. بیش از یک میلیون صدمات ژنتیکی در روز به ژن‌های هر سلول زده می‌شود که اگر این نواقص ترمیم نگردد سلول یا سالخورده یا دچار مرگ برنامه ریزی شده می‌شود و یا به سرطان تبدیل می‌شود[۱۴, ۱۵].

چندین فرآیند پاسخ آسیب DNA مرتبط با سرطان

۱-ترمیم DNA: چندین مسیر ترمیم DNA وجود دارد که مسیرهای فرعی ویژگی‌های ضایعه را ارائه می دهند. ترمیم برش نوکلئوتیدی آسیب های حجیم DNA را حذف می کند. تصحیح پیوند انتهای غیر همولوگ و همولوگ DNA، ترمیم نوترکیبی شکستگی‌های دو رشته ای، ترمیم عدم تطابق DNA و ترمیم پیوندهای شکستگی تک رشته ای، جهش در این مسیر را باعث افزایش حساسیت به سرطان می‌شود.

۲-سیگنالینگ پاسخ به آسیب DNA: دو مسیر سیگنال پاسخ به آسیب DNA وجود دارد: سیگنالینگ ATM که توسط آسیب به دو رشته DNA فعال می‌شود و سیگنالینگ RAD3 که توسط رشته‌ای DNA فعال می شود. سیگنال دهی این مسیرها می‌توانند آپاپتوز و نقاط بازرسی سلول را فعال کند و بر ترمیم DNA تاثیر بگذارد. جهش در اجزای سیگنالینگ ها استعداد سرطان و تشکیل تومور را بالا می برد.

۳-نواحی بازرسی چرخه سلول: یکپارچگی DNA به طور مداوم نظارت می‌شود. آسیب DNA باعث ایجاد پاسخ نواحی بازرسی می‌شود که از پیشرفت چرخه سلولی جلوگیری می کند. توقف چرخه سلولی می تواند دائمی یا گذرا باشد. نواحی بازرسی مانع پیشرفت از فاز G1 به S و از G2 به فازM شده و یک ناحیه بازرسی فاز درون S نیز وجود دارد. بسیاری از تومورها پاسخ های ناحیه بازرسی را غیر فعال می کنند[۱۴].

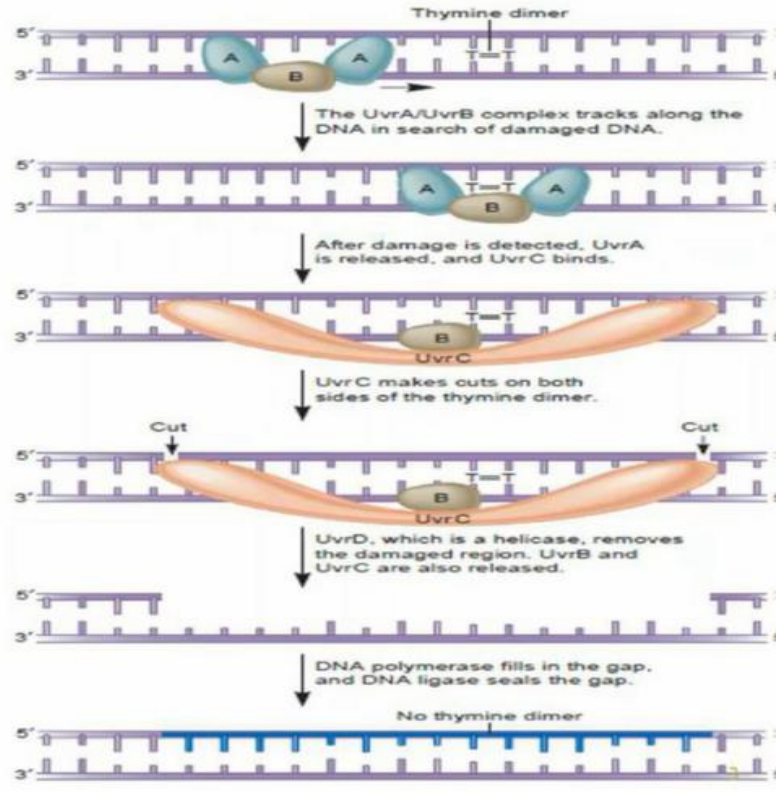
دو سیستم ترمیم DNA

۱-سیستم ترمیم با برش نوکلئوتید(Ner)

این سیستم وقتی فعال می شود که در ساختار DNA جهش یا آسیبی رخ دهد. در انسان دایمرهای پریمیدینی باعث فعال شدن این سیستم ترمیمی می شود. به این منظور برای ترمیم DNA ابتدا یک کمپلکس پروتئینی شامل دو تا UvrA و یک UvrB تشکیل می‌شود که در طول DNA حرکت می کند و هر جا آسیبی باشد، (مثل دایمر های تیمین) کمپلکس متوقف می شود، UvrA جدا می شود و پروتئین دیگری به نام UvrC وصل می شود که بزرگتر است و منطقه بزرگتری را پوشش می دهد. دو برش در بالا و پایین منطقه جهش رخ می‌دهد و آن منطقه کاملاً برداشته می‌شود و در مرحله بعد با DNA پلیمراز ، نوکلئوتیدهای صحیح پر می شود. هرکدام از ژن هایی که در این سیستم در ارتباط اند اگر دچار جهش شوند می تواند باعث ایجاد سرطان شوند. مثل ژن های پروتئین‌های UvrA، UvrB، UvrC (شکل۱۰).

یکی از بیماری ها که در این سیستم ترمیمی است. بیماری XP(گزودرما پیگمنتوزوم) است. افرادی که دچار این بیماری اند (نقص در سیستم ترمیمی Ner(نر))، به نور خورشید خیلی حساس هستند. سلول های بیماران مبتلا به XP در توانایی ترمیم DNA ناشی از

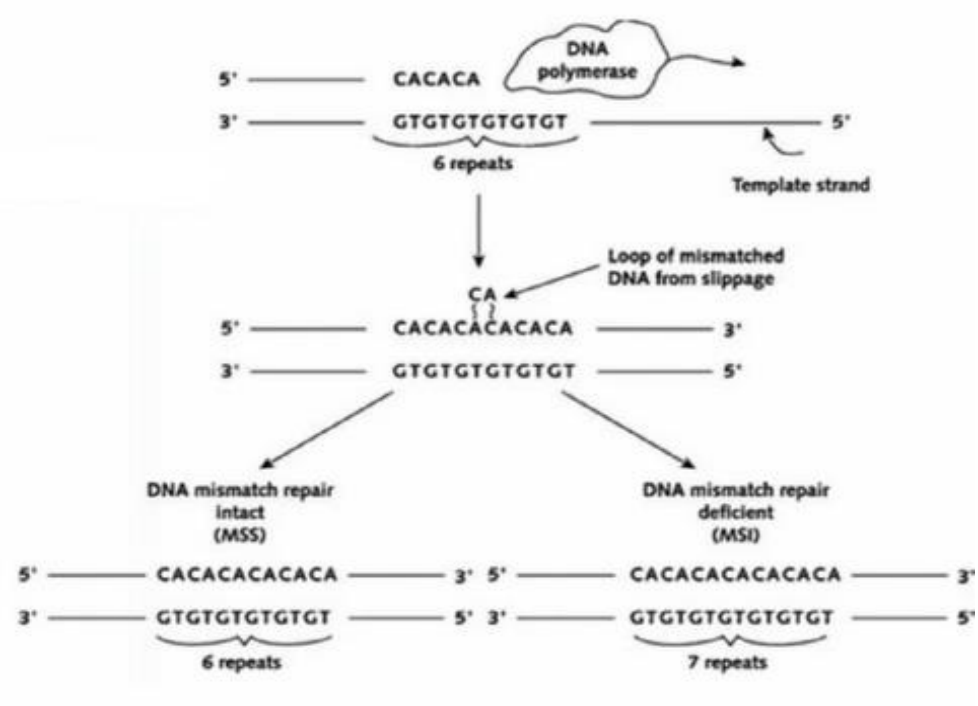
اشعه ماورا بنفش ناقص بودند. نقص های ترمیم DNA در اکثر موارد سلول های XP ناشی از جهش در اجزای تشکیل دهنده سیستم ترمیم برش نوکلئوتید انسانی بوده. این بیماران قادر به حذف انحراف مارپیچ ناشی از فوتو دایمر شدن DNA در اثر UV را ندارند[۱۴].



شکل ۱۰: سیستم ترمیم با برش نوکلئوتید(Ner)

۲-سیستم ترمیم جفت باز اشتباه(Mmr)

اگر این سیستم ترمیمی(mmr) دچار مشکل شود و عملکردش را از دست بدهد باعث ناپایداری میکروستلایتی می شود. میکروستلایت توالی های تکرار شونده کوتاه (۲، ۳ یا ۴ نوکلئوتیدی اند) که بارها در ژنوم تکرار شده‌اند. در حالت طبیعی اگر DNA پلیمراز اصطلاحاً لیز بخورد، (تعداد توالی میکروستلایت را کم و زیاد کند) سیستم ترمیمی آن اشتباه را تصحیح می‌کند و حالت طبیعی ایجاد می‌کند اما اگر سیستم ترمیم عملکردش را درست انجام ندهد، تغییراتی که در تعداد توالی های میکرو میکروستلایتی اتفاق می‌افتد، در ژنوم تثبیت می شود و وقتی که تثبیت شود می‌تواند در بروز برخی از بیماری‌ها و سرطان ها تاثیر بگذارد(شکل۱۱)[۱۶].



شکل۱۱: سیستم ترمیم جفت باز اشتباه(Mmr)

نتیجه‌گیری

در سه دهه گذشته، محققین اطلاعات زیادی را درباره ژن‌ها و پروتئین‌ها و نقش آنها در تولید سلول‌های طبیعی و سرطانی گزارش نموده‌اند. یکی از اکتشافات مهم آن‌ها، نقش ژن‌ها جهش یافته در تولید سلول‌های سرطانی بوده است. عوامل محیطی که باعث موتاسیون‌های ژنتیکی می‌شوند در حال شناسایی هستند. با کمک از روش‌های مختلف مولکولی قادر هستیم که قدرت بیان ژن‌ها و پروتئین‌های معیوب را تعیین نماییم. حتی پیدا کردن بیومارکرهای جدید که شاخص یکنوع سرطان هستند در تشخیص زودرس و معالجه به موقع بیماری سرطان کمک‌های شایان توجهی را می‌نماید. پس از تعیین شکل‌های فضایی پروتئین‌های معیوب، می‌توان داروهای ضد سرطان جدیدی را ساخت که بتواند سلول‌های در حال سرطانی شدن را هدف قرار بدهند تا از تولید و رشد آن‌ها به سلول‌های سرطانی جلوگیری شود[۹, ۱۷-۱۹].

منابع

١. Eng, R., et al., *Genetic predisposition to cancer*. 2004: CRC Press.
٢. Croce, C.M., *Oncogenes and cancer.* New England journal of medicine, 2008. **358**(5): p. 502-511.
٣. Cooper, G.M., *Oncogenes*. 1995: Jones & Bartlett Learning.
٤. Lee, E.Y. and W.J. Muller, *Oncogenes and tumor suppressor genes.* Cold Spring Harbor perspectives in biology, 2010. **2**(10): p. a003236.
٥. Weinberg, R.A., *Oncogenes and tumor suppressor genes.* CA: a cancer journal for clinicians, 1994. **44**(3): p. 160-170.
٦. Bunz, F., *Principles of cancer genetics*. Vol. 1. 2008: Springer.
٧. Turnpenny, P.D., S. Ellard, and R. Cleaver, *Emery's Elements of Medical Genetics E-Book*. 2020: Elsevier Health Sciences.
٨. GORDON, H. *Oncogenes*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1985. Elsevier.
٩. Parsa, N., *Cellular and molecular basis of cancer in humans.* Cell & Tissue Journal, 2012. **2**(4): p. 365-76.
١٠. NOORI, D.M. and R. Abdollahzade, *Role of p53 in apoptosis and cancer therapy*. 2014.
١١. پولادی, et al و درمان سرطان. دوفصل نامه علمی-پژوهشی مهندسی ژنتیک و ایمنی زیستی, *P53*., پژوهش های p. 363-377. ٢٠١٨. ٦(٢):
١٢. ك.ت. فاطمه, آپوپتوز، مرگ برنامه ريزي شده سلول.andمحمد, ه., ق. سعيد,
١٣. Honardoost, M., H. Soleimanjahi, and F. Rajaei. آپوپتوز: مرگ برنامهريزي شده سلولي, Journal of Qazvin University of Medical Science, 2013.
١٤. Giglia-Mari, G., A. Zotter, and W. Vermeulen, *DNA damage response.* Cold Spring Harbor perspectives in biology, 2011. **3**(1): p. a000745.
١٥. Wood, R.D., M. Mitchell, and T. Lindahl, *Human DNA repair genes, 2005.* Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2005. **577**(1-2): p. 275-283.
١٦. Jun, S.H., T.G. Kim, and C. Ban, *DNA mismatch repair system: Classical and fresh roles.* The FEBS journal, 2006. **273**(8): p. 1609-1619.
١٧. Scarra, A., et al., *Genetic alterations in primary mediastinal B-cell lymphoma: an update.* Leukemia & Lymphoma, 2001. **41**(1-2): p. 47-53.
١٨. Baak, J., et al., *Genomics and proteomics in cancer.* European journal of cancer, 2003. **39**(9): p. 1199-1215.
١٩. Tachdjian, G., et al. *Cytogenetic analysis from DNA by comparative genomic hybridization*. in *Annales de genetique*. 2000. Elsevier.