سه‌شنبه
امتحان
دکتر طاهری

یادداشت

تاریخ: ۲۳ بهمن

شماره:

دوشنبه کاملاً خالی

پنجشنبه ۱۳:۳۰ به بعد } جهت تمیز کردن کلاس در صورت تمایل و آمادگی دوستان

سه‌شنبه صبح

دکتر ابراهیمی ۳۰٪ + دکتر طاهری ۷۰٪

۵ نمره میان‌ترم + ۱۵ نمره پایان‌ترم

۹ یا ۱۰ جلسه اول کلاس برای ادامه میان‌ترم (۲ نمره آخر ترم احتمالاً)

ادامه‌ها موضوع سرطان و علم و درمان سرطان‌های مختلف

عوامل و علت ایجاد و توسعه مثل سرطان، در صورت امکان بحث اولین انجمن درمان موجود

روش‌های درمانی قدیمی و جدید و غربالگری‌ها هم مبتلا با این بیماری

منبع جزوه‌ای که یادتون بدم به طور کامل نمی‌رسد و اصلاً کتاب برای چه

منابع کتابی

The biology of cancer Robert A. weinberg
molecular Biology of cancer Lauren Pecorino

اسلایدهای کلاس اصلاً کافی نیست

Scanned with CamScanner

سه شنبه ۱۷:۲۰ - ۱۹:۰۰ کلاس ۴۰۸ - علوم پایه ۲۳ بهمن ۱۴۰۳

جلسه ی ۱

سازوکارهای ملکولی و مولکولی سرطان

سرطان ها هم دلیل مالهری

سرطان بیماری ژنتیکی است یا ملکولی؟

بله بیماری ژنتیکی در سطح ملکولی که باعث مرگ افراد می شود (اکثراً)

تلخیص میزان اندازه ی ملکول در موقعیت تغییر در چرخه ی ملکولی و چرا مسئل می شود.

از اولین عوامل سرطان، جهش

یکی از عوامل اصلی سرطان، جهش

چرا باید در مورد سرطان بدانیم؟

اگر سرطان را بشناسیم، میزان های مولکولی، سازوکارهای ملکولی و مولکولی در باعث ایجاد سرطان می شود را بشناسیم، احتمالاً برای درمان اقدام کنیم.

برای درمان هر بیماری باید بدانیم چه سازوکاری دارد و چه عاملی باعث ایجاد شده تا درمان کنیم

ریشه ی سرطان؟

حتی در موجودات هایی هم چاسالها انواعی از این بیماری وجود داشته

بیماری در آن زمان شناخته شده بوده

CS Scanned with CamScanner

چرا درمان نشده؟

با این حال، اگر بیماری‌ها سخت مثل ایدز، یا دیابت، خیلی مرگ‌آور و مهم داشتند، بعد از مدتی درمان شده

اما سرطان، با این همه از پیشرفت علم، درمان نشده.

درمان سرطان زایی و سرطان شناسی، ۲ مطلب

① آنژیوژنز - رگ‌زایی - Angiogenesis

② متاستاز - metastasis

Angiogenesis:

سلول‌های سرطانی به خاطر نیاز به غذا و اکسیژن بیشتر نسبت به سلول نرمال دارند

چون قدرت تکثیر بیشتر دارند

به همین دلیل چون غذا و اکسیژن کم می‌آورند، احتیاج دارند که رگ‌ها را به سمت خود بکشند، به همین دلیل فرآیند رگ‌زایی انجام می‌دهند.

سلول‌های سرطانی وقتی غذا و اکسیژن کم باشد، از خودشان فاکتور رشد (VEGF) ②

CS Scanned with CamScanner

توسعه می‌کند

به سطح سلول‌ها اندوتیال موجودی مثل رسپتورها و سایتوکاین‌ها باعث می‌شود به سلول‌ها، اسانسانی یا رسانایی به سمت تومورها اتفاق بیفتد.

فاکتور رشد اندوتیال رگی — VEGF ⇒ Vascular endothelial growth factor

متاستاز؟ metastasis ؟

وقتی که سلول بخواهد لشکر رشد کند

برای مثال در سرطان سینه، اولین جایی که متاستاز است، ریه و استخوان‌ها است

متاستازی که اتفاق می‌افتد کاملا هوشمند است.

یعنی هر نوع سرطانی، هدف بدی و مقصد تاحدودی مشخص است.

سلول‌های سرطانی، مصیبت در آن هستند، کاملا در اختیار خود تومور هستند و آنزیم و مواد غذایی مصرف کردند و تلف شدند، حالا می‌خواهند باقی مسیرها را هم آلوده کنند.

همین فرآیند متاستاز است

یعنی از یک ناحیه به ناحیه‌ی دیگر رفتن

از ۲ طریق انجام می‌شود: خون - لنف

و از این ۲ طریق در مصیف دیگر می‌شوند.

برای مثال سلول‌های سرطانی سینه از طریق سیستم لنفاوی که زیر بغل وجود دارد، می‌توانند بروند و جاهای دیگر را هم آلوده کنند.

لشکر سرطان؟

سامری کشنده نیستند مثل تروریست، قابل درمان است، جراحی و مثل تروریست خارج می‌شوند

تراپی انجام می‌دهد و بعد از آن تمرین لووتروپسین سیدم مصرف می‌کند (هر ۱۲ منبع)

Scanned with CamScanner

سرطان خون و پانکراس، احتمال زنده ماندن بعد از تشخیص کم است
و اگر بتوان فرد را چند سال (۵ سال) زنده نگه داشت یعنی به درمان عفونی در علم پزشکی رخ داده
همچنین مادر پانکراس، بقا بعد از تشخیص خیلی کم است.

چرا درمان نشده؟

در بیماری های مختلف یا عامل خارجی وجود دارد مثل ویروس، باکتری
و محقق در مورد آن عامل تحقیق کرده و در نهایت دارو یا واکسن برای آن باکتری یا ویروس
پیدا می کند تا مقدار آدم ها آن بگیرد اما به سلول خودی، سیب نزند

در سرطان سلول های ماست و نه عامل خارجی
همین سلول خودمان را مثلا جهش های رخ داده، قدرت تکثیر بیش از دست داده و خیلی
سریع تکثیر پیدا می کند

در حالت نرمال فرآیند تکثیر در بدن ما اتفاق می افتد اما در صورت جهش افزایش می کند
بدن ما در سلول های نرمال، جهش و سیب به DNA تشخیص می دهد و چرخه
متوقف و سیستم ترمیمی فعال می کند و اجازه نمی دهد سلول سیب دیده و جهش یافته
به تقسیم برسد

اما سلول سرطانی از این مکانیسم ها فرار کرده و توقف چرخه نشده و فرآیند ترمیم هم نشده
یا مکانیسم دیگر در سلول های نرمال این است که اگر جهش زیاد باشد و تجمع جهش داشته باشیم
به سمت مرگ پیش می رود

در حالت سلامت بدن، سیب های مثل غده، اندوتلیوم، اپیتلیوم، بافت همبند و... در بافت های بدن

CS Scanned with CamScanner

اما بدن تا حد امکان مقاومت می‌کند
چرخه سلولی متوقف می‌کند و اجازه نمی‌دهد آسیب بیشتر شود
اگر ترمیم امکان نباشد، دستگاه باید از برنامه‌ریزی شده سلولی استفاده کند
در این صورت سلول‌ها دچار تجمع آسیب‌ها شده است، پیر می‌شود
اما سلول سرطانی، اجازه‌ی اپاپتوز، سلب می‌شود
و باعث می‌شود آسیب پیر می‌شوند و باعث سرطانی شدن می‌شود.

علت اینکه چرا اینه سرطان از سالمان دور شناخته شده است اما درمان نشده
این است که عامل خنثی می‌شود
و هر کاری انجام دهیم، سلول سالم هم آسیب می‌بیند

برای همین افرادی که در حال درمان، چه با شیمی درمانی هستند
از نظر متابولیکی بدنی تحلیل رفته و ضعیف شده‌اند
چون دارو علاوه بر اثر بر سلول سرطانی بر سلول نرمال هم اثر دارند.
و باعث side effect های مثل ریزش مو و ضعف می‌شود.

چرا در شیمی درمانی اولین اتفاق ریزش مو است؟
چون سلول‌های سرطانی بیشتر پیر می‌شوند، مواد غذایی و اکسیژن بیشتری احتیاج دارند
هم سلول سالم نیاز به چرخه دارد و هم سرطانی، اما سلول سالم در یافتن مواد سرطانی بیشتر
سلول سالم هم در درمان آسیب می‌بیند اما آسیب کمتر. برای سرطانی است.
مولیکول‌های مو تند پیر هستند و جزو تند پیرها حساب می‌شوند و نسبت به باقی سلول‌های
سالم مثل پوست، بیشتر دارو جذب می‌کنند و علت ریزش مو هم این است

CS Scanned with CamScanner

درمان از سن و آسیب های قبلی درمان سخت تر و دیرتر است.
چون هم داروها آسیب رسان هستند و هم سیستم ایمنی فرد ضعیف شده است
سیستم کنترل فرد کاملا به هم می ریزد

داروهای نانو؟

علم نوین امروز در واقع Target therapy است
مواد نانو استفاده می شوند تا فقط سلول سرطانی را تشخیص دهد
هزینه ی بالایی دارد
خیلی از موارد مرتبط با سرطان درمان می شود اما هزینه ی خیلی زیادی دارد.
سرطان پروستات قابل درمان است اما هزینه ی بالایی دارد
درمان شخصی سازی شده، دسترسی سلول ها را استخراج می کند
درمان فرد به فرد است.

درمان با ویروس؟

بدن فرد سرطانی ضعیف است
همین ویروس ممکن است به هر دلیلی بیماری را مقتل کند
باعث تشدید بیماری شود
با احتیاط باید انجام داد

آمار سرطان؟

در طول زندگی، از هر ۳ نفر، ۱ نفر احتمال دارد مبتلا به سرطان شود.

CS Scanned with CamScanner

تومورها؟

۲ نوع ← خوش‌خیم، بدخیم

تومور بدخیم به سمت متاستاز پیش رفته

عامل باعث مرگ و میر متاستاز است.

تومور خوش‌خیم خطرناک نیست و نیاز به جراحی ندارد

تومور در سینه‌ی خانم‌ها، از سن ۳۵ سالگی باید جراحی و غربالگری انجام شود

توده‌ی سینه خطرناک است؟

در صورت خوش‌خیم بودن، در این موقع رشد نمی‌کند و جراحی نمی‌کنند

دارو داده می‌شود و جراحی هم انجام نمی‌شود.

فرد باید مرتبا غربالگری انجام دهد که به تشخیص پزشک هر ۴-۶ ماه یکبار است

اما اگر میزان ابعاد بزرگ می‌شود، باید جراحی شود

جراحی سرطان سینه ماهی یک بار است و ماهی یک سینه باید تخلیه شود.

چون از تغییر یا دردی تاثیر گذار است در مراحل آخر است.

سرطان:

یک بیماری است که در سطح سلول‌ها است

در اثر جهش ایجاد شد

سلول‌ها و بافت‌ها متاثر می‌کند

اگر این تهاجم، متاستاز و در نهایت باعث مرگ فرد می‌شود.

Scanned with CamScanner

انواع سرطان :

بیش از صد نوع سرطان مشاهده شده
هر بافت، سلول و ژن ممکن است به سرطان مبتلا بشود، به تعداد بافت‌ها بدن سرطان داریم.

کارسینوما ← سرطان‌های با منشأ اپیتلیالی مثل سرطان پوست
ساروما ← سرطان‌های با منشأ سلول‌های مزودرمی مثل استخوان و ماهیچه
آدنوکارسینوما ← سرطان‌های بافت غده مثل سرطان پستان

وقتی معده سرطانی می‌شود، بافت معده تغییر شکل می‌دهد
خودم تغذیه‌ها را مشکل می‌شود
از اولین علائم کاهش شدید وزن است، مدفوع قیر کاشل و مدفوع خونی

سرطان بیماری قابل درمانی است، اگر در مراحل اولیه تشخیص داده شود
اما اگر دیر شود، به علائم توجه نکنیم، غرب‌ها که به موقع اقدام نکنیم
زندگی می‌کند دیر می‌شود.

سرطان روده بزرگ - معده - کبد - ریه - مثانه - کلیه - پروستات - پستان (تصاویر در اسلایدها)

سرطان از کجا در قلب و مغز؟
متاستازها خوش‌خیم است
با اینکه خوش‌خیم است اما چون فضا حیاتی بدن است، کوچک‌ترین لخته جراح یا
جای دیگر شده است اما آسیب بیشتری می‌تواند نسبت به بدخیم در اندام‌های دیگر باشد.

CS Scanned with CamScanner

مکانیزم های سرطان زایی؟

سرطان بیماری یکباره نیست و در لحظه بوجود نمی آید
اکثر افراد سیر و مسیر تر سرطان دارند چون علت اصلی سرطان تجمع جهش است.
هر چه سن بالاتر برود احتمال تجمع جهش ها بیشتر است
شاید فرد در سن جهش داشته باشد اما سرطان ایجاد نکند
جهش تا زمانی خود را نشان نمی دهد که سیستم دفاعی بدن تا جایی که بتواند سلول سرطانی را از بین ببرد
اگر برای مثال در سن ۷۰ تا بکشیم، فرد سرطانی نمی شویم چون سیستم دفاعی بدن در بین می رود
اما به دلیل وجود عوامل مساعد کننده عوامل سرطان زا، در افراد مسن زیاد است
بدن از جایی به بعد قدرت مقاومت ندارد

مکانیزم های سرطان زایی:

فرآیندی چند مرحله ای همراه با چند تغییر ژنتیکی متوالی در طی یک دوره زمانی
تغییرهایی که به سرطان منجر می شود: جهش سوماتیکی، جابه جایی در کروموزم، حذف، واژگونی
تکثیر، جهش حقیقی ای

کنترل تکثیر سلولی در شبکه علائم ایستگاه اصلی بر تقسیم سلولی و تمایز سلولی دارد
این علائم ممکن است مثبت یا منفی باشد
اجزا سرطان خاصی از تغییراتی است که بر این نقاط کنترلی تاثیر می گذارند.

Scanned with CamScanner

اما سوال اخیر و مثال بیشتر است، مهم جای داغ زیاد

عوامل کار مسئولین در امر غذا؟

آلودگی‌ها - CO برای کاهش - CO مسئول شیر بدن فند آفتاب - بعد از غذا غذای و خوابی
aspartame (شیرین کننده / مهم مصنوعی) - خوابی مغز - خوابی با رنگ - مشتاق‌ها
ادویه‌های مغز - ماهی و برج دودی

کار در آزمایشگاه‌ها و کشت سلولی با حضور داوش بودن لامپ‌های CO
ماده‌ای در الکترومغناطیس یا باقی مواد - اشعه یوم برومایید - سایز پرین در Realtime
کیت‌های مصنوعی برای استخراج

اگر با لامپ CO کار شیمی داوش باشد، در لوله شیشه‌ها می‌سوزد، اسیدی و بیوتیک
دست و بیوتیک‌ها در مغز CO استاد می‌سوزد و آسیب می‌دهد
ادویه جزء بدن شیمی است در اثر CO آسیب می‌دهد

در شیمی یا بعضی کشت‌ها به کشت شیمی تبدیل باشد، بو و گاز شدید دارد باعث مسمومیت
می‌شود و ماسک بزنید

شش نمونه‌ای از سوال:
خود مقاوم بودن مهم است - در از بیماری‌ها است - نزدیک (رشته‌های خوبی جدید)
تهاجم و متاستاز - در از مرگ برخاسته نزدیک سلول - هماتوماتی نامحدود

CS Scanned with CamScanner

Ras proto-oncogene

برای تکثیر سلول احتیاج به پیام میتوژنیک دارد

برای اینکه سلول رشد کند باید گیرنده‌های فاکتورهای رشد، لیگاندی به استرس وصل شود

عوامل تحریک کننده رشد شروع شود

در سلول‌های نرمال برای فرستادن پیام گیرنده‌های سطح سلول وجود دارد

باید لیگاند مثل فاکتور رشد به استرس وصل شود، در داخل سلول مولکولی به نام Ras

فعال می‌شوند.

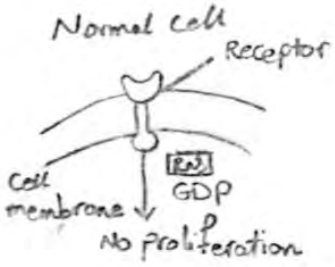
بعد از وصل شدن لیگاند به استرس، RasGDP به RasGTP تبدیل شده

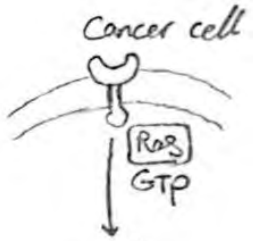
در نهایت باعث تکثیر می‌شود.

در سلول سرطانی این وابستگی به فاکتور رشد از دست می‌دهند.

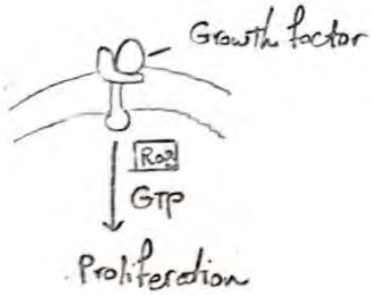
چه فاکتور رشد به استرس وصل شود، چه وصل نشود، RasGTP استاد

پیام میتوژنیک دیگر فعال باقی می‌ماند.





مهمترین اصلی در اپیدمیولوژی:



CS Scanned with CamScanner

دوشنبه ۱۳۰۲ - ۱۵ ۱۵ علوم پایه - ۴۲۱ ۱۴۰۳/۱۲/۱۳
بیماری‌های مرطوب
دکتر طاهری
جلسه ۲

مرور جلسه گذشته و جلسات قبل:

اولاً علت مرطوب؟
بیماری سلول از چرخه کاملاً طبیعی خود خارج شده و غیاب و دلیل نسبت به مرگ طبیعی افزایش پیدا کند
و باعث ایجاد سلول و توده می‌شود.

علت درمان نشدن مرطوب؟
بیماری به شدت قدیمی است حتی در موزاییک‌ها هم دیده شده و از دوره‌های دیرینه شده
از قدیم بوده و نرسا‌ها اطلاعات داشتند
حتی اوس درمان اجرایی از خیلی وقت پیش انجام می‌شود.
اما علت درمان نشدن این است که منشأ، بدن خود ماست، منشأ سلولی است.
در اکثر بیماری‌ها یا عامل خارجی مثل باکتری، ویروس و... وارد بدن شده و برای درمان روی آن تمرکز می‌گذارند
در مرطوب سلول، سلولی خودی است که از کنترل خارج شده است
برای این بدن، در امتداد سلول‌های خودی هم آنتی‌ژن دارند
چون عامل خارجی ندارد یا بعضی Target باشد و آنتی‌ژن پیدا کنیم.

اگر یک عامل خارجی یا ویروس یا باکتری در سلول بگذارد و باعث جهش شود و باعث از تعادل خارج شدن شود
باز هم همین است
چیزی که باعث مرگ فرد است، ویروس نیست، ویروس عامل است اما متاستاز سلول و دارای
متفاوت است.
مثلاً سلول‌های دارویی شده که عکس‌العمل متفاوت دارد.

CS Scanned with CamScanner

ورزش‌ها شامل سلول سرطانی؟

انسان‌ها

نیاز به مواد غذایی به سرعت افزایش می‌یابد

تلاش بدن برای رشد سریع، احتیاج به مواد غذایی را هم بالا می‌برد.

ورزش‌ها؟

انسان‌ها فقط مختص به سلول سرطانی نیست و در سلول‌های معمولی هم رخ می‌دهد.

در زمان جنینی - رشد - تا زمانی هم ما هر انسان هستیم

در زمان جنینی انسان‌ها داریم.

در زمان آسیب به بافت، زخم، ... هم ورزش‌ها می‌بینیم

در خانم‌ها، هر ماه، در زمان قاعدگی، ورزش رخ می‌دهد.

انسان‌ها تو و ما همیشه چیز بدی نیست، به ذات چیز بدی نیست.

انسان‌ها در سلول سرطانی این مقدمه‌ای برای متاستاز است.

باعث انتقال سلول‌های سرطانی از مرکز خون به قسمت‌های دیگر بدن و کلا دیگر قسمت‌ها مختلف بدن

• همیشه بد نیست / درست مثل بدن هم اتفاق می‌افتد

در سلول‌های سرطانی زمانی اتفاق می‌افتد که سلول‌ها نتوانند غذا و انرژی کافی دریافت کنند

یکی از علل آسیب بدن در زمان سرطانی شدن سلول این است که چون تند تند رشد هستند غذا و انرژی را به سمت خود می‌کشانند و سلول سالم را هم متاثر می‌کنند.

اگر فاصله از سلول‌های خونی زیاد باشد، باید امکان این وجود داشته باشد که ورزش القا کند.

CS Scanned with CamScanner

سلول سرطانی باید چه کند تا رگ‌ها به سمت خود تمایل کند؟

تمایل رگ‌زایی حیوانه رگ‌ها را القا کند. وقتی رگ‌ها به سمت سلول سرطانی حرکت کنند وجود ایجاد

بروند.

سلول سرطانی باید یک چیزی از خود ترشح کند مسیر signaling ایجاد کند تا در اندوتلیوم رگ‌ها ایجاد شود و حیوانه‌زایی را القا کند.

اولین عامل ترشح از سلول سرطانی است.

این عامل یک نوع فاکتور رشد است، این عامل و فاکتور به گیرنده‌هایی که در سطح سلول‌های اندوتلیالی است وصل شود و مسیر signaling رخ دهد

از مهم‌ترین فاکتورهای رشد VEGF است.

VEGF = Vascular endothelial growth factor = فاکتور رشد اندوتلیال رگی

باعث می‌شود که سلول‌های اندوتلیال به سمت سلول‌های سرطانی کشیده شوند

سلول سرطانی چرا این فاکتور رشد را همیشه ترشح می‌کند؟

چرا رگ‌زایی فقط در شرایط خاص رخ می‌دهد؟

شرایط چگونه است و سلول چه زمانی می‌کند؟

باید اکسیژن و ماده غذایی به سلول سرطانی نرسد تا باعث تنش می‌شود تا VEGF ترشح شود.

تحت تنش غذایی و بیشتر تحت تنش اکسیژن قرار گیرد.

یعنی باید سلول‌هایی وجود داشته باشد که کمبود اکسیژن را درک کند

و بدون آن تولید رشد را از دست بدهد.

فاکتور رشد، سلول protein صحبت می‌کنیم. در مرحله قبل باید روندی اتفاق افتاده باشد، mRNA باشد و فاکتورهای روندی مثال و RNA تولید و ترجمه تا فاکتور رشد شود.

CS Scanned with CamScanner

فاکتور ورود سنوژنز بالقوه و ماهیت دارد HIF است.

HIF = Hypoxia - inducible factor

و به جنون امر تا زمانی خود را نشان می‌دهد.

در ابتدا با سرطان نام علم پیچیده است، اما فردی به نام Dr. Folkman در دانشگاه هاروارد
مطالعات و تحقیقات زیادی روی سرطان ملنوما است، در ابتدا با رگزایی و سیر مهاجمیت
دارد.

بعد از آن علم سرطان‌های متعدد و خیلی از داروهایی که برای کنترل بیماری حاصل دلایل این فرد
بوده است.

سلول سرطانی باید هوشمند باشد، تا وجود اکسیژن ندارد تا بتواند عواملی از خود ترشح کند
تا حیوانات رگ‌های خونی را به سمت خود هدایت کند.

پس فاکتور تحریک عروق VEGF باید ترشح شود
برای تولید شدن نیاز به ورود سنوژنز و ترجمه است
برای ورود سنوژنز نیاز به فاکتور ورود سنوژنز داریم که HZf است.

HZf فاکتور ورود سنوژنز هتروداینر است، ۲ زیرواحد دارد HIF α (آلفا) و HZf β (بتا)
این فاکتور ورود سنوژنز، اگر فقط یکی از اجزا فعال و دیگری فعال باشد، نمی‌تواند کاری انجام دهد.

HIF

هتروداینر است - زیرواحد α و β دارد - باید با هم match شوند و با هم باشند.

HIF β همیشه وجود دارد اما HIFα امکان تجزیه دارد.

CS Scanned with CamScanner

در وقت هیپوکسی HIFα تجزیه نمی‌شود و وجود دارد
HIFβ به صورت اضافی وجود دارد.
VEGF تولید می‌شود
پس آنزیم‌های آنزیمی باید باشد تا عمل داخلی را انجام دهند.
این آنزیم‌ها Proline 4 Hydroxilase است. به عنوان آنزیم‌ها هم در آنزیم
در هیپوکسی آنزیم به مقدار زیاد وجود دارد، این آنزیم این وجود را انجام می‌کند و
عوامل را به اسید آمینه‌های داخل HIFα وجود دارد اتصال دهد.
و اصطلاحاً هیدروکسیله کند.
وقتی این واحدهای HIFα هیدروکسیله شود، پس از آن پروتئین‌ها توسط در مسیر وجود
دارد یکی از آن‌ها VHL است و در آن فرآیند آن مورد اهمیت است.
VHL در هیپوکسی معمولی فعالیت می‌کند هیپوکسیه HIFα هیدروکسیله شود.
سلول سرطانی خیلی احتیاج به اکسیژن دارد پس نیاز به مصرف انرژی، گلوکز، فالتیو و... نیست
و این زمانی است که اکسیژن زیاد و کافی دارد و نباید آنلاین کند. پس این آنزیم استفاده می‌کند.
Proline 4 Hydroxe کاری که انجام می‌دهد این است، چون اکسیژن در محیط به میزان کافی وجود دارد
اکسیژن را به یکی از این واحدهای این فاکتور اندوژنی متصل و هیدروکسیله می‌کند
توسط پروتئین به اسم VHL شناسایی می‌شود.
در حالتی که هیدروکسیله است، می‌چسبد
وقتی VHL می‌تواند HIFα هیدروکسیله را شناسایی و به آن بچسبد، پروتئاز و سیستم فعال می‌کند
که اتصال Ubiquitin روی این HIFα را دارد
یک مجموعه اتصال می‌کند که می‌تواند واحدهای پروتئینی را و قسمت‌های کوچک‌تر به عنوان
نشانه، نشانه اشکال پروتئین Protein را قرار است تجزیه شود به نام Ubquitin را به HIFα
اضافه می‌کند، کامل حذف می‌شود.

CS Scanned with CamScanner

HIF β در هسته وجود دارد. در ساختار و هسته وجود دارد.
HIF α حذف شده است.
HIF β به تنهایی کارایی ندارد
در نتیجه ژن‌ها فعال نمی‌گردد.

اکسیژن همیشه توسط آنزیم به اسم Hydroxylase و Proline پر می‌شود.
یک آنزیمی است و از اکسیژن محیط استفاده کرده و Proline های ساختار HIF α هیدروکسیله کرده.
وقتی از اجزا هیدروکسیله شد، VHL به آن چسبیده و یک ساختار اضافی و باعث Ubiquitin شدن HIF α شد و شد و به سمت تجزیه رفت
وقتی تجزیه شد، HIF β به تنهایی نتوانست عمل کند، VEGF تولید نشد چون رونویسی هم رخ نداد و Signaling برای رگ‌زایی رخ نداد، پس رگ‌زایی انجام نشد.

اکسیژن کم باشد؟

وقتی اکسیژن کم باشد Hydroxylase و Proline کار مختل می‌شود
پس نمی‌توانند از واحدهای Proline ساختار HIF α هیدروکسیله کنند
وقتی هیدروکسیله نشود، VHL به آن وصل نمی‌شود
باقی می‌ماند و تجزیه‌ی HIF α رخ نمی‌دهد.
HIF α به HIF β وصل می‌شود. match می‌شود.
هتروداینر تشکیل می‌شود و به رونویسی VEGF می‌رسد و اصلا انجام می‌شود.

CS Scanned with CamScanner

ویژگی‌های سرمایه‌ها:

اتمی‌ایی

متاستاز

خودمقاوم

و ...

سرطان ماهیت اتمی‌ایی:

زمانبر نیست

اتمی‌ایی در سلول‌ها و در مرحله مسی‌ها هم اتفاق می‌افتد

برای همین در سلول قاعده‌ای هم می‌بینیم

در زخم‌ها و در جنین هم رخ می‌دهد.

اتمی‌ایی سلول‌های سرطانی با اتمی‌ایی سلول مسی‌ها متفاوت است.

تفاوت اتمی‌ایی سرطان و حالت مسی؟

تنظیم و کنترل متفاوت است.

سلول‌های سرطانی، سلول‌های مهاجم هستند

باهوش و بدجنس هستند

راه بقای خود را به هر نحوی حفظ می‌کنند.

باتمام مهاجم‌ها مقابله می‌کنند تا بقای خود را حفظ کنند.

برای متاستاز، باید وارد لنفاو یا وارد سیستم خونی شوند

وارد شدن به سیستم خونی پس خود زنجیره‌ای یا مانند برای رسانی سلول سرطانی، مناطق بیشتر و خود زنجیره‌ای بیشتر داشته باشند

و احتمال اینکه سلول سرطانی وارد رگ خونی شود تا از این طریق مستعمره‌های مختلف بدن را اشغال کند وجود دارد.

پس با عوامل باید تنظیم ایجاد کند که خود زنجیره‌ای رگ‌ها بالا برود

مغز و نخاع بیشتری دارد

بیماری التهابی و میرود pathway باید فعال شود و Nitric oxide زیادی تولید و

باعث افزایش مغز و نخاعی شود تا مقدمه‌ای برای متاستاز فعال کند.

سلول‌های سرطانی و علت مرگبار بودن این است داروهای متاستاز اتفاق می‌افتد و سلول

مهاجرت می‌کند و متاستاز از بدن را امکان می‌کند

اتفاقی که می‌افتد این است در علاوه بر استفاده از غذا و انرژی آن‌ها استفاده می‌کند و این غذا و انرژی

به متاستاز خود می‌کشد به خاطر اینکه نیاز دارد است.

دومین آسیب به بافت، مختل کردن عملکرد آن بافت است.

سلول‌ها متاستاز دارد یا متاستاز می‌کند. مثلاً سلول‌ها بافت سینه دارد بافت ریه می‌شود

برای همین اختلال در عملکرد ایجاد می‌شود، مثلاً ریه به درستی کار خود را انجام نمی‌دهد.

به همین دلیل فرد آسیب و بعد به مشکل می‌خورد.

همه نوع سرطانی ترسناک و مرگبار نیست.

سرطان تیروئید جزو کم خطرهاست. با جراحی قابل درمان و اتفاق خاصی برای بیمار نمی‌افتد.

و اولین درمان زندگی فرد ایجاد می‌شود، سخت نیست.

فقط باید تا آخر عمر levothyroxine مصرف می‌کند.

Sodium

جزو کم‌ریسک‌ترین سرطان‌هاست و بهتر است سرطان بیاید به کلیه.

زندگی فرد را مختل نمی‌کند.

سرطان معده، گاستریکتومی (Gastrectomy) انجام می‌دهد. معده خارج می‌شود و هیچ زندگی

فرد را مختل می‌شود.

از اولین علائم سرطان روده بزرگ، کاهش وزن شدید و خستگی

Scanned with CamScanner

مسیر Signaling ؟

اگر فاصله‌ی سرطان و سلول سرطانی از رگ‌های خونی، ۱۰۰ تا ۲۰۰ میکرومتر میشود باعث
کشیده شدن رگ‌های خونی به سمت سلول سرطانی می‌شود.
و باعث هدایت رگ‌زایی می‌شود.
باعث نابجایی رگ‌های می‌شود
عاملی باعث تکثیر سلول افزایش یابد

مثلاً یا از طریق آب است یا از طریق رگ
تنها سلول‌ها مثل بدن می‌مانند و می‌توانند تنها هست‌ها مختلف را درگیر کنند
توسط سیستم ایمنی Target می‌شود اما مهاجم‌ها برای فرار دارند
تنها کار باقی می‌ماند باعث درگیر شدن خیلی هست می‌شود.

سلول‌هایی که آسیب دیده هستند باید از چند فاکتورهای ترشح کنند مثل VEGF
و بدان VEGF ها، فاکتورهای رشد احتمال به گیرنده داشته باشند و مسیر signaling
start برند و شروع کنند.
پروتئین‌های ارهای می‌شود.
عنصرها مثل می‌شوند، عنصر پایه مثل می‌شود
سلول‌های وارد ماتریکس می‌شوند.
سلول‌ها تکثیر می‌شوند.
سلول‌ها مهاجرت می‌کنند.
کم کم سلول‌های آندوتلیال جابجا می‌شوند
اما هایی است که شاخه‌ها و انشعاب‌ها ایجاد شده‌اند.

آنژیوژنز (Angiogenesis) می‌کند

Scanned with CamScanner

signaling ؟

وقتی داریم VEGF می‌خوانیم، تولید آن را متوجه شدیم.

چطور پلاکت‌ها، تولید آن را، مسیر signaling را، کاهش دهند؟

VEGF، انواع و اقسام خانواده‌های مختلف دارد.

a, b, c, D, E و ... داریم.

وقتی داریم VEGF شرایط پاتولوژیک مصبت‌ای کنیم، نوع α (A) بارز است.

۳ نوع رسپتور داریم که هر کدام مقاصد متفاوت و مختص به خود دارد.

VEGF نوع ۱ و رسپتور نوع ۱ فعال شوند قطعاً بازدارنده است و از رگ‌زایی جلوگیری می‌کند.

VEGF نوع ۲ در شرایط پاتولوژیک فعال می‌شود و باعث start در signaling است.

VEGF و رسپتور نوع ۳ را هم عرض نمی‌کنیم.

برای مسیر signaling احتیاج داریم شرایط پاتولوژیک رخ دهد، در واقع VEGF A

باهم باید وجود داشته باشند تا مسیر signaling ادامه یابد. Receptor VEGF 2

رسپتورهای این نوع فاکتورهای رشد، تیروزین کیناز هستند، Transmembrane هستند

اینها وقتی فعال شدند به سمت پایین عبور می‌کنند.

ما علل باید متصل شوند در درون غشا به رسپتور و تغییراتی در انتهای رسپتور پلاسمایی ایجاد کنند.

برای اینکه در رسپتور پلاسمایی تیروزین کیناز این رسپتورها فعال شوند

کیناز دو پروتین نوع ۲ دو مقصر را جابه‌جا و اضافه کنند

تیروزین کیناز که نوع ۲ دو مقصر را به اسید آمینه‌ی تیروزین اضافه کند.

CS Scanned with CamScanner

در مسیر signaling، هر کدام از گیرنده‌ها
سلول‌های خاصی دارد و در حال حاضر این غشا احاطه شده است
فاکتور رشد از طرف سلول‌های مزانشیمی آمده است، فاکتورهای به نام VEGF.
این فاکتور رشد می‌تواند در سلول‌های اندوتیال رخ دهد
در نتیجه باید روی سطح سلول گیرنده اختصاصی وجود داشته باشد
این سیستم‌ها از نوع تیروزین کینازی هستند.
یا بخشی از سلول غشا است و به صورت سلول و یا فاکتور رشد و سلول می‌شود
یا بخشی داخل غشا و سلول است
این گیرنده‌ها Transmembrane هستند.
تیروزین کینازی هستند یعنی در صورتی که فاکتور رشد به آن‌ها وصل شود.
می‌توانند گروه فسفات اضافه کنند
این کار فقط می‌تواند روی واحد مجاور انجام دهد، نه روی ساختارش و ساختار خودش
برای اینکه signaling انجام شود، ۲ تا گیرنده باید کنار هم قرار بگیرند.
۲ تا گیرنده کنار هم قرار گیرند، فاکتور رشد VEGF A به آن گیرنده متصل شود.
و با این اتصال این ۲ گیرنده را مجاور هم قرار دهد.

یا فاکتور رشد، ۲ تا گیرنده را کنار هم قرار داد و مجاور هم قرار داد.
این گیرنده، تیروزین‌های گیرنده‌ی مجاور و گیرنده‌ی مجاور تیروزین‌های گیرنده‌ی دیگر را فسفریله می‌کند
اولین اتفاقی که می‌افتد، Dimer (دایمر) شدن گیرنده‌هاست
به واسطه‌ی وجود یا فاکتور رشد که باعث دایمر شدن ۲ گیرنده می‌شود است
بعد از دایمر، خاصیت خود فسفریله شدن اتفاق افتاد
خود فسفریله شدن معنی‌اش این نیست که هر سیستم تیروزین کینازی زیر واحد خود را فسفریله کند
خود فسفریله شدن یعنی هر واحد، زیر واحد مجاور را فسفریله کند

Scanned with CamScanner

بعد از اینکه مسنجر به درون اتاق افتاد

وقتی سیگنالهای گیرنده ها تنظیم پیدا کرد، یکسری Protein درون سلولی و فاکتورها و عوامل درون سلولی می توانند این اتصالی رسیدها تنظیم شده یافته را تشخیص دهند.

Protein SH2، خود Protein ساختاری دارد که می تواند با اتصالی تیروزین منفریله شده match شود.

بعد از این اتفاق مسیر signaling، Raf - Ras فعال می شود و منفریله شدن های در فاکتورهای رونویسی اتفاق می افتد.

پس از منفریله شدن از واحدهای مختلف اتفاق می افتد که در واقع در آخرین STep، منفریله شدن فاکتورهای رونویسی است که فعالیت می کند و می تواند از یک سری ژن های برای تکثیر سلول دخیل باشد و در سلول های اندوتیلیال خارج می دهد.

که وقتی ژن ها فعال شدند، همه ژن های تکثیر سلولی را start می زند.

چرخه ای طولانی است اما در بازه زمانی کوتاه انجام می شود.

وقتی تکثیر سلولی اتفاق افتاد، در نهایت سلول های اندوتیلیال تکثیر شدند و به سمت سلول های توموری حرکت می کنند، جوانه زنی اتفاق می افتد و فاصله بین ۱۰۰ - ۲۰۰ میکرومتر می شود و سلول های سرطانی به راحتی غذا دریافت کرده و رگ ها را پاره و وجود به تکثیر ادامه می دهند.

فاصله با سلول های توموری کم و متابولیسم زیاد است، اما الان اینه سلول های سرطانی interaction های خود را از دست بدهند، تقابل سلول ها را از دست دهند و از باقی سلول ها جدا و وارد رگ های خونی شوند و متاستاز رخ دهد، خیلی زیاد است.

STEP اولیه ی متاستاز، این است که رگ زایی رخ دهد و باعث مهاجرت سلول های خونی و متاستاهای دیگر را بوده است.

CS Scanned with CamScanner

این مسیر برای همه‌ی سرطان‌ها مشترک است
اما ما ادامه بیشتری مسیر را در مورد سرطان‌های خاص است.
در ادامه با مکانیسم فقط VEGF را گفتیم
انواع و اقسام فاکتورهای رشد وجود دارد
اما مهم‌ترین عامل، VEGF و رسپتورهای آن بود.

سلول سرطانی می‌تواند نسبت به سلول سالم دارد
و قاعدتاً از مرحله‌ی G0 خارج شده است.
ویژگی سرطان تند تکثیری است
فقط از G0 خارج و وارد چرخه‌ی سلولی شده، تکثیر و بی‌نظمی ادامه می‌یابد.

شروع در هر اندامی، بدون تکثیر غیرطبیعی

هر اندامی یا هر بافت و هر جزئی از بدن می‌تواند سرطانی شود.
تکثیری سایع‌تر هستند
تکثیری کمتر دیده می‌شوند

رسپتورها و فاکتورهای رشد که برای آنژیوژنز است
۳ دسته‌ی اصلی دارد.
VEGF Receptor - VEGF، مهم‌ترین هستند. این خود خانواده‌ی قوی است.
خود خانواده‌ی VEGF، ۵ خانواده داشت A-B-C-D-E
رسپتور ۳ دسته داشت که هر کدام وظیفه‌ی خودش را داشت.
در این‌ها، اغلب‌ها و گیرنده‌ی اغلب‌ها را داریم که در آنژیوژنز مهم هستند
رسپتور بوینتیک‌ها و گیرنده‌های TIE در آنژیوژنز هستند.
مکانیسم‌های بیشتری هم دخیل است.

CS Scanned with CamScanner

علاوه بر فاکتورهای ژنتیکی در بدن ما، سیستم فاکتور فشار ژنتیکی هم وجود دارد
و این هم در افراد سالم است و هم در افراد مریض
و سیستم اتفاق افتاده کاملا به تناول این ۲ وابسته است
اگر تحت استرس مزمن فاکتورهای التهابی زیاد شود و فاکتورهای فشار ژنتیکی کم شود
عاملی است که باعث ایجاد سرطان می‌شود.

جلسه‌ی آینده:

فاکتورهای ژنتیکی در رفتن شد
فاکتورهای فشار ژنتیکی در بدن ما هستند
اما بروز آن‌ها نیاز به اصلاحات دارد.
و در دل عوامل دستکاری می‌دهد.
مثل پلاسمیدها که می‌توانند تبدیل به فاکتور فشار ژنتیکی شوند
مثل کلاس نوع 18
در صورتی که در اصل ما بردهای دستکاری دارند

CS Scanned with CamScanner

۱۴۰۲/۱۲/۲۰ — علوم پایه - ۳۲۱ — جلسه ۳ — سرطان

روزبه — ۱۳:۲۰ - ۱۵:۱۵

مازو، مارسوالن، طرح ظاهری

این هفته و جلسه ← تومور مغزی

حدیثه وکاردو - محمدامین اتقائی - علی زارعی - مهیار امیری

سرطان بیماری است که در اثر تجمع جمعیت ابعادی می‌شود
و ما در حوزه زندگی، تحت تأثیر عوامل مارسیوالن هستیم
انواع و اقسام تومور تومور باید در بدن ما باشد تا از ما حمایت و حفاظت کند
تا اجازه ندهند سلول‌ها به سمت تکثیر پیش بروند

ژن‌های سرکوبگر:

Retinoblastoma - P_{53}

P_{21}
P_{27} } ← می‌توانند چرخه سلولی را متوقف کنند

ما در بدن خود تعداد زیادی سرکوبگر تومور داریم.
اگر به درستی فعالیت داشته باشند. احتمال سرطانی شدن کم می‌شود.
حفاظت می‌کنند از سلول‌ها با روش‌های مختلف
بعضی از پلاس‌ها روی سلول‌ها می‌کنند
یعنی چرخه سلولی را متوقف می‌کنند اگر آسیب یا جهشی باشد، سلول را به سمت ترمیم می‌برند
یعنی در مقابل سم‌های ژنتیکی نقش دارند و مهار ژنتیکی انجام می‌دهند
یعنی در اپاپتوز و القای آن نقش دارند

Scanned with CamScanner

جهش در ژن‌ها در مرتبط با مرگ سلول‌ها اتفاق می‌افتد

از ۲ کلی که وجود دارد، اگر هر دو کلی متاثر شوند و کار خود را از دست دهند
مرحله‌ی پروتئین مربوط به ژن نمی‌تواند کار خود را انجام دهد.
نیاز است هر دو کلی دچار جهش یا آسیب شوند تا مرگ سلول نتوانند وظیفه‌ی
خود را به درستی انجام دهد.

نیاز به فرضیه‌ی قدیمی وجود داشت:
اگر یک کلی آسیب ببیند و دیگری سالم باشد می‌تواند از بدن حفاظت کند
چون احتیاج است هر دو کلی از کار بیفتد، اگر یک کلی کار کرد باشد می‌تواند نقش حفاظتی
خود را انجام دهد.

نیاز به فرضیه‌ی جدید وجود دارد:
نام آمدی تا کلی:
میزان و کیفیت تولید شده (مثلا ۲P و ۱P)، اگر یک آسیب و یک کلی سالم باشد، باز هم
میزان و کیفیت تولید شده به میزان کافی نیست.

برای اینکه یک مرگ سلول بعد مرگ فعالیت خود را انجام دهد
باید هر دو کلی سالم باشند.

CS Scanned with CamScanner

بیاد سپاری و بیع از کل ها در اسم به هر دلیل در جا و جایگاه خود وظایفی انجام می دهند

MF - APC - VHL - P53 - RB

VHL مهار کننده تومور است.

HIFα را تشخیص داده و به سمت ubiquitin شدن می برد و به سمت تجزیه می برد.

HIFα، عاملی برای رگزایی و تولید VEGF (فاکتور رشد لازم برای رگزایی)

VHL، عاملی است برای توقف رگزایی.

مهم ترین ژن های تومور:

P53:

در اکثر افرادی که دچار سرطان شدند، بررسی ها نشان داده که P53 دچار جهش شده است.

از همه ی ژن های تومور ها مهم تر و معروف تر است.

P53، عامل مهار تومور است و میلیون ها وسیله را حافظه دار است.

از مراحل اولیه در توقف چرخه ی سلولی اهمیت دارد و غشا ی هسته ملکول ها را فرا سند ترمیم ایجاد شود.

در فرایند ترمیم دخیل است.

اگر چرخه ی سلولی متوقف شد اما آسیب DNA وجود بود در فرایند ترمیم هم خوب نبود، P53 دخالت می کند و با القای آپاپتوز اجازه ی تقسیم نمی کند که سلول به محل تجمع جهش است به سمت مرگ برود

CS Scanned with CamScanner

اگر سلول مهاجمی از این مرحله هم فرار کند و بقا داشته باشد
پروتئین ما که P53 برای مقاومت انتقام می‌دهد این است که در خون مانع رشد می‌کند
با مقاسم‌های خود در اپوپتوز دخالت می‌کند تا اجازه ندهد.
در ادامه آن متاستاز هم جلوگیری می‌کند.

P53، به دلیل حفظ کروموسوم‌ها خود در ترمیم می‌کند
در چرخه سلولی و توقف چرخه سلولی
در ترمیم DNA
در اپوپتوز و مرگ سلولی
در مهار تکثیر
از ۵۰ تا ۱۰۰ سرطان زایی اتفاق افتاد خود دارد
با مقاسم‌های مختلف می‌تواند از سرطان زایی جلوگیری کند
به همین دلیل P53 بسیار مهم است.

در حدود ۱/۳ سرطان‌های انسانی، P53 در آن دارای اشکال است.
در سطح mRNA اگر بررسی شود، میزان میل ژن کم شده
در سطح Protein اگر بررسی شود، وجود Protein ناقص یافت شد
دو همولوگ دارد، P_{63} - P_{73} اما به مقدار خود P53 را اهمیت نیست.

CS Scanned with CamScanner

تومورها و فعالیت بیشتر P53 :

P53 فاکتور رونویسی بالقوه است

بنابه مراحلی که وجود دارد از ژن‌های رونویسی‌کننده، که این ژن‌ها در چرخه سلولی درگیر شده یا در ترمیم یا در پاسخ‌دهی یا در آپوپتوز درگیر هستند

در مواقعی تومورها می‌شود وقتی که سلول در شرایط تنش قرار دارد

آسیب DNA لحاظ می‌شود

مثلاً تحت تأثیر پرتوهای یونیزان، شکست‌ها دو رشته‌ای رخ دهد

در مواقعی که انواع و اقسام استرس‌ها فعال می‌شوند، حالت پروتئینی به استرس تبدیل شده

و به عنوان سیگنالی برای P53 است.

تحت تأثیر استرس‌های سلولی که وجود دارد

عبور داشتن

در مجموع انواع و اقسام عوامل ممکن است تحت تأثیر قرار دهد فعال شدن P53 را.

باعث P53 تحت تأثیر عوامل فعال می‌شود

وقتی فعال شد، شروع کند و در مسیرهای مختلف درگیر کند

مدول یا فاکتور رونویسی بالقوه است.

وقتی که کدوم فاکتور رونویسی، از سطح ژن خارج شد و در مسیر Protein صحبت می‌کنیم.

Protein P53 :

ژن روی ۱۷ کروموزوم شماره ۱۷ قرار دارد

۱۱ اگزون دارد

53 کیلو دالتون (kDa) وزن دارد

۴ دومین مختلف دارد.

Scanned with CamScanner

بخش های مختلفی دارد.

وقتی که کروموزم مالتیم و نوکلی است باید یا بخشی برای تشخیص DNA و دمل شدن داشته باشد

در ساختار این Protein یا دومین وجود دارد که باید جایگاه مخصوص DNA که قرار است متصل

شود و وظیفه انجام دهد را تشخیص دهد.

دومین الیگومریزه شدن دارد.

۲ دومین مهم دارد، یکی در N - Terminal یکی در ابتدا و یکی در انتهای Protein

C - Termal یکی در

دومین تنظیمی در انتهای کربوکسیلی قرار دارد.

دومین مناطق مارک متقابل در انتهای آمینو قرار دارد.

۴ دومین:
- دومین اتصال DNA ← نواحی مهم و داغ بخش P53 که تو انیمیشن دهید انجام
- دومین الیگومریزه شدن
- دومین تنظیمی
- دومین مناطق مارک متقابل

مهمترین دومین ← دومین اتصال به DNA / /

اگر در DNA در P53 دقت کنیم، قسمتی که قرار است اتصال به Protein یا DNA

تغییر کند، آسیب میبیند و یا جهش می یابد

جایگاه مد نظر در DNA بشناسد و بچسبد و به عنوان مالتی ارگانیزم عمل کند

وجود ندارد

پس آسیب پذیر بخش جهش است.

Scanned with CamScanner

به P53 به بیان مهم است، مثلاً مهاجرت آنزیم های آنزیمی.

۱۰- تنظیم P53:

تنظیم P53 از طریق Mdm2 است.

P53 به عنوان فاکتور رونویسی، از عاملی رونویسی می کند و تولید می کند به نام Mdm2

Mdm2 به عنوان کنترل کننده P53 است.

یک Ubiquitin ligase است که می تواند P53 Protein را کنترل کند.

یعنی می تواند Ubiquitin را به یک Protein وصل کند.

هر Protein که Ubiquitin شده محکوم است به تخریب و این روش

بسته به اینکه Mdm2 به کدام قسمت P53 متصل شده، آن را مهار می کند.

Mdm2، مهار کننده P53 است.

برای فعال شدن P53، باید Mdm2 از آن جدا شود

P53، خود یک فاکتور رونویسی است پس می تواند از ژن Mdm2 رونویسی کند و تولید کند

منزل P53 و Mdm2 در سلول باید در حالت تعادل باشد

نباید این نسبت خیلی فرق داشته باشد.

اگر P53 در داخل هسته از آنزیم مربوط به Mdm2 رونویسی کند، بعد ترجمه و Mdm2 ایجاد شود

بسته به اینکه به n-Terminal وصل شود یا به C-Terminal، آنزیم های متفاوتی برای سلول

P53 ایجاد می کند.

CS Scanned with CamScanner

اگر به دومین مثال مارک متقابل، N-Terminal، وصل شود

چون Mdm2، ubiquitin ligase است، P53 را Ubiquitin کرده و به سمت تجزیه می‌فرستد.

اگر به انتهای کربوکسیلی، C-Terminal وصل شود، از هسته بیرون کشیده و اجازه نمی‌دهد P53 وظیفه خود را به درستی انجام دهد و فرآیند اوبیکویتین به درستی انجام شود.

Mdm2 تمایل هم‌مرزی می‌باشد، P53 را به سمت تجزیه می‌برد.

این فرآیند به عمل هنوز تشخیص کنترل می‌شود.

یعنی وقتی میزان Mdm2 زیاد باشد، به P53 وصل و به سمت تجزیه می‌برد و P53 باقی‌مانده مثل کم می‌شود

سطح P53 کم می‌شود، در داخل هسته هم کم باشد، اما آن اوبیکویتین غیر از نوع Mdm2 وجود دارد.

باعث می‌شود میزان Mdm2 در بدن کم شود.

پس عاملی که قرار است P53 مثال را از بین خارج کند، کم می‌شود.

پس P53 سالم و تجزیه نشده و آسیب‌دیده بیشتری وجود دارد که می‌تواند به سمت هسته برود و اوبیکویتین Mdm2 را بالا ببرد.

CS Scanned with CamScanner

انواع و اقسام کیناز های وجود دارد

و عامل و استرس های متفاوتی وجود دارد

بنابراین استرس مسیر های مختلفی برای جدا کردن Mdm2 و P53 در هم.

بسته به سبب DNA، مثلا پرتو یونزان آسیب باشد و سبب های دو رشته ای لحاظ شده باشد

و سبب ادکی DNA باشد، انواع کیناز ها فعال می شوند.

معروف ترین کیناز، ATM است

در سرطان ها ATM فعال شده به شکل بیماری کیناز بعدی هم فعال می کند.

کیناز دوم، check point 2 است.

می تواند پروتئین ها و صفات را به واحد های پروتئینی اضافه کند.

check point kinase 2، پروتئین ها و صفات را اضافه می کند به N-Terminal در P53 Protein

وقتی N-Terminal مسدود شده، Mdm2 توان تشخیص یا ادغام اتصال ندارد.

Mdm2 جدا و P53 به صورت فعال باقی می ماند.

مولکول ملکولی تحت شرایط استرسی است. DNA آسیب دیده است.

باید P53 فعال شود، تجزیه شود تا چرخه سلولی متوقف و ترمیم شروع شود

در مکانیزم استرس سلولی، ما هستیم استرس سلولی

دو جا، سنسور های دیگر به نام ATR در سلول فعال می شوند

همه کیناز هستند و casein kinase 2 را دو جا فعال می کند و صفات را به P53 اضافه می کند

P53 مسدود شده توانایی اتصال به Mdm2 را ندارد.

باقی می ماند و به باقی مارها ادامه می دهد.

CS Scanned with CamScanner

گاهی Mdm2 این کار را نمی‌دهد باید از P53 جدا شود.
اگر مقدار تام مثال شکل این نوع پروتئین‌های کاذب وجود دارد.
یا پروتئین به نام P14R مثال شود.
به Mdm2 و مثال و آن را به سمت هسته می‌کشد.
Mdm2 از P53 جدا می‌شود
P53 آزاد در هسته باقی می‌ماند.

P53 این نوع و امثال آن‌ها، وقتی آن ترجمه شود به Protein، همان Protein است که در مسیر
معلق‌نما درگیر می‌شود.
مثل P21، P27
خودش به عنوان فاکتور رونویسی اعمال رونویسی می‌کند تا به عنوان متومتا کننده
باشد.
P21 می‌تواند از سیکل G1 به S، S به G حلوگیری کند.
P21 در واسطه‌ی دمیسم P53 تولید شده، چرخه‌ی سلولی را متوقف می‌کند.
بعد به اینکه کدام Cyklline یا کدام Cdka متام شده، چرخه سلولی در مراحل معلق‌نما متوقف
می‌شود.

P21 در ترمیم DNA هم می‌تواند دخیل باشد. با تعامل با PCNA
PCNA عاملی در ترمیم و همانندسازی DNA دخیل است. در تعامل با P21 نقش‌های مهمی مانع مثال
دهد که از آن‌ها خود را مونتر میکند.

Scanned with CamScanner

اگر DNA آسیب دیده باشد، چرخه سلولی متوقف
ترمیم اتفاق افتاد
اما اگر آسیب زیاد است و ترمیم پاسخگو نباشد

P53 دو جا وارد عمل می‌شود
پاسخ‌ها از آن مثال می‌کند:
پاسخ‌ها از ۲ مسیر دارد: مسیر بیرونی / مسیر درونی

از آن‌ها مهمی‌اند Protein آن‌ها در پاسخ‌ها چه مسیر درونی، چه بیرونی هم هستند، دخیل می‌کند

P53 در رونویسی و تولید BAX سنتز را مثال می‌دهد.
BAX در راه و مسیر درونی پاسخ‌ها مثال و مهم هستند.
در تولید گیرنده‌ها نقش دارد
مثال‌های عوامل مثل پاسخ‌ها مثل Bcl2 وجود دارد و P53 عامل‌های این عوامل است

اگر پاسخ‌ها هم جواب نداد
و P53 هم نتوانست سنتز را درست نتیجه‌ای حاصل نشد
در مرحله‌ی آخر، در مهار آن نقش ایفا می‌کند
از پروتئین‌های مهم به نام Thrombospondin استفاده می‌کند (رونویسی و تولید می‌کند)
Thrombospondin از عوامل مهم مهار آن است و اجازه‌ی آن را سلب می‌کند.
سلول سرطانی از بدن مستقیم از آن و مواد غذایی دچار مرگ می‌شود.
تا وقتی P53 است و فعال است دچار سرطان نمی‌شویم.

Scanned with CamScanner

۱۴۰۴/۱/۱۱ — جلسه ۴ — ۱۴۰۴/۱۰/۱۵ - ۱۵:۱۵ — ۲۲۱ — دوشنبه

۱) P53 چه بود و چطور اکتیو می‌شد؟
۲) سرطان چه بود؟
۳) سلول‌های سرطانی چند منبع علامت دارند؟
۴) = اتانازی - immortal - تلومراز حد و حساب
۵) ویژگی‌های سلول‌های سرطانی؟
۶) آنژیوژنز چیست؟
۷) دسته‌بندی سرطان‌ها؟
۸) روش‌های درمان سرطان‌ها؟
۹) سه منبع مربوط به هم ویژگی؟
۱۰) HIFα؟

۴) = اتانازی / آنژیوژنز

سلول‌های سرطانی هستند به انرژی بیشتری نیاز دارند، وقتی انرژی کافی به آن‌ها می‌رسد، آنژیوژنز می‌دهند.
VEGF که از بقیه تنش اکسیژن قرار است من بود می‌آید
HIF α فاکتور وابسته به اکسیژن است، تنهایی عمل نمی‌کند به سرعت مهاجرت می‌دهد.
HIF α قابل تجزیه شدن است.

۵) HIF α فاکتور وابسته به اکسیژن است، به سرعت مهاجرت عمل می‌کند.
قابل تجزیه شدن است.
وقتی از فاکتور وابسته به اکسیژن می‌گوییم در واقع ساختار Protein است.
ubiquitin مثل باعث می‌شود برای تجزیه نشان دار شود.
Prolyl 4 hydroxylase، سنتز اکسیژن بود و به این واسطه اگر اکسیژن بود هیدروکسیله شدن پروتئین‌ها، ساختار HIF α اتفاق می‌افتاد، VHL به سلول می‌چسبد و عمل شده و complex ایجاد شده = HIFα به سمت تجزیه و HIF α به سمت [illegible] می‌رود

Scanned with CamScanner

VEGF وقتی تولید می‌شود
بیشتر گیرنده‌های VEGF Receptor لازم است.

۱۰) مکانیسم انتقال پیام؟
۱۱) عوامل آنژیوژنز و ضد آنژیوژنز؟
۱۲) مهارکننده‌های تومور؟

مهارکننده‌های تومور مقابله می‌کنند
سلول بیماری حامل ژن جهش است
و بدون تاخیر دستور تقسیم و مقابله می‌کند به واسطه کمبود مهارکننده‌های تومور
از مهم‌ترین مهارکننده‌های تومور، محافظ ژنوم، P53 است

۱۳) P53؟ ساختار Protein؟
P53 توسط MDM2 کنترل می‌شود
P53 یک فاکتور رونویسی است.
داخل هسته از یک فاکتور رونویسی می‌رود به نام MDM2
MDM2 باعث ایجاد balance مناسب در سلول است
اجازه می‌دهد از اندازه یا کمتر از اندازه بماند P53 را نمی‌دهد.
MDM2 به سلول Ubiquitin نیاز دارد عمل می‌کند و P53 را Ubiquitin می‌کند و به سمت دفع
می‌برد و این باعث می‌شود میزان P53 کاهش پیدا کند.

۱۴) مکانیسم فعال شدن P53؟
وقتی آسیب به سلول اضافه می‌شود، MDM2 باید P53 را رها کند تا بتواند کار خود را
انجام دهد.

۱۵) ۳ مکانیسم برای رهاشدن P53 از MDM2؟
اشعه UV، عوامل مثل عبور آنژیوژن، تنش سلولی، کارسینوژن‌ها، پرتو UV باعث
می‌شود P53 از MDM2 دور شود

CS Scanned with CamScanner

ATM ، ATR ، تحت تاثیر شکست های DNA ، پیشرفت سلول ، پیازها مثال می‌شوند.
پیازها check point های 1 - 2 - Cks (Casein kinases) مثال‌های آن‌اند
انتهای N-Terminal یا C-Terminal ، P53 امتاثر، منفرد و MDM2 امکان اتصال
را از دست می‌دهد.

P14ARF ، MDM2 اهداف آن را می‌دهد و به سمت هسته می‌برد
علاوه‌بر این ، MDM2 و P53 امتصال می‌دهد
به هر حال هر دو آنها به دیگری نمی‌توانند وصل شوند ، باعث می‌شود این ۲ فاصله بگیرند و P53 بتواند
فعالیت خود را انجام دهد.

وقتی P53 فعال می‌شود ، از این مرحله / Step چرخه سلولی را متوقف می‌کند
ترمیم را القا می‌کند و اگر جواب نگرفت Apoptosis را القا می‌کند ، از مسیر درونی یا بیرونی ،
اگر جواب نگرفت ، آن‌ها را فعال می‌کند امکان خودکشی به سلول سرطانی منتقل می‌شود.

⑯ چرخه سلولی؟

چرخه سلولی را تعریف کن :
وقتی که یک سلول تقسیم را شروع می‌کند تا تقسیم را تمام کند و یک دو را کامل کند.
هر دو یک چرخه سلولی است ، هر چه دور تندتر انجام شود ، باعث می‌شود جهش‌ها تکثیر شوند
و نقص‌های رفع نشده باعث سرطانی شدن می‌شود.

$G_1 - S - G_2 - M$

CS Scanned with CamScanner

$\underbrace{G_1 - S - G_2}_{\text{اینترفاز}} - M$

میتوز

میانسلولی نیاز دارد تا به ۲ سلول تبدیل شود، لازمه‌ی این کار این است که دو کروموزوم‌ها ۲ برابر شوند
۲ برابر شدن کروموزوم‌ها برای مرحله‌ی S یا همان سنتز است.

میانسلول فقط کروموزوم نیست و مقدار زیادی اندامک هم دارد.
این اندامک‌ها و اجزای سلولی در G_1 و G_2، ۲ برابر می‌شوند.
در سیتوپلاسم هم‌ی این‌ها جدا می‌شوند.

بیشتر اعضای سلولی در مرحله‌ی اینترفاز است.
اگر ۲۶ ساعت میانجرفه‌ی سلولی را بگیریم ۲۴ ساعت برای اینترفاز است و میانساعت M
در ۲ ساعت، فرقی ۲ برابر شدن نیست، بلکه کنترل‌ها هم همین جا رخ می‌دهد.
اگر اینجا به DNA وارد شده باشد، checkpoint‌ها باید دخالت کنند و اجازه ندهند سیب
به مرحله‌ی بعد برسد.

• سلول‌ها چطور فهمید G_1 به درستی انجام شد؟
checkpoin‌ها، برای کنترل اگر اینجا باشد.
بالا چامین مثلا cyclin و CDK‌ها
cyclin‌ها در چرخه‌ها متفاوت‌اند.
cyclin‌ها و CDK‌ها مثل قفل و کلید هستند و حتما باید متصل به هم باشند.
cyclin‌ها، مرحله به مرحله متناسب با چرخه زیاد می‌شوند، بر اساس میزان زیاد یا کم بودن
سلول متوجه می‌شود وارد کدام فاز شود.
انواع مختلف A-B-E-D و ... داریم و علت آن‌ها فاز به فاز تغییر می‌کند
همراه cyclin‌ها، CDK‌ها وارد عمل می‌شوند این کنترل‌ها کار را شروع می‌کنند.
به واسطه‌ی فسفریله کردن هدف‌ها و Target‌ها، اجازه می‌دهند سلول وارد فاز بعد شود.

CS Scanned with CamScanner

هر cyclin با CDK فاعل شود وارد عمل می‌شود

cyclin‌ها فاز به فاز تغییر می‌کنند

CDK‌ها همیشه ثابت است.

در هر کدام از فازها وضعیت ماده‌ی وراثتی چگونه است؟

در G_1، سلول 2n است.

در S، سلول 2n است هر کدام 4n می‌شود.

در G_2، سلول 4n در دسترس است

در M، با 4n در دسترس شروع و با 2n تمام می‌شود.

cyclin D اولین cyclin است که بوجود می‌آید و مورد نیاز است، اونو کجا ترجمه، تولید و توسط CDK_4 و CDK_6 مورد استفاده قرار می‌گیرد.

مختص فاز G_1 است.

برای تمام شدن فاز G_1 و ورود سلول به فاز S، غلظت cyclin D پایین می‌آید

cyclin E وارد عمل می‌شود

cyclin E با CDK_2 است.

برای گذر از فاز S، cyclin A با CDK_2 است.

برای عبور از فاز S به فاز G_2 و وارد شدن به M، cyclin A و cyclin B، CDK_1 است.

باعث کامل شدن چرخه سلولی است.

وقتی زیاد می‌شود، نیاز به وجودش، باید رونویسی اتفاق بیفتد و زیاد شود، ترجمه افزایش یابد و تولید شود، وقتی cyclin D وجود دارد و چرخه می‌خواهد وارد S شود و باید cyclin کاهش یابد، باید تجزیه شود و یا اینکه تولید نشود و برای آن باید رونویسی متوقف شود

cyclin‌ها وقتی فاز خود را به انتها می‌رساند، باید تجزیه شوند و باید ubiquitin شوند یعنی پتید خیلی کوتاه وصل می‌شود، نشانه‌ای می‌شود و توسط complex دیگر شناسایی و به راحتی تجزیه می‌شود.

CS Scanned with CamScanner

G_1	cyclin D
G_1 میانی	cyclin E
S میانی	cyclin A, B
G_2	cyclin A, B

- checkpoint
- نقطه محدودیت G_1

میتوز سلول‌های تومور آهسته‌تر است پس سلول سرطانی، مارسیژن‌ها
اما مهار آن‌ها همیشه لازم و واجب نیست
تاخیری لازم است در مرحله سلول ناحیه‌ی محدودیت G_1 رخ دهد
بعد از آن حتی سلول اضافه هستم، فایده ندارد و مرحله مهم‌تر به ادامه تا انتها است.
بعد از سنتز از این مرحله، حذف مارسیژن، فایده ندارد.

CDK ها سرین/ترئونین، آنزیم است. نیاز وابسته به سایکلین است.
CDK_4 و CDK باید cyclin D وصل شود، active شود و تنها ساختار فضایی دهد.
با تنها ساختار و سلول امکان دریافت سیگنال فراهم است

مهمترین عامل آنزیم CDK است، باید تحت تأثیر عوامل مختلف کنترل شود
یکی از عوامل کنترلی، cyclin خاص است.
P_{16} - P_{18} - P_{19} - P_{27} - P_{57} و ... می‌توانند کنترل کنند.
مهار یک شدن و دو مهار یک شدن هم قابل دارد.

خود تنظیمی نیست.

الصاق cyclin مناسب، دو جایگاه CDK را کنترل می‌کند
الصاق مهارکننده مناسب هم کنترل می‌کند.

Scanned with CamScanner

کنترل مدل، معمولاً چرخه مستقل وابسته به cyclin نیست، وابسته به مهارکننده و سفریله و دفسفریله است

cyclin ها، علاوه بر فاز دهی کالن و دمای اتصال پیدا کالن به CDK خاص ساختار فضایی CDK را تغییر می‌دهند، اما فعال اتصال ATP را به سوبسترا برای CDK فراهم می‌کالن.

هر cyclin، CDK خاص خود را دارد.

مهارکننده ها ۲ دسته هستند، خانواده P_{16} - خانواده P_{21}

INK — CIP

P_{21}، یکی از عوامل لاروسنوبی را تولید می‌کند

P_{53}، یک فاکتور رونویسی است، به سلول‌ها خوب دستور می‌دهد، یکی از مارهای این است که می‌تواند چرخه سلولی را متوقف کالن تا ترمیم DNA رخ دهد.

برای توقف، رونویسی می‌کند و P_{21} تولید می‌کالن

P_{21} به بوسیله P_{53} تولید می‌شود، خانواده (P_{57} - P_{27} - P_{21})

cyclinE، CDK_2 را مهار و به چرخه اجازه نمی‌دهد و به فاز S نمی‌دهد.

وقتی آسیب وجود دارد و سلول نمی‌خواهد تقسیم دارد ۳ ماه بعد سرطان

علم دارن مهارکننده با اثر بر CDK هاست.

اجازه‌ی اتصال CDK و cyclin به هم را نمی‌دهد.

خانواده P_{16} (P_{18} - P_{19} - P_{15} - P_{16})، cyclinD، CDK_4 و CDK_6 را مهار می‌کالن

فاز G_1 مهار می‌کالن.

Scanned with CamScanner

خانواده P_{21} (P_{21} - P_{57} - P_{27}) ، $cyclin_E$ ، CDK_2 امتاثر کالند
اجازه ورود به مرحله S را نخواهد

فسفوریله و دفسفوریله شدن :

آنزیم ها ساختار Protein دارند و اعمال فسفوریله شدن یا دفسفوریله شدن دارند
وابسته به جایگاه و اسید آمینه که میتوانند سرین یا باشد یا نباشد .

kinase فسفوریله کالند و اسید آمینه تروئونین 14 و 15 (تیروزین) فسفوریله کالند
CDK غیر فعال کامسوند .
چون 2 جایگاه دقیقا در فضای هستند ATP کا خود هدبه CDK ملحق سوند

با دفسفوریله شدن باعث برداشته کامسوند .
عامل فسفاتاز به تروئونین 14 و تیروزین 15 متصل شد از روی اسید آمینه ها برداشته سوند
این اتفاق توسط فسفاتازها رخ کا دهد .
این فسفاتاز CDC 25 است
نیاز به فعالیت نیازها هم هستند و اسم آنها نیاز فعال شده CDK است
نیاز باید تروئونین 161 فسفوریله کند .

CS Scanned with CamScanner