روشنگری

علم وافرینش گرایی

سلول واحد ساختاری موجودات زنده

The cell is the structural unit of living organisms

تتبع ونگارش:

توسط : پوهندوی دوکتور سیدحسام «مل»

سا ل

2022

فصل سوم

11- زندگی اولیه روی زمین - منشاء حیوانی

Early Life on Earth – Animal Origins

چه زمانی زندگی برای اولین بار در جهان پدیدار شد؟

When Did Life First Emerge in the Universe?

ما نمی‌دانیم، اما می‌توانیم با جستجوی آن در سیاراتی که به دور قدیمی‌ترین ستاره‌ها می‌چرخند، به این موضوع پی ببریم.

We don't know, but we could try to find out by searching for it on planets orbiting the very oldest stars

تصور هنرمند از GN-z11 ، اولین کهکشان شناخته شده در جهان .اعتبار: پابلو کارلوس بوداسی ویکی‌مدیا (CC BY-SA 4.0

نوشته توسط: وی لوب در 4 آوریل 2021

****

حدود 15 میلیون سا ل پس از انفجار بزرگ ، کل جها ن به حدی سرد شده بود که تشعشعات الکترومغناطیسی باقی مانده از آغاز داغ آن تقریباً در دمای اتاق بود .در مقاله ای در سال 2013، من این مرحله را به عنوان "عصر قابل سکونت در جها ن اولیه" نام گذاری کردم . اگر در آ ن زمان زندگی می کردیم، نیازی به خورشید نداشتیم تا ما را گرم نگه دارد . پس زمینه تشعشع کیها نی کافی بود .

آیا زندگی آنقدر زود شروع شد؟ احتمالا نه . شرایط گرم و متراکم در 20 دقیقه اول پس از انفجار بزرگ تنها **هیدروژن** و **هلیوم** همراه با مقدار کمی **لیتیوم** (یک در 10 میلیارد اتم) و فراوانی ناچیزی از عناصرسنگین تر تولید کرد .اما زند گی هما نطور که می دانیم به آب و ترکیبات آلی(عضوی) نیاز دارد که وجود آن ها با ید منتظرمی ما ند تا که (50) میلیون سا ل بعد اولین ستا ره ها هیدروژن و هلیوم را به اکسیژن و کربن در فضای داخلی خود ذوب کنند .گلوگاه « تنگراه» اولیه برای زندگی دمای منا سبی ما نند امروز نبود، بلکه تولید عناصر ضروری بود .

با توجه به عرضه اولیه محدود عناصر سنگین، زندگی واقعاً چقدر زود شروع شد؟ بیشتر ستارگان کیهان میلیاردها سا ل قبل از خورشید شکل گرفته اند بر اسا س تاریخچه شکل گیری ستاره های کیها نی، من با همکاری « **رافا ئل با تیستا و دیوید اسلون** » نشان دادم که زند گی در نزدیکی ستاره های خورشیدی به احتمال زیاد در چند میلیارد سا ل اخیر در تاریخ کیها نی آغاز شده است با این حال، در آینده ممکن ا ست در سیا راتی که به دور ستارگان کوتوله می چرخند، ما نند نزدیکترین همسایه ما، پروکسیما قنطورس، که صدها برابر بیشتر از خورشید دوام خواهد آورد، به ظهور خود ادامه دهد .در نهایت، برای بشریت مطلوب ا ست که به سیا ره ای قا بل سکونت در اطراف یک ستاره کوتوله مانند پروکسیما قنطورس b نقل مکان کند، جایی که بتواند خود را در نزدیکی یک کوره هسته ای طبیعی تا 10 تریلیون سا ل آینده گرم نگه دارد (ستاره ها صرفا راکتورهای همجوشی محدود شده هستند با گرانش، با این مزیت که پایدارتر و بادوام تر از نسخه های محصور مغنا طیسی ا ست که ما در آزمایشگاه های خود تولید می کنیم).

تا آنجا که ما می دانیم ، آب تنها ما یعی ا ست که می تواند شیمی زندگی را پشتیبا نی کند - اما چیزهای زیادی وجود دارد که ما نمی دانیم .آیا مایعات جایگزین در کیهان اولیه تنها در نتیجه گرم شدن پس زمینه تشعشع کیهانی وجود داشته ا ست؟ در مقاله جدیدی با Manasvi Lingam نشان می‌دهیم که **آمونیاک**، **متا نول** و **سولفید هیدروژن** می‌توانند به صورت مایع درست پس از تشکیل اولین ستاره‌ها وجود داشته باشند و **ایتان** و **پروپان** ممکن ا ست کمی بعداً مایع شوند . ارتباط این مواد با زندگی ناشنا خته ا ست، اما می توان آنها را به صورت تجربی مطالعه کرد . اگر زما نی موفق به ایجاد حیات مصنوعی شویم، هما نطور که در آزمایشگاه **جک زوستا ک** در دانشگاه **هاروارد** تلاش می‌شود، می توانیم بررسی کنیم که آ یا حیات می تواند در مایعا تی غیر از آب ظاهر شود یا خیر .

یکی از راه‌های تعیین چگونگی آغاز حیات اولیه در کیهان این ا ست که بررسی کنیم که آیا این حیا ت در سیارات اطراف قدیمی‌ترین ستاره‌ها شکل گرفته است یا خیر .انتظار می‌رود چنین ستارگانی دارای کمبود عنا صر سنگین تر از **هلیوم** باشند که اخترفیزیکدانان آن را «فلزات» می‌نامند) .در زبان ما، بر خلاف زبا ن اکثر مردم ، برای مثا ل، اکسیژن یک فلز در نظر گرفته می شود.(در واقع، ستارگان فقیر از فلز در حا شیه کهکشان راه شیری کشف شده اند و به عنوان اعضای بالقوه اولین نسل از ستا رگان در جها ن شناخته شده اند .این ستارگان اغلب مقدار زیادی **کربن** از خود نشان می‌دهند که آنها را به ستاره‌های «فقیرفلزی تقویت شده کربن (CEMP) «تبدیل می‌کند .شاگرد سابقم **ناتالی مشیان** و من پیشنهاد کردیم که سیارات اطراف ستاره های CEMP ممکن است بیشتر از **کربن** ساخته شده باشند، بنا براین سطوح آنها می تواند پا یه ای غنی برای تغذ یه حیات اولیه با شد .

بنابراین ما می‌توانیم سیاره‌هایی را جستجو کنیم که از مقابل ستاره‌های CEMP عبور کرده یا از مقابل آن‌ها عبور می‌کنند و در ترکیب اتمسفرشان نشانه‌های زیستی را نشان می‌دهند. این به ما این امکان را می‌دهد تا بر اساس سن این ستارگان، تشخیص دهیم که حیات در کیهان چقدر در زمان آغاز شده است. به طور مشابه، ما می‌توانیم سن تجهیزات فن‌آوری بین ستاره ای را که ممکن است در نزدیکی زمین کشف کنیم (یا ممکن است بر روی ماه سقوط کرده باشد)، بر اساس عناصر **رادیواکتیو** با عمر طولانی یا میزان زخم‌های ناشی از برخورد ذرات غبار روی سطح آن تخمین بزنیم.

یک استراتژی تکمیلی، جستجوی سیگنال‌های تکنولوژیکی از تمدن‌های دور اولیه است که انرژی کافی برای شناسایی آن‌ها را در مقیاس وسیع کیهانی به کار گرفته اند. یکی از سیگنال‌های احتمالی، **فلاش نور** از یک **پرتو نور** هماهنگ تولید شده برای به حرکت درآوردن بادبان‌های نور است. برخی دیگر می توانند با پروژه های مهندسی کیهانی، مانند حرکت ستارگان به اطراف مرتبط باشند. انتظار نمی رود سیگنال های ارتباطی در سراسر جهان قابل تشخیص باشند، زیرا زمان سفر سیگنال به میلیاردها سال در هر جهت نیاز دارد و هیچ شرکت کننده ای آنقدر صبور نخواهد بود که در چنین تبادل اطلاعات کندی شرکت کند.

اما امضاهای زندگی برای همیشه دوام نمی آورند. چشم انداز زندگی در آینده دور تاریک است. شرایط تاریک و منجمد ناشی از انبساط شتابان جهان توسط انرژی تاریک، احتمالاً 10 تریلیون سال آینده همه اشکال حیات را خاموش خواهد کرد. تا آن زمان، می‌توانستیم موهبت‌های موقتی را که طبیعت به ما ارزانی داشته، گرامی بداریم. اعمال ما مایه افتخار فرزندان ما خواهد بود اگر تمدنی را حفظ کنند که به اندازه کافی هوشمند باشد تا تریلیون ها سال دوام بیاورد. در اینجا امیدواریم که به اندازه کافی عاقلانه عمل کنیم تا در کتاب های "تاریخ بزرگ" آنها به خوبی به یاد بیاوریم.

اما امضاهای (یا تا ییدا ت) زندگی برای همیشه دوام نمی آورند. چشم انداز زندگی در آینده دور تاریک است. شرایط تاریک و منجمد ناشی از انبساط شتابان جهان توسط انرژی تاریک، احتمالاً 10 تریلیون سال آینده همه اشکال حیات را خاموش خواهد کرد. تا آن زمان، می‌توانستیم موهبت‌های موقتی را که طبیعت به ما ارزانی داشته، گرامی بداریم. اعمال ما ما یه افتخار فرزندان ما خواهد بود اگر تمدنی را حفظ کنند که به اندازه کافی هوشمند باشد تا تریلیون ها سال دوام بیاورد. در اینجا امیدواریم که به اندازه کافی عاقلانه عمل کنیم تا در کتاب های "تاریخ بزرگ" آنها رابه خوبی به یاد بیاوریم.

سطری چند درمورد نویسنده این مقاله علمی وپژوهشی :

آوی لوب رئیس سابق (2011-2020) گروه نجوم در دانشگاه هاروارد، مدیر مؤسس طرح سیاه چاله هاروارد و مدیر مؤسسه تئوری و محاسبات در مرکز اختر فیزیک هاروارد-اسمیتسونیان است. او همچنین ریاست هیئت فیزیک و نجوم آکادمی های ملی و هیئت مشورتی پروژه Breakthrough Starshot را بر عهده دارد و عضو شورای مشاوران رئیس جمهور در علم و فناوری است. لوب نویسنده پرفروش کتاب فرازمینی: اولین نشانه حیات هوشمند فراتر از زمین (هوتون میفلین هارکورت) است.

پایان مقاله ----------

خاستگاه«منشاء» و تکامل اولیه زندگی

Origin and Early Evolution of Life

خاستگاه و تکامل اولیه زندگی: کجا، کی و چگونه؟

The Origin and Early Evolution of Life: Where, When and How?

نوشته : انتونی لازکانو «Antonio Lazcano»مورخ 2012-09-27

اگرچه در بسیاری از مدارس و دانشگاه‌ها در سرتاسر جهان به طور مکرر تدریس می‌شود که از اوایل دوران باستان، فیلسوفان و طبیعت شنا سا ن به طوریکسان از نسل‌های خود به خود برای توضیح منشأ حیات درخواست می‌کردند، اما واقعاً چنین نبود .تا قبل از توسعه میکروسکوپ ها در قرن هفدهم، نسل خود به خود بیشتر به عنوان یک مکا نیسم تولید مثل غیرجنسی از حشرات، حشرات، و آنچه "حیوانات پا یین تر" نامیده می شد، دیده می شد .توصیف خارق‌العاده دنیای میکروبی توسط **آنتون ون لیونهوک** و دیگران ابعاد نامعلومی را به امکان تولید خودبه‌خود باز کرد، اما تا زما نی که **ژرژ لوئیس لکلرک دو بوفون** و **ژان باپتیست دو لامارک** آن را درطرح‌های تبد یل گرایانه خود گنجا نید ند، نبود . این مکا نیسمی بود که منجر به اولین ظهور حیا ت بر روی زمین شد.

چارلز داروین مانند پدربزرگ پدری و سلف علمی خود **اراسموس داروین** متقاعد شده بود که گیاهان و حیوانات به طور طبیعی از ترکیبات غیرآلی «غیر عضوی» ساده یا غیر حیه به وجود می آیند به استثنای بسیار اندک، او با احتیاط از بحث در مورد این امکان در کتاب های خود اجتنا ب می کرد .با ا ین حا ل، در خصوصی، او بسیار کمتر مهار شده بود، همانطور که در نامه ای که در **فوریه 1871** برای **فرانسیس هوکر** فرستاد، نشان می دهد که در آن مشهور می نویسد: «... اغلب گفته می شود که همه شرایط برای اولین تولید یک موجود زنده وجود دارد . اکنون حضور دارند، که می توانستند همیشه حضور داشته باشند .اما اگر (و چه بزرگ اگر) می‌توانستیم در یک حوضچه کوچک گرم با انواع بوی آمونیاک و نمک‌های فسفریک، - نور، گرما، الکتریسیته و غیره باردار شویم . در حا ل حاضر، که یک ترکیب **پروتئینی** از نظر شیمیا یی تشکیل شده و آماده ا ست تا تغییرات پیچیده‌تری را تجربه کند، درحال حاضرچنین ماده‌ای فوراًبلعیده می‌شود یا جذ ب می شود، که قبل ازتشکیل موجودات زنده اینطور نبود.

همانطور که توسط **جولی پرتو** و **عیسی کاتالا** در این شماره از Evolution: Education and Outreach بحث شد، بی میلی **داروین** از پرداختن به منشأ زندگی در ملاء عام، بسیاری از دوستان و پیروانش را شگفت زده کرد، آنها با قاطعیت استدلال کردند که **نظریه داروین** تا زمانی که بتواند دلیل آن را توضیح دهد نا قص است . منشا زند گی این فهرست شا مل **ارنست هکل** بود که کتاب‌های پرخواننده اش نظریه **داروین** را رایج کرد و از این احتما ل حما یت می‌کرد که موجودات زنده نتیجه تکاملی تبد یل تدریجی **ماده ژل** مانند بی‌جان به **پروتوپلاسم** هستند که توانایی تثبیت CO_2 اتمسفر را در اوایل دارند .اتمسفر، که حتی در زمان حیات **داروین** یک تصور رایج بود.

به همان اندازه قابل توجه است، در اواخر قرن نوزدهم، شکاف شیمیایی جداکننده غیر زنده از ماده زنده حداقل تا حدی توسط سنتز آزمایشگاهی مولکول‌های آلی«عضوی»، که برای مد ت طولانی تفاوت اساسی با ترکیبات معد نی درنظر گرفته می‌شد، پر شده بود .این دیدگاه به زودی با زمینه های نوظهور بیوشیمی و زیست شناسی سلولی ادغام شد و منجر به پیشنها دا تی شد که در آن منشاء پروتوپلاسم با منشاء حیات برابر بود .برخی از این فرضیه‌ها حیات را یکی ازویژه گی های نوظهور طبیعت می دا نستند و سعی می کردند منشأ آ ن را با ارائه اصول تبیین تاریخی درک کنند ، اما بیشتر این توضیحات مورد توجه قرار نگرفت، تا حدی به این دلیل که آنها طرح‌های ناقص و گمانه‌زنی عمد تاً فاقد شواهد مستقیم و موضوع نبودند .به آزمایش های تجربی پربار.

این در طول دهه 1920 تغییر کرد، زمانی که **الکساندر اول. اوپارین**، بیوشیمی‌دان جوان روسی، پیشنهاد کرد که زندگی با یک دوره طولانی سنتز غیرزیستی و تجمع ترکیبات آلی که بلافاصله پس از شکل گیری زمین رخ داده است، پیش ازاین اتفاق افتاده است .**اوپارین** که هم به‌عنوان یک بیوشیمی‌دان گیاهی و هم به‌عنوان یک زیست‌شناس تکاملی آموزش دیده بود، امکان تطبیق باور **داروینی** خود را در یک تکامل تدریجی و آهسته از ساده به پیچیده غیرممکن می دا نست، با ا ین پیشنها د که زند گی قبلاً با متابولیسم **اتوتروف** {autotrophic} پدید آمده ا ست .شا مل رنگد ا نه های فتوسنتزی ، **آنزیم ها** و توانایی سنتز ترکیبات آلی از CO_2 بود.

بر اساس سادگی وفراگیر بودن واکنش‌های تخمیری و براساس تجزیه وتحلیل دقیق سنتز شیمیایی و مشاهدات نجومی، **اوپارین** تلاش کرد یک با زسا زی نظری از شرایط زمین اولیه و تکا مل مولکول‌های آلی«عضوی یا اورگانیک» به سیستم‌های پیش سلولی ، که از آن سلول‌های بی‌هوازی (anaerobic =بدون اوکسیجن) تغذیه خود را ازسوپ تکا مل یافته بود .مد تی پس از آن، **جان بی. اس. هالدن**، ژنتیک دان انگلیسی و متخصص ، به طور مستقل طرحی تا حدودی مشا به را پیشنهاد کرد، و پیشنهاد کرد که جو غنی از CO_2 تشکیل ترکیبا ت آلی را تسهیل کرده است، با این فرض که ویروس‌ها یک مرحله میا نی در انتقال از **براث پری بیوتیک** { یک ماده غذایی غیر قابل هضم که باعث رشد میکروارگانیسم های مفید در روده می شود . **.....تفصیل توسط این قلم** } به براث(شوربا یا آب گوشت) هستند .اولین سلول ها .

اوپارین و **Haldane** پیشنهادات خود را تا حدی با سنتزهای آزمایشگاهی قابل توجه ترکیبات بیوشیمیایی قرن نوزدهم که توسط Wöhler ، Strecker، Butlerow و د یگران به د ست آمد، ادامه دادند، اما آزمایش‌های بنیا نگذاران شیمی آلی شبیه سا زی آزمایشگاهی حوضچه کوچک گرم **داروینز** نبود .نقطه شروع شیمی **پری بیوتیک**، آزما یش **میلر-اوری** در سا ل 1953 ا ست، و شبیه سازی‌های آزمایشگاهی که به دنبال آن انجام شد، به زودی به اثبات این امر منجر شد که بسیاری از **مونومرهای** دیگر با اهمیت بیوشیمیا یی را می‌توان به آسانی تحت شرایط اولیه فرضی سنتز کرد .هما نطور که در اینجا در مشارکت H. James Cleaves خلاصه شده ا ست، سهولت تشکیل تحت شرایط مختلف **اسیدهای آمینه**، **پورین ها** و **پیریمید ین ها** قویاً نشا ن می دهد که این مولکول ها همراه با **اوره**، **« urea »** ؛ **اسیدهای کربوکسیلیک**، **قندها**، **هیدروکربن های آلیفاتیک** و **آروما تیک**، و اسیدهای چرب شاخه دار و مستقیم، از جمله برخی که به شکل غشاهای دولایه شناخته می شوند، اجزای تشکیل دهنده آبگوشت پری بیوتیک بودند .

هما نطور که **خوان اورو** در سال 1961 پیشنهاد کرد، برخورد هسته های دنبا له دار با زمین اولیه، همراه با مشارکت سایر اجرام فرازمینی مانند شهاب سنگ ها و غبا ر بین سیاره ای، ممکن است آبگوشت اولیه را با ترکیبات آلی فرازمینی همراه کرده باشد .صرف نظر از منشأ نها یی، ترکیبات آلی

ساده حل شده در اقیانوس‌های اولیه یا دیگر آب‌ها باید با مکانیسم‌های فیزیکوشیمیایی ساده متمرکز و **پلیمریزه**(polymerized = زیاد شد ن) شوند.

صرف نظر از منابع نهایی آن، مواد آلی که ممکن است قبل از وجود حیات در اوایل زمین انباشته شده با شند، به احتمال زیاد از مجموعه وسیعی از انواع مختلف ترکیبات، از جمله بسیاری از ترکیبات ساده که نقش عمده ای در بیوشیمی امروزی دارند، تشکیل شده است با این حال، باید احتیاط کرد، به ویژه در هنگام آموزش به دانش آموزان از هنر شیمی پری بیوتیک .استفاده از عبا راتی مانند «سوپ بدوی»، «آبگوشت اولیه» یا «برکه کوچک گرم داروین» در برخی موارد منجر به سوء تفاهم‌های بزرگ شده ا ست، از جمله تصویری ساده از یک اقیا نوس در سراسر جها ن، سرشار از مولکول‌های خود- تکثیر شونده و همراه با همه .انواع **مونومرهای** بیوشیمیایی عبارت «برکه کوچک گرم داروین» که مد ت‌ها ست برای راحتی استفاده می‌شده ا ست، به بخش‌هایی **از هیدروسفر** اشاره دارد که ممکن است تجمع و تعامل محصولات سنتز **پری بیوتیک** در آنجا صورت گرفته با شد . به همان اندازه مهم، این واقعیت که تعدادی از اجزای مولکولی سلول‌های امروزی را می توان به صورت غیر **آنزیمی** در آزمایشگاه تشکیل داد، لزوماً به این معنی نیست که آنها برای منشأ حیات نیز ضروری بودند یا در محیط **پری بیوتیک** موجود بودند .ارزیابی پیچیدگی **سوپ بدوی**، که به احتمال زیاد شامل گونه‌های شیمیایی آلی و معد نی با **یون‌های** فلزی بود، دشوار است، اما نه همه ترکیبات یا ساختارهای مولکولی که امروزه حتی در ساده‌ترین پروکاریوت‌ها یافت می شوند .این که چگونه این ترکیبات آلی غیرزیست در **پلیمرها** و سپس به اولین موجودات زنده مونتا ژ شد ند، در حال حاضر یکی از چا لش برانگیزترین حوزه های تحقیق در مطالعه منشا حیا ت ا ست.

همانطور که توسط **Cleaves** تاکید شد، همزمانی قابل توجه بین اجزای مولکولی موجودات زنده و آنهایی که در آزما یشا ت **پری بیوتیک** سنتز شده اند بیش از آ ن قابل توجه ا ست که اتفاقی با شد، و استحکام این نوع شیمی با وجود اکثر این ترکیبات بیوشیمیا یی در 4.5 پشتیبا نی می شود - **کندریت کربن دار مورچیسون** میلیارد ساله و در سایر شها ب سنگ های غنی از کربن که نشان دهنده شیمی منظومه شمسی اولیه است .چگونگی تکامل زندگی برای اولین بار مشخص نیست، اما تجزیه و تحلیل **کندریت‌های کربنی** و شبیه‌سازی‌های آزمایشگاهی زمین بدوی نشان می‌دهد که قبل از ظهور اولین سیستم‌های زنده، محیط **پری بیوتیک** دارای اعطا شده بود: (الف) مجموعه بزرگی از ترکیبات آلی از اهمیت بیوشیمیایی؛ (ب) آرایه وسیعی از کا تا لیزورهای آلی و معد نی، از جمله سیا نامید و سا یر مشتقات (**Hydrogen cyanide**)HCN ، یون‌های فلزی، مواد معدنی غنی از **گوگرد** و **خاک رس** . (ج) **پورین ها** و **پیریمید ین** ها، به عنوان مثال، پتا نسیل واکنش های **پلیمریزاسیون** وابسته به الگو .و (د) ترکیبات تشکیل دهنده غشا.

در واقع، **کاتالیز**، تکثیر، و غشاها خواصی هستند که ما با موجودات زنده مرتبط می‌کنیم، هما نطور که بحث در مورد متابولیسم، تولید مثل و ساختار سلولی نشان داده شده ا ست . شواهدی که در اینجا خلاصه می شود نشان می دهد که ظهور اولین اشکال حیات مستلزم ظهور یک مولکول زنده نیست، بلکه به هماهنگی همزما ن بسیاری از اجزای مختلف در تلاقی فرآیندها نیا ز دارد . همانطور که B. Vlaardingerbroek در مقاله خود درمورد پارادوکس sorites ، که اولین بار توسط فیلسوف یونانی پس از سقراط Eubulides از میلتوس بیان شد، بحث می کند، این نقطه گذار بین انتهای مخالف یک فرآیند پیوسته است .پرداختن به این موضوع در کلاس درس می‌تواند چشم‌اندازی را برای شناخت درستی ارائه دهد که زندگی نتیجه یک فرآیند تکا ملی ا ست که توسط قوانین فیزیک و شیمی محدود شده ا ست و می‌تواند منجر به پذ یرش این موضوع شود که بسیاری از ویژگی‌های مرتبط با سیستم‌های زنده مانند همانند سازی، خود - مجموعه، یا کاتالیزور نیز در موجودات غیر زنده یا فت

می شود برخی از سیستم‌ها ممکن است «نیمه زنده» نباشند، اما می‌توانند برخی از ویژگی‌هایی را که ما با موجودات زنده مرتبط می کنیم، ما نند خود سازما ن دهی، تکرار، یا تکامل **داروینی** نشان دهند.

هما نطور که **Purifcación Lopez-Garcia** و **David Moreira** در مقا له های خود در مورد ویروس های موجود در این شما ره اشاره کردند، یک سنت فکری ارجمند مبتنی بر سا د گی ظاهری و توانایی های تکثیر ویروس ها وجود دارد که آنها را به منشا حیات مرتبط می کند .

با این حا ل، هیچ مد رکی مبنی بر بد وی بودن ویروس ها وجود ندارد . چنین فرضیه‌ای هر از چند گاهی دوباره مطرح می شود، از جمله پیشنهادات اخیر مبنی بر اینکه مراحل تکاملی اولیه ترین سلول‌ها شامل پلیمر های ژنتیکی ویروس ما نند با منشأ غیرزیستی سنتز شده در محفظه های معد نی آهن-سولفید در محیط های گرمابی گرم بوده ا ست، که فرض می‌شود اجدادی هستند . ویروس‌های RNA موجود، **رتروویروس‌ه**ا و بعداً ویروس‌های DNA.

البته ممکن است که (برخی) ژنوم های ویروسی RNA (یا بخش هایی از آنها) در طول جهان RNA/ پروتئین که قبل از توسعه تکا ملی بیوسنتز DNA و **واگرایی** سه رده سلولی ا صلی که توسط Arturo Becerra و Luis Delaye در مورد آنها صحبت شده است، منشاء گرفته باشند .این مساله . با این حا ل، ا ین پیشنهاد که چنین مراحلی در محدوده‌های سیستم‌های گرمابی رخ داده‌اند، توسط توصیف‌های فعلی محیط اولیه پشتیبا نی نمی شود و مسا ئل شیمیایی عمده مرتبط با سنتز غیرزیست، تجمع و پایداری **ریبونوکلئوتیدها** و **پلی‌ریبونوکلئوتیدها** را مطرح می کند .

توانایی شگفت‌انگیز مولکول‌های RNA برای کا تا لیز کردن تعداد فزاینده ای از واکنش‌های شیمیایی، پشتیبا نی قوی از امکان به اصطلاح جهان RNA داده است، و هما نطو ر که در اینجا با وضوح شگفت‌انگیزی توسط **اندرو الینگتون** مورد بحث قرار گرفت، درک منشا ء پروتئین را تا حد زیادی ساده می‌کند .**بیوسنتز**و کد **ژنتیکی** با این حال، فرضیه جهان RNA به این معنا نیست که حیات با ید از هویت خود حذ ف شود و به مجموعه ای از مولکول های RNA خودکا تا لیستی تقلیل یا بد . تعاریف زیادی از جهان RNA وجود دارد، اما آنها به این معنا نیستند که **ریبوزیم ها** به طور ناگهانی در زمین بدوی ظاهر شد ند که دارای توانا یی معجزه آسا یی برای ساختن یک موجود زنده کاملاً کاربردی ا ست .

ناپایداری شیمیایی RNA و مشکلات مربوط به سنتز غیرزیستی **مونومرهای** آن، برخی را بر آن داشته ا ست که پیشنهاد کنند که ممکن است خود RNA توسط پلیمر های ژنتیکی ساده ترپیش از این ساخته شده باشد، که ظاهر آنها آغازی برای وراثت واقعی و در نتیجه انتخاب طبیعی است .همه با این احتمال موافق نیستند، اما در هر صورت، در حال حاضر، فاصله بین **سوپ بدوی** و جهان RNA به طرز دلسردکننده ای بسیار زیاد ا ست .

گسترش خیره‌کننده مجموعه کاتالیزوری RNA در شرایط آزمایشگاهی که به تکامل توانایی‌های شیمیایی جدید اجازه می‌دهد تحت فشار انتخاب ظاهر شوند و تعداد فزاینده‌ای از واکنش‌ها را کاتالیز کنند، از امکان جهان RNA پشتیبانی قوی کرده ا ست .متأ سفا نه، نمی‌توان زمان بندی دقیقی را برای ظهور آن یا سایر رویدادهایی که ممکن ا ست قبل از سلول‌های/DNA/RNA پروتئین موجود با شد، تعیین کرد .درک این موضوع که حیات یک پد یده بسیا ر باستا نی است، به موازات محدودیت های تحمیل شده توسط یک رکورد زمین شناسی کمیاب باستا نی ا ست که با با زگشت به زمان به طور فزاینده ای مبهم می شود، با سنگ های بسیار کمی با قد مت بیش از 3.5 میلیارد سا ل .

همانطور که توسط Becerra و Delaye استدلال شده ا ست، ژنومیک مقا یسه ای سرنخ های مهمی در مورد مراحل اولیه تکامل بیولوژیکی ارائه می دهد که می تواند به راحتی در کلاس درس پیاده سازی شود .درست است که کاربرد این رویکرد را نمی توان فراتر از آستانه ای گسترش داد که مربوط به دوره تکامل سلولی است که در آن سنتز پروتئین با واسطه ریبوزوم قبلاً در حال انجام بود، اما همانطور که توسط Renato Fani استدلال می شود، ابزارهای **بیوانفورما تیک** با مقداری زیادی ترکیب شده ا ست . اطلاعات در مورد ژنتیک میکروبی کلاسیک، بینش قا بل توجهی را در مورد منشاء و تکامل اولیه مسیرهای متا بولیک فراهم می کند .متأ سفا نه، نمی‌توان زما نشنا سی دقیقی را برای منشاء و اولین تکامل سلول‌ها تعیین کرد و همچنین نمی‌توان شواهد مستقیمی در مراحل قدیمی‌تر به دست آورد، که ممکن ا ست شامل مسیرهای **بیوسنتزی** با واسطه **ریبوزیم** باشد .

بعید است که سوابق دیرینه شناسی داده های مستقیمی در مورد چگونگی پیدایش و تکامل زندگی برای اولین بار ارائه دهد .نه شواهد زمین شنا سی از شرایط محیطی روی زمین در زما ن پیدایش حیات وجود دارد و نه هیچ گونه ثبت فسیلی از فرآیندهای تکا ملی که قبل از ظهور اولین سلول ها وجود داشته ا ست .اطلاعات مستقیم نه تنها در مورد ترکیب جو زمینی در طول دوره پیدایش حیات، بلکه در مورد دما، مقادیر pH اقیانوس و سایر شرایط محیطی عمومی و محلی که ممکن است برای ظهور مهم بوده یا نبا شد وجود ندارد . زندگی ویژگی های اولین موجودات زنده نیز ناشناخته است . آن‌ها ما نند میکروب‌های موجود نبودند، اما احتمالاً ساده تر از هر سلولی بودند که اکنون زنده‌اند، و ممکن است نه تنها کاتا لیز مبتنی بر پروتئین، بلکه شا ید حتی از ماکرومولکول‌های ژنتیکی آ شنا با ستون فقرات ریبوز فسفات خود نیز بی بهره با شند .

مطالعه منشا حیات یک پرسش علمی مشروع و یک تلاش فکری جذاب است .کسانی که آن را مطالعه می کنند می دانند که چیزهای زیادی برای متواضع بودن دارند و تما یل دارند . ما هرگز با جزئیات کامل نمی دانیم که زندگی برای اولین بار چگونه ظاهر شد .اگر این بدبینانه به نظر می رسد، این ا ست . به هر حا ل، شکا ف های زیادی در مقالات موجود در ا ین شماره از Evolution: Education and Outreach وجود دارد .با این حا ل، همانطور که توسط جنبش‌های آفرینش‌گرای بسیار پرطرفدار که در ایالات متحده ظاهر شده ا ند و در حا ل گسترش به کشورهای دیگر هستند، نیازی به ارائه توضیحات فراطبیعی مبتنی بر به اصطلاح طراحی هوشمند نداریم .مطالعه منشا حیات از یک بحث صرفاً نظری به یک برنامه تحقیقاتی قابل اجرا تبدیل شده ا ست .درست است که مملو از جنجال ا ست، اما چنین اختلاف نظرهایی از سوی جا معه علمی به عنوان چا لش های فکری شناخته می شود و در بیشتر موارد منجر به بحث های شفا ف سا زی پربا ری شده است .دلیل بر جهل علمی

دلیل بر خلقت نیست . سوابق تاریخی متعددی وجود دارد که به ما امکان می‌دهد، با درجات مختلف دقت، فرآیندهای تکاملی را که قبل از پیدایش حیات بوده‌اند بازسازی کنیم، و صرف این واقعیت که ما می‌توانیم به این مشکل رسیدگی کنیم، به خودی خود، یک دستاورد فکری بزرگ است که می‌توان آن را به دانش آموزان و معلمان به طور یکسان انتقال داد .

ختم این مقاله

12- اولیترین اکسیجن(Earliest Oxygen)

****

سیرتکامل: اکسیژن و حیوانات اولیه

Evolution: Oxygen and early animals

زیست‌شنا سی اسفنج‌ها سرنخ‌هایی درباره نحوه برخورد حیوانات اولیه با سطوح پایین اکسیژن ارائه می‌دهد .

The biology of sponges provides clues about how early animals may have dealt with low levels of oxygen.

تهیه کننده :پوهنتون تورکو ی فنلند مورخ «2018-02-06»

****

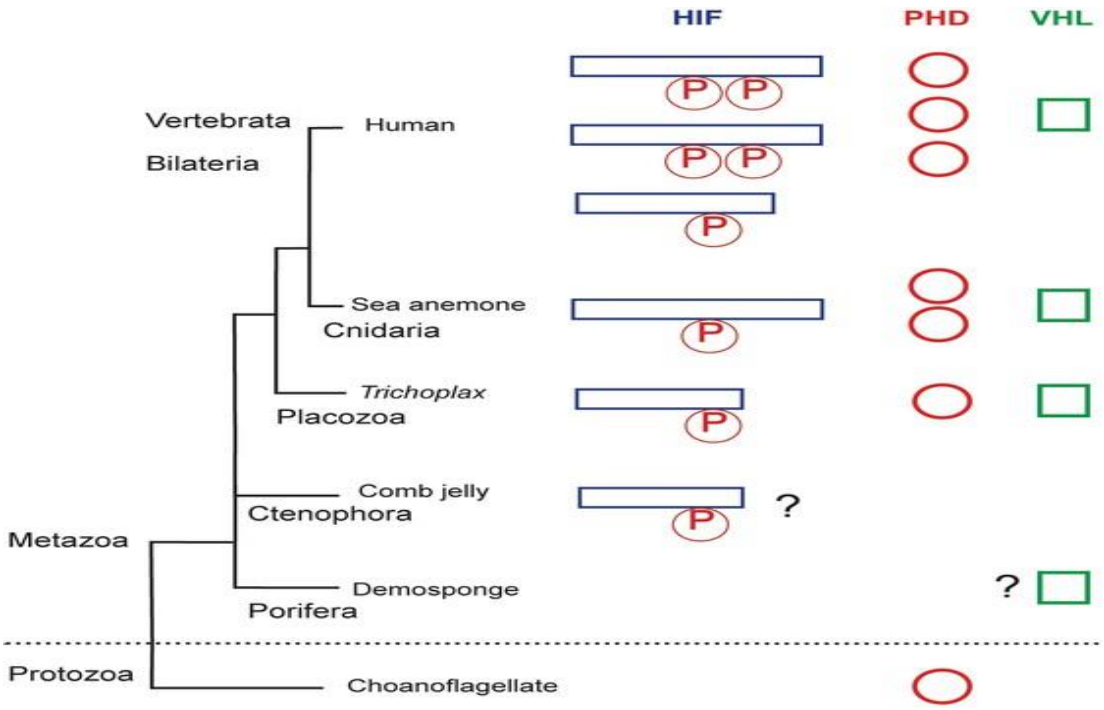
روزی روزگاری - بین 800 تا 550 میلیون سا ل پیش - افزایش سطوح اکسیژن در محیط ، حیوانات را قادر می‌سازد تا به شکل‌های مختلف حیاتی که امروزه در زمین زند گی می‌کنند، تکا مل یابند (**لیونز** و همکاران، 2014) .از نظر انرژی، زند گی با اکسیژن بهتر از زند گی بدون اکسیژن است: مقدار معینی از **گلوکز پردازش شده** (طی مراحل) در حضور اکسیژن 18 برابر هما ن مقدار گلوکز پردازش شده بدون اکسیژن انرژی تولید می کند . با این وجود، استفاده از اکسیژن نیز خطراتی دارد و نوسانات در سطح اکسیژن می تواند منجر به تجمع برخی از محصولات جانبی سمی متابولیسم در سلول ها شود .از این رو، حیوانات مکانیسم های ظریفی برای نظارت بر سطح اکسیژن و پاسخ به تغییرات ایجاد کرده اند .

در تمام حیواناتی که تاکنون مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، مجموعه خاصی از مولکول‌ها به نام مسیر **HIF** (hypoxia inducible factor = عامل القای هیپوکسی) نقش اصلی در این مکانیسم‌ها دارند .هنگا می که سطح اکسیژن پا یین ا ست، این مسیر - که به نام پروتئینی به نام عامل القا کننده هیپوکسی نامگذاری شده ا ست - باعث ایجاد تغییراتی می شود که به حفظ عملکردهای فیزیولوژیکی حیاتی در سلول کمک می کند (بیشاپ و رتکلیف، 2014) . در شرایط عادی اکسیژن، آنزیمی به نام **پرولیل هیدروکسیلاز**(prolyl hydroxylase) یک اسید آمینه خاص (پرولین) در پروتئین HIF را

تغییر می‌دهد که تخریب آن از طریق پروتئینی به نام **پروتئین فون هیپل-لینداو**(Hippel-Lindau protein) آغاز می‌شود. با این حال، زمانی که سطح اکسیژن پایین است، HIF دست نخورده باقی می‌ماند و ژن‌های دخیل در متابولیسم بی‌هوازی(anerobic) یا فرآیندهایی که از تحویل اکسیژن پشتیبانی می‌کنند را فعال می‌کند.

مسیر HIF در شاخه Placozoa یافت شده است که یکی از ساده‌ترین شاخه‌های حیوانات است (Loenarz et al., 2011)، اما تاکنون مشخص نبوده است که آیا توانایی درک اکسیژن در حیوانات اولیه وجود داشته است یا خیر یا اگر بعداً تکامل یافت. اکنون، **گرت ورهاید** و همکارانش در دانشگاه **لودویگ ماکسیمیلیان مونیخ** و دانشگاه **جنوب دانمارک** - از جمله **دانیل میلز** و **وارن فرانسیس** به عنوان اولین نویسندگان مشترک - در **eLife** گزارش می دهند که حیوانات اولیه می توانستند بدون این مسیر رشد کنند و فقط با یک مسیر زنده بمانند. اشاره ای به اکسیژن (میلز و همکاران، 2018).

محققان تصمیم گرفتند دو دودمان اول را که از همه حیوانات دیگر جدا شده اند مقایسه کنند: **اسفنج ها و ژله های شانه ای** (شکل 1). به نظر می رسد که **هر دو فیلا** در دوره های طولانی با اکسیژن کم زنده می ماندند، در حالی که **پلاکوزوئن ها** اینطور نیستند **(میلز** و همکاران، 2014؛ **پورسل** و همکاران، 2001؛ **لونارز** و همکاران، 2011). و از آنجایی که سطح اکسیژن در اقیانوس تنها حدود 200 میلیون سال پس از شروع به واگرایی اولین حیوانات افزایش یافته است، ممکن است که حیوانات از قبل در زمانی که اکسیژن کمیاب بود شروع به تکامل کرده باشند (لیونز و همکاران، 2014؛ دورمان و ورهاید)، 2017؛ پارفری و همکاران، 2011)



مسیر تکامل عامل القا کننده هیپوکسی(HIF

احتمالاً حدود 800 میلیون سال پیش، زمانی که سطح اکسیژن هنوز کمیاب بود، حیوانات از یک اجداد مشترک جدا شدند .حیوانات مدرن از مجموعه‌ای از مولکول‌ها به نام) HIF هیپوکسی القایی...

میلز و همکاران با مقایسه ژنوم چندین گونه اسفنج و ژله شانه ای .توانستند نشان دهند که فاقد اجزای اصلی ژنی مسیر HIF هستند .این نشان می دهد که ا ین مسیر پس از جدا شدن آخرین جد مشترک همه جا نوران از اسفنج‌ها و ژله‌های شانه‌ای شکل گرفت و بنابراین، این یک ویژگی جهانی برای همه حیوانات مدرن نیست . میلز و همکاران دلیل قانع کننده ای برای عدم وجود مسیر HIF در اسفنج ها ایجاد کردند: که هر اسفنجی فاقد اکثر اجزای کلیدی مسیر بود .با این حال، یکی از ژله های شانه دارای توالی **پرولین** در HIF بود که مشا به توالی های موجود در حیوانات دیگر بود . این می تواند به این معنی باشد که اجداد ژله های شانه ممکن ا ست مسیری شبیه HIF داشته باشند، اما متعاقباً در مرحله ای از تکامل آن را از دست دادند .ترتیبی که اسفنج‌ها و ژله‌های شانه‌ای از حیوانات دیگر جدا می‌شوند در حال حاضر مورد بحث است (Feuda et al., 2017؛ King and Rokas, 2017). شواهد به دست آمده از مطا لعا ت تشریحی و **فیلوژنتیک** نشان می دهد که اسفنج ها ابتدا شکافته می شوند .با این حال، اگر ابتدا ژله‌های شا نه ای از هم جدا شوند، این ایده که HIF در حیوانات اولیه وجود نداشت را به چالش می‌کشد .

بعد، میلز و همکاران .آزمایش شد که آیا فقدان یک مسیر HIF همچنین منجر به عدم وجود تغییرات (رونویسی) در فعا لیت ژن در زما نی که اکسیژن کمیاب بود، می شود .هنگا می که اسفنج Tethya wilhelma در معرض سطوح بسیا ر کم اکسیژن (فقط 0.25 درصد سطوح مدرن) قرار گرفت، تنها چند ژن در طول چهار روز مشاهده شد که تغییر کردند .علاوه بر این، ژن‌های مرتبط با **متابولیسم** و **استرس** تغییری نکردند .با این حال، زمانی که T. wilhelma به مدت تنها یک ساعت به طور کامل از اکسیژن محروم شد، هزاران ژن از جمله چندین ژن متابولیک و تعدادی ژن مرتبط با استرس فعال شدند .

بنابراین، اگر اسفنج ها فا قد یک مسیر عملکردی HIF با شند، چگونه می توانند به شرایط اکسیژن کم پاسخ دهند؟ این مسیر رونویسی ژن ها را برای ساختن RNA پیام رسا ن (mRNA) تنظیم می کند، اما مستقیماً ترجمه mRNA برای ساخت پروتئین ها را تنظیم نمی کند .با این حال، چندین مکانیسم وابسته به اکسیژن وجود دارد که اسفنج ها می توانند از آنها برای تنظیم ترجمه استفاده کنند: برای مثال، برخی از باکتری ها از **پرولیل هیدروکسیلازها** برای هدف قرار داد ن اجزای تولید پروتئین استفاده می کنند، در حالی که انسان ها از ژن های تکراری مشخص شده برای شروع تولید پروتئین استفاده می کنند (اسکاتی و همکاران، 2014؛ Uniacke و همکاران، 2012)

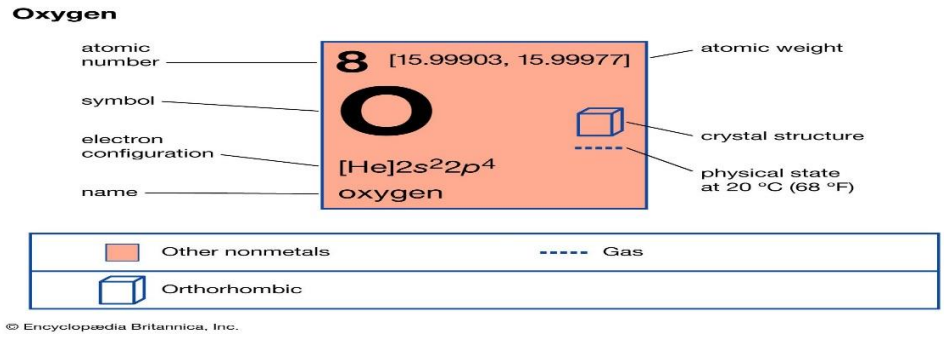
از طرف دیگر، اسفنج ها ممکن ا ست از روش متفا وتی برای پاسخ به سطوح یا به لیبل پایین اکسیژن استفاده کنند .یکی از نقش‌های کلاسیک مسیر HIF هدایت تولید انرژی به دور از واکنش‌های هوازی(**ایروبیک**) داخل **میتوکندی** به واکنش‌های بی‌هوازی ا ست که در **سیتوپلاسم** خارج از میتوکندی اتفاق می‌افتد . **میلز** و همکاران نشا ن می دهند که حیوانات اولیه می توانستند به سطوح پایین اکسیژن درداخل **میتوکندری** به طور غیرمستقیم با کمک **سولفید** پاسخ دهند که با کاهش اکسیژن

افزایش می یابد **سولفید** توسط آنزیم‌های وابسته به اکسیژن حذ ف می شود که وقتی اکسیژن کم است مسدود می‌شوند و .Mills et al نشان می‌دهد که این آنزیم‌ها در همه اسفنج‌ها، ژله‌های شا نه دار و سا یر کلادهای حیوانات حفظ می‌شوند .

در یک سطح اسا سی تر، ما نمی دانیم که آیا اولین حیوانات تا به حال در معرض اکسیژن بوده اند یا نیاز به واکنش به تغییرات در سطح اکسیژن دارند . با ا ین حا ل، دانش بهتر از متا بو لیسم میتوکندری در اسفنج‌ها می‌تواند سرنخ‌های بیشتری ارائه دهد، زیرا تولید انرژی میتوکندری صرفاً توسط اکسیژن هدایت نمی‌شود (مولر و همکاران، 2012) . برخی از حیوانات مدرن، مانند انگل‌های درون سلولی و حیواناتی که در مناطق جزرو مدی یا محیط‌های غنی از **سولفید** زندگی می‌کنند، برای مقابله با کمبود اکسیژن، می‌توانند از تولید انرژی هوازی (Erobic) به بی‌هوازی(ana erobic) در میتوکند ری (mitochondria) به جای سیتوپلاسم تغییر کنند یا نگاهی به آینده، جا لب خواهد بود که ببینیم آیا T. wilhelma یا یکی دیگر از اعضای شاخه اسفنجی) که شامل بیش از 8500 گونه است؛ Van Soest و همکاران، 2012 (واقعاً قادر به تولید انرژی بی هوازی در میتوکندری هستند یا خیر .

----------پایان این مقاله---

اکسیجن چیست؟ ***اکسیژن (O)، عنصر شیمیا یی غیرفلزی گروه 16 (VIa) یا گروه اکسیژن (جدول تناوبی .اکسیژن گا زی بی رنگ، بی بو و بی مزه ا ست که برای موجودات زنده ضروری ا ست و توسط حیوانات جذب می شود و آن را به دی اکسید کربن تبدیل می کنند .گیاهان نیز به نوبه خود از دی اکسید کربن به عنوان منبع کربن استفاده می کنند و اکسیژن را به جو برمی گردانند .اکسیژن با واکنش عملاً با هر عنصر دیگری و همچنین با واکنش هایی که عناصر را از ترکیب آنها با یکدیگر جابجا می کند، ترکیباتی را تشکیل می دهد .در بسیاری از موارد این فرآیندها با تکامل گرما و نور همراه است و در چنین مواردی احتراق نامیده می شود .مهمترین ترکیب آن آب است .***



****

مقاله ای بقلم : یالی .جی. بیول مید (Yale Biol Med)[ماه جون سال 2007]

مسیر تنظیمی با عامل القا کننده هیپوکسی 1-(HIF) و پتانسیل آن برای مداخله درمانی درامراض خبیث «بدخیمی»و ایسکمی «نرسیدن خون کافی به عضو بدن»

Hypoxia- Inducible Factor (HIF)-1 Regulatory Pathway and its Potential for Therapeutic Intervention in Malignancy and Ischemia

خلاصه

عامل القای هیپوکسی 1-(HIF) یک مجموعه **پروتئینی دیمری** است که نقش مهمی در پاسخ بد ن به غلظت کم اکسیژن یا هیپوکسی دارد HIF-1 .یکی از ژن های اولیه درگیر در فرآیند هموستا تیک ا ست که می تواند عروق { vasculization = ایجاد اوعیه } را در نواحی هیپوکسیک ما نند ایسکمی موضعی و تومورها افزایش دهد .ا ین یک فاکتور رونویسی برای ده ها ژن هد ف است HIF-1 .همچنین برای پاسخ های ایمنی ضروری ا ست و یک تنظیم کننده فیزیولوژیکی مهم هموستا ز، عروق و متابولیسم بی هوازی (anaerobic) ا ست .علاوه بر ا ین ، HIF-1 به دلیل پتا نسیل درما نی درک شده آن به طور فزاینده ای مورد مطالعه قرار می گیرد .از آنجایی که باعث رگزایی(vasculization) می شود، افزایش این ژن در بیماران ایسکمیک می تواند تکثیر عروق مورد نیاز برای اکسیژن رسانی را افزایش دهد .در مقابل، از آنجایی که HIF-1 به دلیل خواص رگ زایی، امکان بقا و تکثیر سلول های سرطا نی را فراهم می کند، مها ر به طور بالقوه می تواند از گسترش سرطان جلوگیری کند با درک رو به رشد مسیر HIF-1 ، مهار و تحریک فعالیت رونویسی آن از طریق مولکول های کوچک اکنون یک هدف جذاب است . ژن درمانی برای دستیابی به تکثیر عروق و رگرسیون تومور در مطا لعا ت حیوانی نشان داده شده ا ست اما قبل از اینکه به صورت تجاری در دسترس قرار گیرد نیاز به بهبود و اصلاح قابل توجهی دارد .این بررسی بر روی پتانسیل مسیر HIF-1 در مداخله درمانی برای درمان بیماری هایی مانند سرطان و ایسکمی تمرکز دارد .

میتابولیسم اکسیژن در پستانداران: برای تولید مقا د یر کافی **ATP** [**Adenosin triphosphat**] لازم برای فعالیت های متابولیکی سلول های اکثر موجودات زنده به اکسیژن نیاز دارند .هیپوکسی یا کمبود اکسیژن در با فت ها و سلول های انسان به دلیل شرایط مختلفی از جمله اختلالات قلب و ریه ها، کم خونی و مشکلات گردش خون رخ می دهد بسته به شد ت، آسیب دائمی به بافت ها و سلول ها ممکن است ر خ داد اده است [1]

با این حال، هیپوکسی نیز می تواند نقش مهم و مفیدی در فیزیولوژی و رشد انسان ایفا کند . برای رشد منا سب **جنین** ضروری است .اگرچه مکانیسم دقیق ناشناخته ا ست ، تنش اکسیژن با بسته شدن لوله عصبی، واسطه **آپوپتوز (مرگ سلول)** ورشد مورفولوژیکی منا سب در طول بارداری

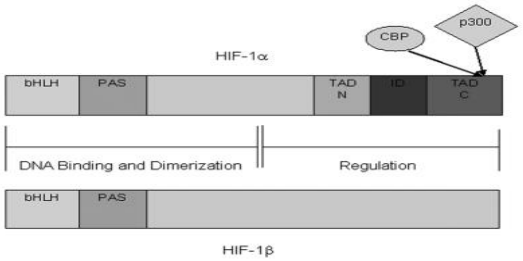
مرتبط است .چنین یافته هایی نشا ن می دهد که علاوه بر نشا نه های ژنتیکی ، شرایط محیطی ما نند هیپوکسی به عنوان سیگنال در رشد جنینی عمل می کند .[2□3□4]

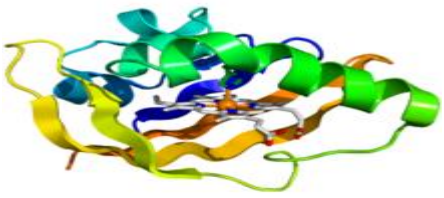
بسیاری از ارگانیسم ها مکانیسم های تطبیقی را برای شرایط هیپوکسیک ایجاد کرده اند .تغییر سطح اندازه وسویه اکسیژن می تواند منجر به فعا ل شدن یا سرکوب برخی از ژن های تنظیم کننده **هومئوستاتیک** شود که به بقای بافت ها و سلول ها علیرغم نوسا ن شرایط محیطی اجازه می دهد . ژن‌هایی مانند HIF-1 که فعال شدن آن‌ها به دلیل شرایط هیپوکسیک انجام می‌شود، می‌توانند با آنزیم‌ها و سایر عوامل رونویسی به منظور کنترل عروق یا اوعیه ورشد بافت یا نسج تعامل داشته با شند .در حالی که ریزمحیط‌های اطراف تومورهای سرطا نی به شدت هیپوکسیک هستند، تکثیر چنین توده‌هایی اغلب با فعا ل‌سازی HIF-1 امکان پذیر می‌شود که منجر به افزایش رگ زایی و در نتیجه افزایش عرضه اکسیژن به ناحیه می‌شود .[5□6]

با توجه به عملکردبرجسته آن، دستکاری فعالیت HIF-1 در نواحی ایسکمی و توده های تومور به تمرکز در تلاش برای ایجاد گزینه های درمانی غیرتها جمی و دارویی برای بیماران سرطانی و بیماری قلبی تبدیل شده است .اگرچه هیچ چنین پروتئین انسانی با موفقیت توسط ابزارهای علمی تنظیم نشده است، کنترل فعالیت HIF-1 به طور فزاینده ای امکان پذ یراست زیرا جزئیات ساختار، عملکرد و مسیر ژنتیکی آن روشن می شود .

ساختار دامنه یا قلمرو HIF-1

HIF-1 یک فاکتور رونویسی هترودیمری ا ست که از یک زیرواحد β و یک زیرواحد α تنظیم شده با اکسیژن تشکیل شده است .پروتئین های HIF-1α و HIF-1β هر دو حاوی نقوش پایه مارپیچ-حلقه-مارپیچ هستند که به DNA متصل می شوند و باعث دیمر شدن زیر واحد می شوند .[7□8□9] هر دو زیر واحد همچنین دارای یک دامنه Per-ARNT-Sim (PAS) [د امنه Per-Arnt-Sim (PAS) یک دامنه پروتئینی است که در تمام پادشاهی های زندگی یافت می شود .به طور کلی، دامنه PAS به عنوان یک حسگر مولکولی عمل می کند، که به موجب آن مولکول های کوچک و سایر پروتئین ها از طریق اتصال به دامنه PAS با هم مرتبط می شوند .....تفصیل توسط این قلم] با عملکردهای مشا به هستند که در زیرواحد الفا « α » ، یک دامنه تجزیه وابسته به اکسیژن (ODD) وجود دارد که توسط پرولین-هیدروکسیلاز-2 (PHD-2) **هیدروکسیله** می شود و زیرواحد α را در برابر تخریب **پروتئازومی** تحت شرایط سلولی **نرموکسیک** آسیب پذیر می کند .[10] ساختار HIF-1α و HIF-1β در شکل 1 نشان داده شده است .





PAS domain

ساختار ژن های HIF-1α و HIF-1β.

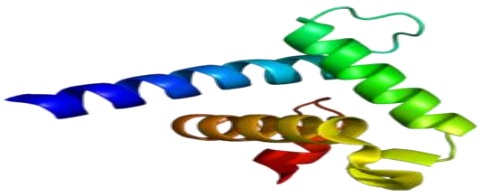
این ژن ها حاوی یک موتیف پایه مارپیچ-حلقه-مارپیچ (bHLH) و دامنه Per-ARNT-Sim (PAS) هستند که هر دو به دیمر شد ن و اتصا ل زیر واحدها به DNA کمک می کنند . حوزه‌های ترانس فعا ل‌سا زی **کربوکسی** پایانی این ژن‌ها به‌عنوان مناطق تنظیم‌کننده و فعال‌سازی عمل می‌کنند . فعال کننده های رونویسی CBP و p300 به ناحیه TAD-C ژن HIF-1α متصل می شوند . همچنین در نمودار ژن HIF-1α ، دامنه مها ری، یک منطقه تنظیمی مهم، نشان داده شده است .

زیرواحد HIF-1α همچنین شامل دو حوزه فعال سازی (TAD) است که ژن های هد ف HIF-1 را تنظیم می کند پروتئین اتصا ل دهنده CREB (CBP) و p300 ، دو فعال کننده رونویسی HIF-1α ، با دامنه فعا ل سا زی کربوکسی ترمینا ل HIF-1α (C-TAD) تعامل دارند . هر دو فعا ل کننده برای رونویسی HIF-1 ضروری هستند و بنابراین اهدافی در تلاش برای تنظیم بیان HIF-1 هستند . مهار برهمکنش های HIF-1α C-TAD توسط **هیدروکسیلاسیون پرولین**، بیان ژن HIF-1 را مهار می کند و از رونویسی و ترجمه طبیعی جلوگیری می کند HIF-1β .[11] تنها شامل یک منطقه مشابه است که برای عملکرد پیچیده HIF-1 غیر ضروری است .[12،10،7] گزارش های اخیر نشان می دهد که HIF-1β با پروتئین مهره داران کشف شده قبلی، انتقال دهنده هسته ای گیرنده هیدروکربنی آریل (ARNT) یکسان است .[12]

توضیحات درمورد ضمیمه های لاتینی متن فوق :

1-بی اچ ال اچ «bHLH» چیست : این یک مارپیچ- حلقه-مارپیچ پایه (bHLH) یک موتیف ساختاری پروتئینی ا ست که یکی از بزرگترین خانواده‌های فاکتورهای رونویسی دیمر کننده (با یک مولکول مشابه ترکیب می شود تا یک دایمر تشکیل دهد.) را مشخص می‌کند.[2][3][4 [5][کلمه "پا یه" به پیچیدگی اشاره نمی کند، بلکه به شیمی موتیف اشاره دارد، زیرا فاکتورهای رونویسی به طور کلی حاوی بقایای اسید آمینه پایه هستند تا اتصال DNA را تسهیل کنند [6].

2- سی بی پی «CBP» چیست ؟)پروتئین اتصا ل به CREB و p300 فعال کننده‌های رونویسی بسیار حفاظت شده ومرتبط هستند که با تنظیم‌کننده‌های رونویسی و مولکول‌های سیگنال‌دهنده مرتبط هستند.

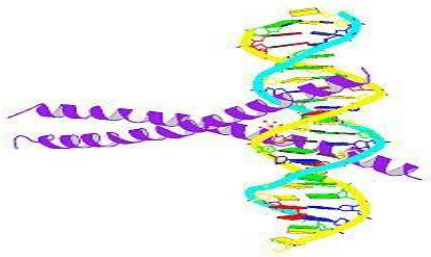


CBP

3- تی ای دی - سی (TAD-C) چیست؟ سلول های دندریتیک مرتبط با تومور.

4 - سی ار ای بی (CREB) چیست ؟ (CREB)، پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخ (cAMP [1] یک فاکتور رونویسی سلولی ا ست به توالی‌های DNA خاصی به نام عناصر پاسخ cAMP (CRE) متصل می‌شود و در نتیجه رونویسی ژن‌ها را افزایش یا کاهش می‌دهد CREB [2].اولین بار در سال 1987 به عنوان یک فاکتور رونویسی پاسخگو به cAMP که ژن سوما توستا تین را تنظیم می کند، توصیف شد [3].ژن هایی که رونویسی آنها توسط CREB تنظیم می شود عبارتند از c-fos ؛ BDNF، تیروزین هیدروکسیلاز، نوروپپتیدهای متعدد) مانند سوماتوستاتین، انکفالین، VGF، هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین(، [2] و ژن های دخیل در ساعت شبا نه روزی

پستانداران(PER1) ، CREB [4].(.(PER2)از نظر ساختار و عملکرد ارتباط نزدیکی با پروتئین های) CREM تعدیل کننده عنصر پاسخ (cAMP و ATF-1 (فعال کننده فاکتور رونویسی-1) دارد . پروتئین CREB در بسیا ری از حیوانات از جمله انسان بیان می شود CREB نقش کاملاً مستندی در شکل‌پذیری عصبی و شکل گیری حافظه بلند مد ت در مغز دارد و نشان داده شده ا ست که در شکل‌گیری حافظه فضایی یکپارچه است [5]. کاهش تنظیم CREB در آسیب شناسی بیماری آلزایمر نقش دارد و افزایش بیان CREB به عنوان یک هدف درمانی احتمالی برای بیماری آلزایمر در نظر گرفته می شود CREB [6].همچنین نقشی در حباب نوری در پستانداران دارد .



پروتئین ۱ متصل‌شونده به عامل واکنش‌دهنده به آدنوزین مونوفسفات حلقه‌ای)

ا نگلیسی (CAMP responsive element binding protein 1: یک پروتئین است که در انسان توسط ژن «*CREB1*»کُدگذاری می‌شود[۴][۵] این پروتئین به عامل واکنش‌دهنده به آدنوزین مونوفسفات حلقه‌ای متصل می‌شود که یک توالی نوکلئوتیدی دی‌ان‌ای است که در پروموتر بسیاری از ویروس‌ها و سلول‌ها یافت می‌شود. این پروتئین در واقع یک فاکتور رونویسی CREB و عضوی از خانوادهٔ زیپ لوسین از پروتئین‌های دی‌ان‌ای پیوست است. این پروتئین همچنین توسط برخی پروتئین کیناز ها فسفریله شده و رونویسی ژنی را در پاسخ به تحریک هورمونی در مسیر های آدنوزین مونوفسفات حلقه‌ای آغاز می‌کند. در اثر پیرایش دگرسان در این ژن، دو نسخهٔ رونویسی گوناگون حاصل می‌شود که ایزوفرم‌های متفاوتی را کُدگذاری می‌کنند[۶]

5- ای ار ان تی (ARNT) چیست؟ ARNT ژنی روی کروموزوم 1 q21 که گیرنده هیدروکربنی آریل را کد می‌کند، که در القای چند ین آنزیم که در متابولیسم بیگانه بیوتیک شرکت می‌کنند - مانند دیوکسین و هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای - که منجر به انتقال زیرواحد اتصال لیگا ند به هسته می‌شود، نقش دارد.

HIF-1 هموستاز اکسیژن را تنظیم می کند :

HIF-1 یک تنظیم کننده اصلی هموستاز اکسیژن در سلول ها ا ست به عنوان یک فاکتور رونویسی، بیان ده ها ژن درگیر در حفظ هموستاز را با تغییر غلظت اکسیژن تحت تأثیر قرار می دهد و تنظیم می کند HIF-1 .[13] با تنظیم جذ ب گلوکز و تنفس بی‌هوازی در محیط های خا لی از اکسیژن، پاسخ‌های سلولی به هیپوکسی را بیشتر می‌کند .[2□5] .

تنظیم رونویسی رگ زایی[Angiogenesis] را در هیپوکسی کنترل میکند

یکی از عملکردهای مهم HIF-1 ترویج رگزایی است HIF-1 . مهاجرت سلول های اند وتلیا ل بالغ را به سمت یک محیط هیپوکسیک هدایت می کند .[2□5] این کار از طریق تنظیم HIF-1 رونویسی فاکتور رشد اند وتلیا ل عروقی (VEGF) [vascular endothelial growth factor]؛ VEGF یک تنظیم کننده اصلی رگ زایی ا ست که مهاجرت سلول های اندوتلیا ل را به سمت ناحیه

هیپوکسیک افزایش می دهد .در طول هیپوکسی، HIF-1 به ناحیه تنظیم کننده ژن VEGF متصل می شود و رونویسی آن را القا می کند و بیان آن را آغاز می کند .[12□15□16] چنین سلول‌های

اند وتلیا لی در نهایت به تشکیل رگ‌های خونی(blood vessel) جد ید کمک می کنند و ناحیه مورد نظر را با خون اکسیژن‌دار تامین می‌کنند.[14]

HIF-1 تغییر در متابولیسم بی هوازی را تنظیم می کند

HIF-1 همچنین می تواند متابولیسم بی هوازی را تنظیم کند . هنگامی که اکسیژن در دسترس با شد، اکثر سلول ها ATP را از طریق فسفوریلاسیون اکسیداتیو تولید می کنند . با این حا ل، در محیط های هیپوکسیک، یک تغییر به متابولیسم بی هوازی برای تولید انرژی سلولی وجود دارد HIF-1 . با القای انواع آنزیم‌های **گلیکولیتیک** و انتقال‌دهنده‌های گلوکز ما نند **آلدولاز A** و **پیروات کینا ز M** ، که به سلول‌ها کمک می‌کند به طور موثر انرژی در محیط‌های کم اکسیژن تولید میکنند، یکی از ژن‌های اصلی هماهنگ کننده این تغییر ا ست .[5□16] علاوه بر افزایش بیا ن این آنزیم ها، HIF-1 با فعال کردن **پیروات دهیدروژناز کیناز I** و متوقف کردن **چرخه اسید سیتریک**، مصرف اکسیژن میتوکندری را کاهش می دهد..[17]

سرطان، التهاب و هیپوکسی

محیط اطراف تومور های متاستاز کننده اغلب هیپوکسیک هستند HIF-1 یک پروتئین حیا تی در چنین توده هایی ا ست .همانطور که در بالا در زمینه هیپوکسی فیزیولوژیک مورد بحث قرار گرفت، با القای مسیر های متا بولیک جایگزین در سلول های سرطا نی، پیشرفت تومور را ممکن می کند.

تکثیر تومو

HIF-1 به دلیل نقشی که در هیپوکسی دارد ، نقش مهمی در تکثیر تومور دارد .[18] همانطور که یک تومور رشد می کند و رشد می کند، یک محیط هیپوکسیک به دلیل نیاز های انرژی شدید سلول های متعدد و به سرعت در حال تقسیم ایجاد می شود . رگ زایی اغلب توسط چنین توده های سلولی القا می شود تا نیاز به افزایش اکسیژن ، انرژی و منابع خونی را برآورده کند .[5□16] به طور همزمان، HIF-1 به تغییر متابولیسم بی هوازی کمک می کند .اهمیت این فاکتور رونویسی در بقای سلول های تومور در این یافته منعکس می شود که سطوح HIF-1α در سلول های تومور گلیوما متنا سب با درجه تومور افزایش می یابد .[19]

مکانیسم های بقای تومور با واسطه HIF-1 تا حدی توسط کار Semenza و همکاران آشکار شده است .بر روی سلول های سرطان کلیه فاقد VHL مشخص شد که HIF-1 با مهار C-MYC ، یک فاکتور رونویسی که توده میتوکندری و مصرف اکسیژن را تنظیم می‌کند و در انواع سرطان‌های انسانی کاهش می‌یابد، مصرف اکسیژن را در این سلول‌ها کاهش می‌دهد .**سمنزا و همکاران** گزارش می دهد که HIF-1 با افزایش رونویسی MXI1 ، یک سرکوب کننده C-MYC ، و با افزایش سرعت تخریب پروتئوزومی پروتئین C-MYC ، سطوح C-MYC را کاهش می دهد .کاهش سطح C-MYC در این سلول‌های سرطانی در نهایت منجر به افزایش گلیکولیز و کاهش تنفس میتوکند ری می‌شود، ویژگی‌های مهم سلول‌های سرطانی که در شرایط هیپوکسیک محیط میکرو تومور زنده می‌مانند و تکثیر می‌شوند.[20]

بیان بیش از حد HIF-1 باعث آپوپتوز می شود

در حا ل حاضر مطا لعا ت زیادی در مورد نقش HIF-1 در آپوپتوز نا شی از هیپوکسی انواع مختلف سلول در حال انجام است .برای مثال، کریک و همکاران. اخیرا گزارش شده ا ست که بیان

بیش از حد HIF-1 در سلول های اپیتلیال آلوئولی منجر به افزایش آپوپتوز می شود .[21] اگرچه مسیر ها و مکانیسم‌های دقیق درگیر در این فرآیند نامشخص است، داده‌ها نشان می‌دهند که در شرایط هیپوکسیک، سرکوبگر تومور p53 فعال می‌شود .از طریق تعامل با پروتئین HIF-1 ، p53 تثبیت می شود و شروع به فعال کردن ژن هایی مانند p21 می کند که به نوبه خود باعث مرگ سلولی می شود [5□21].

HIF-1 از پاسخ های التهابی وریکاوری هیپوکسیک پشتیبانی می کند

نشان داده شده است که HIF-1 علاوه بر نقش های دیگر خود در سازگاری با هیپوکسی، در التهاب نیز نقش دارد .**کرامر و همکارانش** نشان دادند که HIF-1 برای متابولیسم در سلول های **میلوئید** ضروری است .[22] بیان بیش از حد HIF-1 در داخل بدن منجر به افزایش التهاب موضعی می‌شود، در حالی که از دست دادن ژن HIF-1 توانایی سلول‌های میلوئیدی را برای تجمع، مهاجرت و ترویج پاسخ‌های باکتری کشی(bactericidal) کاهش می‌دهد .این وابستگی سلول های **میلوئیدی** به HIF-1 ممکن ا ست به وابستگی آنها به تنفس بی هوازی(anaerobic) به عنوان وسیله ای برای تولید انرژی مرتبط باشد .سلول های **میلوئیدی** فاقد این ژن قادر به تولید موثر ATP ، مهاجرت موثر به بافت های آسیب دیده یا تخریب مهاجمان خا رجی نیستند .[22] علاوه بر این ، بیان HIF-1α در تما یز سلول های **میلوئیدی** به مونوسیت ها و ماکروفاژها نقش دارد .[23]

در مقا بل، HIF-1 می تواند برای جلوگیری ازآسیب با فتی یانسجی و قلبی نا شی از ایسکمی، که ممکن است منجر به انواع مشکلات قلبی طولانی مدت شود، عمل کند .بیان بیش از حد HIF-1 در چنین بافت هایی می تواند باعث رگزایی و درنتیجه افزایش اکسیژن رسانی در ناحیه شود .[24□25] این به عنوان پایه ای برای تلاش های فعلی برای یافتن درما ن های دارویی و سایر درما ن های غیر تهاجمی برای ایسکمی و بیما ری های مرتبط ا ست.

راه های فعال سازی وموقوف سازی

Activation and Suppression Pathways

نورموکسی باعث تخریب می شود .هیپوکسی اجازه فعال سازی را می دهد

Normoxia Causes Degradation; Hypoxia Allows Activation

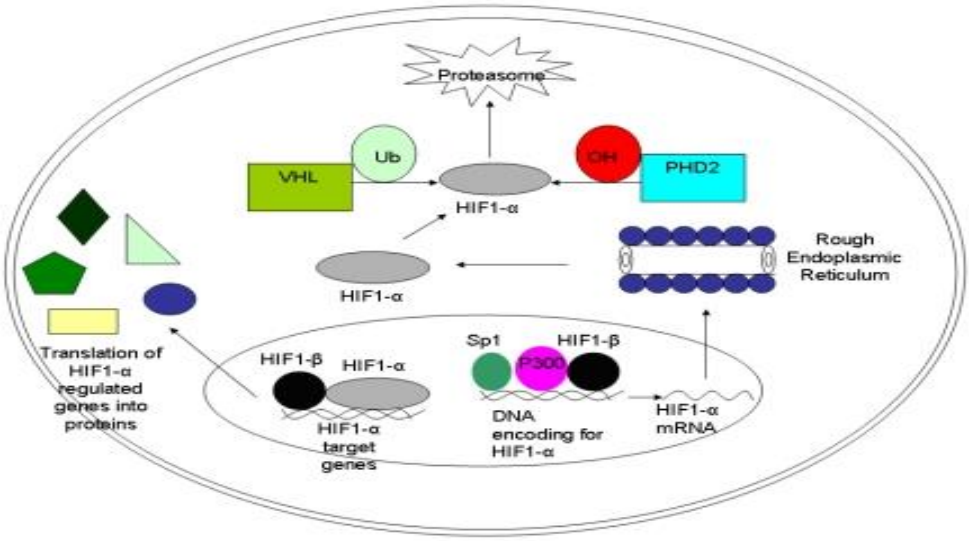
توضیح نورموکسیا: حالتی که در آن فشار جزئی اکسیژن در گاز دمیده شده با فشار هوا در سطح دریا برابر است] .نرمال + اکسیژن[

****

تحت شرایط نرموکسیک، HIF-1α توسط پروتئازوم ها تجزیه می شود .زیرواحد HIF-1α برای چنین تخریبی توسط **پرولین- هیدروکسیلاز**-2(PHD-2) و مجتمع های **لیگا ز فون- هیپل- لیندو** (VHL)-ubiquitin [یک اختلال ژنتیکی نادر با درگیری چند سیستمی است]مشخص شده است .بنا براین، HIF-1 درحضور اکسیژن کافی عمل نمی کند .[10□26] همچنین پروتئین مهارکننده فاکتور

HIF-1 (FIH)در غیرفعال سازی HIF-1 در شرایط عادی نقش دارد که HIF-1را هیدروکسیله می کند و از تعامل این زیر واحد با فعال کننده های p300 و CBP جلوگیری می کند بیان و تثبیت کمپلکس HIF-1 از طریق مهار با زخورد تنظیم می شود، زیرا خود PHD-2توسط HIF-1فعال می شود .[12].

با این حال، در شرایط هیپوکسیک، پروتئین HIF-1 پایدار و فعا ل است زیرا **هیدروکسیلازها، پروتئین‌های VHL** و **FIH** همگی با کمبود اکسیژن مهاریا قمع می شوند .بسپس HIF-1 می‌تواند با فعال‌کننده‌های مشترک خود تعامل داشته با شد و می‌تواند با زیرواحد β بیان‌شده خود **دیمر** شود پس از تثبیت، پروتئین HIF-1 می تواند به مناطق تنظیم کننده ژن های هدف خود متصل شود و بیا ن آنها را القا کند [27،10،7] [شکل 2].



سیر فاکتور **القای هیپوکسی .1- (HIF)** ژن HIF-1α با کمک پروتئین اختصاصی1 (Sp) ، P300 و HIF-1β در هسته رونویسی می شود . پس از ترجمه در سیتوپلاسم، پروتئین HIF-1α می تواند هیدروکسیله و **یوبی کوئینه** (یک پروتئین تنظیمی کوچک (8.6 کیلو دالتون) ا ست که در بیشتر بافت های موجودات یوکاریوتی یافت می شود.) شود، در این صورت توسط **پروتئازوم ها** (در شرایط عادی اکسیژن) تجزیه می شود .در شرایط هیپوکسی، می تواند دوباره وارد هسته شود و یک کمپلکس رونویسی با زیر واحد HIF-1β تشکیل دهد .اگر با موفقیت با زیرواحد دوم تثبیت شود، کمپلکس نهایی در نهایت برای تنظیم ژن‌های هد ف مانند فاکتور رشد اندوتلیا ل عروقی و کاتپسین D (پروتئینی است که در انسان توسط ژن CTSD کدگذاری می شود)عمل می‌کند. نقاط مداخله درمانی ممکن عبارتند از: هیدروکسیلاسیون که منجر به تخریب HIF-1α می‌شود ، اتصال HIF- 1α به coactivators آ ن، و مدولاسیون (تلفیق) فعالیت .HIF-1α علاوه بر این، رویکردهای ژن درمانی برای القای بیان بیش از حد HIF یا اختلال در مسیر HIF با **الیگونوکلئوتیدهای** آنتی سنس { رشته ضد حس : رشته ویا لایه ای از اسید نوکلئیک دو رشته‌ای که مکمل رشته حسی است .} استفاده شده است .اختصارات :PHD دامنه پرولین هیدروکسیلاز حاوی مولکول ها :Ub یوبیکوئیتین :VHL ; پروتئین فون هیپل-لیندو.

محرک های مستقل از اکسیژن

انواع محرک های HIF-1 مستقل از غلظت اکسیژن عمل می کنند. این محرک‌ها عمد تاً پروتئین‌ها یی هستند که HIF-1 را تفسیروتنظیم می‌کنند و به شدت در تضاد با محرک‌های هیپوکسیک این ژن هستند که بر روی زیرواحد α بیان‌شده از قبل عمل می‌کنند. پروتئین کیناز C (PKC) سرعت رونویسی HIF-1α و عملکرد آن را در ارتباط با مسیر **فسفا تید یل 3-کیناز** (PI3K) افزایش می‌دهد، که ترجمه HIF-1α را نیز افزایش می‌دهد .مسیر PKC بیان پروتئین ریبوزومی S6 را فعال می کند که به طور خاص رونوشت های mRNA مانند HIF-1α را تشخیص می دهد . از طریق فسفوریلاسیون پروتئین S6 در شرایط عادی، سرعت ترجمه mRNA HIF-1α را می توان تا حد زیادی افزایش داد و به طور موثر با اثرات تخریب پروتئازوم این زیر واحد و افزایش سطوح کمپلکس HIF-1 در سلول مقا بله کرد .مسیر PI3K به‌عنوان وسیله اولیه شنا سا یی شده ا ست که واسطه‌های مختلف ، مانند **لیپوپلی‌ساکاریدها**، بر فعال سازی HIF-1α در سلول‌های ماهیچه صا ف عروق و ماکروفاژها تأثیر می‌گذارند .[12□27] .

اهداف درمانی در مسیر :HIF-1 ایسکمی

Therapeutic Targets in the HIF-1 Pathway: Ischemia

بیان ویا تجلی بیش از حد

Overexpression

در مورد درمان های ایسکمی، افزایش HIF-1α ممکن است باعث تحریک رگ زایی و افزایش جریان خون شود .بسیاری از ژن‌های دخیل در رگ زایی، مانند VEGF ، ماتریکس متالوپروتئیناز 2 (MMP2)، کاتپسین D (CATHD) و کراتین(KRT) ، اهداف مجموعه رونویسی HIF-1 هستند . اعتقاد بر این ا ست که افزایش سطح HIF-1 منجر به افزایش متنا سب در این پروتئین ها می شود .[12□28]در چندین مطالعه اخیر، موش‌های تزریق شده با DNA HIF-1α فاقد ODDD ، افزایش خون رسانی به نواحی زخمی یا ایسکمیک را نشان دادند، که نشا ن می‌دهد افزایش سطح HIF-1α می‌تواند به تامین خون، اکسیژن و مواد مغذی به مناطق ایسکمی کانونی کمک کند [29] ، 30]

.معرفی یک هیبرید HIF-1α به طور اساسی پایدار به کاردیومیوسیت موش منجر به کاهش آسیب ایسکمیک شد. این هیبرید متشکل از حوزه های اتصا ل به DNA و دایمرسازی از HIF-1α و دامنه فعال سازی پروتئین HSV VP16 [31] بود .بیان بیش از حد HIF-1α در مدل های انفارکتوس میوکارد موش، اندازه انفارکتوس را کاهش می دهد و در نتیجه عملکرد قلب را حفظ می کند .[32] افزایش بیان HIF-1 ممکن است یک درمان دارویی موفق برای بیماران ایسکمیک باشد که نمی توان روی آنها جراحی انجام داد

تغییرات مستقیم HIF-1

فسفوریلاسیون مستقیم زیرواحد HIF-1α خود می تواند فعالیت HIF-1 را افزایش دهد، احتمالاً با مما نعت از تشخیص پروتئازوم .VHL/ اگرچه اطلاعات کمی در مورد فسفوریلاسیون HIF-1α

وجود دارد، **پروتئین کینازهای** فعال شده با **میتوژن p42/p44** این پروتئین را در شرایط آزمایشگاهی فسفریله می کنند .در داخل بدن، چنین فسفوریلاسیونی برای عملکرد HIF-1 ضروری است . فعال شدن مسیر p42/p44 منجر به افزایش سطح رونویسی HIF-1α می شود .این فسفوریلاسیون ممکن است یک مرحله بهینه در مسیر HIF-1 برای القای بیان بیش از حد باشد .[33]

هیدروکسیلازهای HIF-1 از چندین مولکول مرتبط، از جمله پروتئین های بازدارنده فاکتور HIF (FIH) و Prolyl Hydroxylase Domain (PHD) تشکیل شده اند .از آنجایی که VHL باعث تخریب پروتئازوم HIF-1α هیدروکسیله می شود، سطوح HIF-1α را می توان با خاموش کردن HIF-1alpha-prolyl-4 hydroxylase-2 (PHD2) افزایش داد . مهار PHD2 از طریق siRNAهمچنین منجر به کاهش اندازه انفارکتوس قلبی در موش می شود . این مسیرها ممکن است متمایل به رویکردهای دارویی [34] باشند.

مهارکننده های مولکول کوچک

چند ین مولکول کوچک، مانند **دی متیل اکسالیل گلیسین** { dimethyloxalylglycine, }، یک مهار کننده پرولیل هیدروکسیلاز، HIF-1 را فعال می کند .فعالیت هیدروکسیلاز را می توان با جهش در مناطق خاص یا با افزودن یون های کبالت به سلول، که احتمالاً برای مکان های اتصال آهن رقابت می کنند، نجات داد .[35] برخی از هیدروکسیلازها در **خانواده پرولیل**(prolyl family) می توانند به طور انتخابی توسط آدریا مایسین (adriamycin) در شرایط آزمایشگاهی مها ر شوند .[36] یون‌های کبالت (II) و نیکل (II) در سلول‌ها فعالیت HIF-1 را افزایش می‌دهند، احتمالاً به این دلیل که چنین یون‌هایی آهن را از مکان‌های فعال هیدروکسیلازهای 2 OG جابجا می‌کنند .

درمان با مولکول های کوچک ممکن است نه تنها درسرکوب HIF-1 ،بلکه در فعال سازی آن برای درمان بیماریهای ایسکمیک مفید باشد 7] هورمون‌هایی مانند آنژیوتانسین II (angiotensin = انژیوتانسین یک هورمون پپتیدی ا ست که باعث انقبا ض عروق یا اوعیه و افزایش فشار خون می شود.) و فاکتور رشد مشتق از پلاکت، مسیر HIF را با افزایش سویه یا سطح پروتئین HIF-1α از طریق تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) در سلول تحریک می‌کنند .اگرچه مکانیسم دقیق نامشخص است، به نظر می رسد کاملاً از مسیرهای هیپوکسی متما یز با شد ترومبین و سایر فاکتورهای رشد رگ زایی را از طریق مکانیسم های آگونیست پروتئین HIF-1α افزایش می دهند .[33 14] انسولین نیز با فعال کردن چندین پروتئین کیناز لازم برای بیان و عملکرد، HIF-1α را فعال می کند .[37] در مطالعه دیگری در مورد فعال سازی HIF-1 ، حذف هموزیگوت ژن p53 منجر به فعال شدن HIF-1 شد .[38] بنابراین ، p53، مسئول ترویج ubiquitination HIF-1α ، ممکن ا ست یکی دیگر از اهداف ممکن باشد.

ممکن است در نهایت از ژن درمانی برای افزایش سطح HIF-1 و تسکین عوارض ایسکمی استفاده شود .به عنوان مثال، تحویل یک شکل تثبیت شده و نوترکیب HIF-1α از طریق ویروس مرتبط با آدنو AAV) {ویروس‌های مرتبط با آدنو (AAV) ویروس‌های کوچکی هستند که انسان و برخی از گونه‌های پستانداران دیگر را آلوده می‌کنند .آنها متعلق به جنس Dependoparvovirus هستند که به نوبه خود به خانواده Parvoviridae تعلق دارند. آنها ویروس‌های کوچک (با قطر تقریبی 26 نانومتر) دارای نقص در همانندسازی و بدون پوشش هستند و دارای ژنوم خطی تک رشته‌ای DNA (ssDNA)تقریباً 4.8 کیلوباز (kb) هستند.[1] [2]] به منظور بیا ن بیش ازحد HIF-1 در عضله اسکلتی منجر به افزایش قابل توجهی تعداد مویرگی ها شد[39 38] . در حالی که رویکردهای ژن

درمانی با هدف فرآیند و اثرات آنژیوژنز به توسعه و مطالعه ادامه می دهند، سطوح بالاتری از موفقیت در کارآزمایی‌های بالینی در حال حاضر قبل از پیگیری برنامه‌های بالینی دنبال می‌شوند . یکی از برجسته ترین موانع با قی مانده در ژن درما نی، نحوه زایمان ا ست .[38] جستجو برای کارآمدترین بردار تحویل ادامه دارد .

اهداف درمانی در مسیر :HIF-1 سرطان

با درک واضح تر از مسیر HIF-1 ، تلاش ها برای د ستکاری این فرآیند پیچیده ژنتیکی به منظور افزایش یا کاهش در نها یت سطح HIF-1 سلولی انجام می شود .اگرچه فاکتور رونویسی انسانی هنوز به طور موفقیت آمیزی از طریق دستکاری خارجی کنترل نشده است، اما چنین هد فی همچنان جذاب است زیرا ممکن است به روش های درمانی غیرتهاجمی برای بیماری هایی مانند سرطان و ایسکمی منجر شود .نقاط بهینه در مسیر HIF-1 برای چنین مداخلات درما نی در حا ل حاضر تحت بررسی هستند .

ماهیت رشد سرطان و متاستاز مراحل متعددی را فراهم می کند که در آن مداخله درمانی امکان پذیر است .از آنجایی که HIF-1 تغییر سلول های تومور را به متابولیسم بی هوازی و فعا ل کردن VEGFو رگزایی را تنظیم می کند، کاهش کمپلکس HIF-1 ممکن است پیشرفت سرطان را سرکوب کند .از جمله روش‌هایی که برای کاهش HIF-1 در نظر گرفته می‌شود، فعا ل‌سا زی هیدروکسیلاز ها است که کمپلکس HIF-1 را برای تخریب نهایی هدف قرار می‌دهند. چنین هیدروکسیلاز هایی عضوی از ابرخانواده اکسیژناز وابسته به 2 (2OG) oxoglutarate-هستند و به یک یون آهن در محل فعال نیاز دارند .اگرچه مکانیسم دقیق ناشناخته باقی مانده است، تخریب HIF-1α با درمان سلول ها با آهن وآسکوربات افزایش می یابد، که به احتمال زیاد با فعال کردن هیدروکسیلاز ها، سطح پروتئین-HIF 1 و ژن های هدف HIF را کاهش می دهد .[40]

اهداف درمانی خاص: پروتئین ها

اتصال HIF-1α به فعال کننده های مشترک آن نیز هدفی برای مهار HIF-1 بوده است CAD . HIF-1 برای شروع رونویسی با ید به حوزه های همولوژی کالپونین 1 (CH1) از فعا ل کننده های CBPو پروتئین های p300 متصل شود .[41،42،43] هنگا می که **پلی پپتیدهای** HIF-1α-CAD اضافی به سلول‌ها ترانسفکت می‌شوند، بیان گزارشگران القایی هیپوکسی کاهش می‌یابد .[41،42] این پپتیدها با HIF-1α برای سا یت CPB رقا بت می‌کنند و تعا مل را مختل می‌کنند، که برای اثرات پایین‌دستی بسیار مهم است .

استفن و همکاران نشان داده اند که می توان از تعامل p300/CBP با HIF-1α از طریق تحریک پروتئین CITED4 جلوگیری کرد . CITED4 یک فاکتور رونویسی است که به دامنه CH1 فعال‌کننده‌های p300/CBP متصل می‌شود، بنابراین با فعال‌کننده‌های مشارکتی برای HIF-1α رقابت می‌کند .در این مطالعه، نشان داده شد که سطوح HIF-1α با تحریک بیان CITED4 کاهش می‌یابد و سلول‌های تومور قادر به کاهش سطوح CITED4 هستند که منجر به افزایش مقدار HIF-1α می‌شود .[33]

تغییر وضعیت اکسیداسیون-کاهش اسید آمینه خاص HIF-1α می تواند بیان HIF-1 را سرکوب کند. پلوروتین و PX-12 تیوردوکسین-1 را مهار می کنند، که باعث کاهش باقیمانده در C-TAD HIF-1α می شود و به نوبه خود باعث افزایش اثربخشی HIF-1 به عنوان یک فاکتور رونویسی می شود. چنین مهارکننده‌هایی به طور همزمان سطوح VEGF را در سلول کاهش می‌دهند و همچنین رگ زایی در تومورها را با مکانیسمی غیرمرتبط با مهار HIF-1 کاهش می‌دهند. [28] مکانیسم های اساسی این اثرات نامشخص است. [44]

اهداف درمانی خاص: مولکول های کوچک RNA

چندین مهارکننده مولکول کوچک فعالیت HIF-1 شناسایی شده اند و در حال حاضر در حال مطالعه هستند. توپوتکان ()، یک مهارکننده توپوایزومراز، تجمع سلولی HIF-1α را کاهش می دهد [31]. ممکن است محل ورود **ریبوزوم** را در مولکول mRNA HIF-1α تغییر دهد و از ترجمه جلوگیری کند. 103D5R [44□45] مولکول کوچک دیگری ا ست که اخیراً مشخص شده است که دارای خواص بازدارندگی HIF-1α است. مکانیسم‌های مولکولی و مسیرهای پشت سرکوب HIF-1α]توسط 103 D5R نیز ناشناخته هستند، اما ممکن ا ست عملکردی مشا به توپوتکان داشته باشد [42]. با این حال، تنها مطالعات آزمایشگاهی 103 D5R هنوز تکمیل شده ا ست .

مهار HIF-1-HIF-1α از طریق ژن درمانی با استفاده از siRNA و RNA آنتی سنس در انواع مختلف سلول مورد بررسی قرار گرفته است. جنسن و همکاران سلول های گلیوما را با HIF-1α siRNA ترانسفکت کرد که رشد سلولی را هم در داخل بدن و هم در شرایط آزمایشگاهی کاهش داد [46]. نتایج مشابهی توسط Sun و همکاران به دست آمد. تحویل پلاسمید آنتی سنس HIF-1α منجر به کاهش تراکم عروق کوچک در تومورهای EL-4 در موش شد. [47] **چانگ و همکاران** اخیراً نشا ن داده شده ا ست که ترانسفکشن سلول های BxPc-3 با آنتی سنس HIF-1α منجر به کاهش پیشرفت و متاستاز سرطا ن پانکراس می شود. [48] اگرچه چنین نتا یجی هنوز در انسان تکرار نشده است، اما پیامدهای مهمی برای آینده درمان سرطان دارد. در حالی که کمتر مورد مطا لعه قرار گرفته ا ست، پروتئین VHL ، که HIF-1α را برای تخریب مشخص می کند، یکی دیگر از اهداف بالقوه درمانی است. ژن سرکوبگر تومور VHL در بسیا ری از انواع کارسینوم ها غیرفعال می شود که باعث افزایش سطح HIF-1α می شود و امکان بقا در هیپوکسی را فراهم می کند. از آنجا یی که نواحی پروموتور در VHL که اکنون فاکتورهای رونویسی در آنها متصل می‌شوند ، شناسایی شده‌اند، ممکن ا ست روزی خاموش‌سازی شود. [49] .

تیجه گیری

همانطور که بیشتر در مورد عملکردها، ژن های هدف و مسیرهای فعال سازی HIF-1 آموخته می شود، می توان درمان های جدیدی برای بیماری هایی مانند سرطان و ایسکمی ایجاد کرد. با وجود موفقیت محدود در مدل‌های ایسکمیک موش و آزمایش‌های بالینی انسانی، پیشرفت‌های قابل توجهی در دستکاری بیان HIF-1 همچنان انجام می‌شود. [39] چنین نتایجی بر نیا ز به هد ف قرار دادن مستقیم مسیر HIF-1 ، برخلاف اثرات صرفاً آن، برای توسعه واقعی درمان‌های دارویی کارآمد تأکید می‌کند . از این نظر، پیشرفت‌ها در ژن درمانی ممکن است توانایی بیشتری برای تأثیر مستقیم بر سطوح HIF-1 درون سلولی ایجاد کند .

در جستجوی یا فتن یک درمان غیر تهاجمی برای ایسکمی ، به نظر می رسد مهار هیدروکسیلازهای OG 2 از طریق درمان با مولکول های کوچک امیدوارکننده ترین راه برای

تحریک فعالیت HIF-1 است، با این فرض که سرکوب انتخا بی چنین هیدروکسیلاز ها در نها یت می تواند به دست آید .مهار انتخابی کلاژن پرولیل هیدروکسیلاز [7،12] و در آزمایشات بالینی یک آنزیم مرتبط با OG2، سیکلواکسیژناز II ، موفقیت آمیز بوده است .[50] سرکوب HIF-1 در درما ن سرطان نیز یک تمرکز است، زیرا نقش مهم این مجموعه رونویسی در پیشرفت تومور اکنون شناخته شده ا ست .[15 16 19]

کل طیف عملکرد HIF-1 هنوز درک نشده ا ست بر این ا ساس، تنظیم فعا ل سا زی فاکتور رونویسی در انسا ن هنوز به د ست نیامده است .اخیراً توضیح داده شده ا ست که هیدروکسیلاز های مختلف HIF-1α بر سطوح این فاکتور رونویسی متفاوت تأثیر می گذارد و آن را تنظیم می کند . چیز های زیادی برای یادگیری در مورد گزینش پذیری و خواص عوامل مؤثر بر مسیر HIF-1 با قی مانده است .[51] اگرچه تلاش های فعلی برای دستکاری مسیر HIF-1 عمدتاً بر نیاز به درمان سرطان و ایسکمی متمرکز شده است، پیشنهاد شده است که HIF-1α ممکن است در شروع فیبروز ریوی نقش داشته باشد .[52] از آنجایی که مکانیسم های مولکولی منجر به شروع این بیماری نا شناخته با قی می‌مانند، غیرفعال شدن HIF-1α در سلول های تنفسی ممکن است یک خط تحقیق پربار باشد یا وجود چنین مناطق خاکستری در دانش HIF-1 ، کنترل این فاکتور رونویسی در واقع یک هد ف با اولویت بالا باقی می ماند .تعدیل مسیر HIF-1 وعده می دهد که اثرات قابل توجهی بر سرطان و درمان های قلبی دارد و به طور بالقوه بر زندگی میلیون ها نفری که به چنین بیماری هایی مبتلا هستند تأثیر می گذارد .

Acknowledgments

Dr. Jovin's work was supported by NIH grant 5F32HL076016.

Go to:

Abbreviations

HIF-1	Hypoxia-Inducible Factor
PAS	Per-ARNT-Sim
ODD	oxygen-dependent degradation
PHD-2	proline-hydroxylase-2
TAD	transactivation domains
CBP	CREB binding protein
C-TAD	carboxy-terminal transactivation domain
ARNT	aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator
VEGF	vascular endothelial growth factor
FIH	factor Inhibiting HIF-1
VHL	von-Hippel-Lindau
PKC	protein kinase C
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase
MMP2	matrix metalloproteinase 2
CATHD	cathepsin D

KRT	keratin
AAV	adeno-associated virus
2OG	2-oxoglutarate; CH1
CH1	calponin homology 1

Go to:

References

1. Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. J Appl Physiol. 2000;88:1474–1480. [PubMed] [Google Scholar]
2. Genbacev O, Zhou Y, Ludlow JW, Fisher SJ. Regulation of human placental development by oxygen tension. Science. 1997;277:1669–1672. [PubMed] [Google Scholar]
3. Chen EY, Fujinaga M, Giaccia AJ. Hypoxic microenvironment within an embryo induces apoptosis and is essential for proper morphological development. Teratology. 1999;60:215–225. [PubMed] [Google Scholar]
4. Iver NV, Kotch LE, Agani F, et al. Cellular and developmental control of O2 homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 alpha. Genes Dev. 1998;12:149–162. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. Carmeliet P, Dor Y, Herbert J, et al. Role of HIF-1α in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumor angiogenesis. Nature. 1998;394:485–490. [PubMed] [Google Scholar]
6. Laderoute KR, Amin K, Calaoagan JM, et al. 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK) is induced by low-oxygen and glucose deprivation conditions found in solid-tumor microenvironments. Mol Cell Biol. 2006;26:5336–5347. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
7. Wang GL, Jiang B, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O2 tension. Proc Natl Acad Sci USA. 1995;92:5510–5514. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. Yang J, Zhang L, Erbel PJ, Gardner KH, Ding K, Garcia JA, Bruick RK. Functions of the Per/ARNT/Sim domains of the hypoxia-inducible factor. J Biol Chem. 2005;280:36047–36054. [PubMed] [Google Scholar]
9. Chapman-Smith A, Lutwyche JK, Whitelaw ML. Contribution of the Per/Arnt/Sim (PAS) domains to DNA binding by the basic helix-loop-helix PAS transcriptional regulators. J Biol Chem. 2004;279:5353–5362. [PubMed] [Google Scholar]
10. Huang LE, Gu J, Schau M, Bunn HF. Regulation of hypoxia-inducible factor 1α is mediated by an O2-dependant degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:7987–7992. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
11. Lando D, Peet DJ, Whelan DA, Gorman JJ, Whitelaw ML. Asparagine hydroxylation of the HIF transactivation domain a hypoxic switch. Science. 2002;295:858–861. [PubMed] [Google Scholar]
12. Dery MA, Michaud MD, Richard DE. Hypoxia-inducible factor 1: regulation by hypoxic and non-hypoxic activators. Int J Biochem Cell Bio. 2004;37:535–540. [PubMed] [Google Scholar]
13. Donghoon Y, Pastore YD, Vladimir D, et al. HIF-1α-deficiency results in dysregulated EPO signaling and iron homeostasis in mouse development. JBC Papers in Press. 2006 [Google Scholar]

14. Richard DE, Berra E, Pouyssegur J. Nonhypoxic pathway mediates the induction of hypoxia-inducible factor 1α in vascular smooth muscle cells. J Biol Chem. 2000;275:26765–26771. [PubMed] [Google Scholar]
15. Hewitson KS, Schofield CJ. The HIF pathway as a therapeutic target. Drug Discov Today. 2004;9:704–711. [PubMed] [Google Scholar]
16. Vaupel P. The Role of Hypoxia-Induced Factors in Tumor Progression. Oncologist. 2004;9:10–17. [PubMed] [Google Scholar]
17. Papandreou I, Cairns RA, Fontana L, Lim AL, Denko NC. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. Cell Metab. 2006;3:150–151. [PubMed] [Google Scholar]
18. Shi YH, Fang WG. Hypoxia-inducible factor-1 in tumour angiogenesis. World J Gastroenterol. 2004;10:1082–1087. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
19. Zagzag D, Zhong H, Scalzitti JM, Laughner E, Simons JW, Semenza GL. Expression of hypoxia-inducible factor 1α in brain tumors: association with angiogenesis, invasion, and progression. Cancer. 2000;88:2606–2618. [PubMed] [Google Scholar]
20. Zhang H, Gao P, Fukuda R, et al. HIF-1 inhibits mitochondrial biogenesis and cellular respiration in VHL-deficient renal cell carcinoma by repression of C-MYC activity. Cancer Cell. 2007;11:407–420. [PubMed] [Google Scholar]
21. Krick S, Eul BG, Hanze J, Savai R, Grimminger F, Seeger W, Rose F. Role of hypoxia-inducible factor-1α in hypoxia induced apoptosis of primary alveolar epithelial type II cells. Am J Resp Cell Molec Bio. 2005;32:395–403. [PubMed] [Google Scholar]
22. Cramer T, Yamanishi Y, Clausen BE, et al. HIF-1α is essential for myeloid cell-mediated inflammation. Cell. 2003;112:645–657. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
23. Oda T, Hirota K, Nishi K, et al. Activation of hypoxia-inducible factor 1 during macrophage differentiation. Physiol Cell Physiol. 2006;291:C104–C113. [PubMed] [Google Scholar]
24. Ho TK, Rajkumar V, Ponticos M, et al. Increased endogenous angiogenic response and hypoxia-inducible factor-1α in human critical limb ischemia. J Vasc Surg. 2006;43:125–133. [PubMed] [Google Scholar]
25. Rebar EJ. Development of pro-angiogenic engineered transcription factors for the treatment of cardiovascular disease. Expert Opin Investig Drugs. 2004;13:829–839. [PubMed] [Google Scholar]
26. Mole DR, Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ. Regulation of HIF by the von Hippel-Lindau tumour suppressor: implications for cellular oxygen sensing. IUBMB Life. 2001;52:43–47. [PubMed] [Google Scholar]
27. Page EL, Robitaille GA, Pouyssegur J, Richard DE. Induction of hypoxia-inducible factor-1alpha by transcriptional and translational mechanisms. J Biol Chem. 2002;277:48403–48409. [PubMed] [Google Scholar]
28. Lakhani NJ, Sarkar MA, Venitz J, Figg WD. 2-Methoxyestradiol, a promising cancer reagent. Pharmacotherapy. 2003;23:165–172. [PubMed] [Google Scholar]
29. Vincent KA, Shyu KG, Luo Y, et al. Angiogenesis is induced in a rabbit model of hindlimb ischemia by naked DNA encoding an HIF-1α/VP16 Hybrid Transcription Factor. Circulation. 2000;102:2255–2261. [PubMed] [Google Scholar]
30. Trentin D, Hall H, Wechsler S, Hubbell JA. Peptide-matrix-mediated gene transfer of an oxygen-insensitive hypoxia-inducible factor-1 alpha variant for local induction of angiogenesis. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103:2506–2511. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
31. Date T, Mochizuki S, Belanger AJ, et al. Expression of constitutively stable hybrid hypoxia-inducible factor-1α protects cultured rat cardiomyocytes against simulated

ischemia-reperfusion injury. Am J Physiol. 2005;288:C314–C320. [PubMed] [Google Scholar]
32. Kido M, Du L, Sullivan CC, et al. Hypoxia-inducible factor 1-alpha reduces infarction and attenuates progression of cardiac dysfunction after myocardial infarction in the mouse. J Am Coll Cardiol. 2006;46:2116–2124. [PubMed] [Google Scholar]
33. Fox SB, Braganca J, Turley H, et al. CITED4 inhibits hypoxia-activated transcription in Cancer Cells, and its cytoplasmic location in breast cancer is associated with elevated expression of tumor cell hypoxia-inducible factor 1α Cancer Res. 2004;64:6075–6081. [PubMed] [Google Scholar]
34. Natarajan R, Salloum FN, Fisher BJ, Kukreja RC, Fowler AA. Hypoxia inducible factor-1 activation by prolyl 4-hydroxylase-2 gene silencing attenuates myocardial ischemia reperfusion injury. Circ Res. 2006;98:133–140. [PubMed] [Google Scholar]
35. Epstein AC, Gleadle JM, McNeill LA, et al. C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. Cell. 2001;107:43–54. [PubMed] [Google Scholar]
36. Ivan M, Haberberger T, Gervasi DC, et al. Biochemical purification and pharmacological inhibition of a mammalian prolyl hydroxylase acting on hypoxia-inducible factor. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99:13459–13464. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
37. Doronzo G, Russo I, Mattiello L, Rignati C, Anfossi G, Trovati M. Insulin activates hypoxia-inducible factor-1α in human and rat vascular smooth muscle cells via phosphatidylinositol-3 kinase and mitogen-activated protein kinase pathways: impairment in insulin resistance owing to defects in insulin signaling. Diabetologia. 2006;9:1049–1063. [PubMed] [Google Scholar]
38. Pajusola K, Kunnapuu J, Vuorikoski S, et al. Stabilized HIF-1α is superior to VEGF for angiogenesis in skeletal muscle via adeno-associated virus gene transfer. FASEB J. 2005;19:1365–1367. [PubMed] [Google Scholar]
39. Tsurumi Y, Takeshita S, Chen D, et al. Direct intramuscular gene transfer of naked DNA encoding vascular endothelial growth factor augments collateral development and tissue perfusion. Circulation. 1996;94:3281–3290. [PubMed] [Google Scholar]
40. Knowles HJ, Raval RR, Harris AL, Ratcliffe PJ. Effect of ascorbate on the activity of hypoxia-inducible factor in cancer cells. Cancer Res. 2003;63:1764–1768. [PubMed] [Google Scholar]
41. Kung AL, Wang S, Klco JM, Kaelin WG, Livingston DM. Suppression of tumor growth through disruption of hypoxia-inducible transcription. Nat Med. 2000;6:1335–1340. [PubMed] [Google Scholar]
42. Tan C, Noronha RG, Roecker AJ, et al. Identification of a novel small-molecule inhibitor of the hypoxia-inducible factor 1 pathway. Cancer Res. 2005;65:605–612. [PubMed] [Google Scholar]
43. Kasper LH, Boussouar F, Boyd K, Xu W, Biesen M, Rehg J, Baudino TA, Cleveland JL, Brindle PK. Two transactivation mechanisms cooperate for the bulk of HIF-1-responsive gene expression. Embo J. 2005;24:3846–3858. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
44. Belozerov VE, Van Meir EG. Hypoxia inducible factor-1: a novel target for cancer therapy. Anti-Cancer Drugs. 2005;16:901–909. [PubMed] [Google Scholar]
45. Rapisarda A, Uranchimeg B, Sordet O, Pommier Y, Shoemaker RH, Melillo G. Topoisomerase I-mediated inhibition of hypoxia-inducible factor 1: mechanism and therapeutic implications. Cancer Res. 2004;64:1475–1482. [PubMed] [Google Scholar]
46. Jensen RL, Ragel BT, Whang K, Gillespie D. Inhibition of hypoxia inducible factor-1alpha (HIF-1alpha) decreases vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion

and tumor growth in malignant gliomas. J Neurooncol. 2006;78:233–247. [PubMed] [Google Scholar]
47. Sun X, Kanwar JR, Leung E, Lehnert K, Wang D, Krissansen GW. Gene transfer of antisense hypoxia inducible factor-1 alpha enhances the therapeutic efficacy of cancer immunotherapy. Gene Ther. 2001;8:638–645. [PubMed] [Google Scholar]
48. Chang Q, Qin JR, Huang T, Gao J, Feng Y. Effect of antisense hypoxia-inducible factor 1alpha on progression, metastasis, and chemosensitivity of pancreatic cancer. Pancreas. 2006;32:297–305. [PubMed] [Google Scholar]
49. Zatyka M, Morrissey C, Kuzmin I, Lerman MI, Latif F, Richards FM, Maher ER. Genetic and functional analysis of the von Hippel-Lindau (VHL) tumour suppressor gene promoter. J Med Genet. 2002;39:463–472. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
50. Govindan R, McLeod H, Mantravadi P, et al. Cisplatin, fluorouracil, celecoxib, and RT in resectable esophageal cancer: preliminary results. Oncology. 2004;18:18–21. [PubMed] [Google Scholar]
51. Appelhoff RJ, Tian YM, Raval RR, et al. Differential function of the prolyl hydroxylases PHD1, PHD2, and PHD3 in the regulation of hypoxia-inducible factor. J Biol Chem. 2004;279:38458–38465. [PubMed] [Google Scholar]
52. Andrew AS, Klei LR, Barchowsky A. Nickel requires hypoxia-inducible factor-1α, not redox signaling, to induce plasminogen activator inhibitor-1. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2001;281:L607–L615. [PubMed] [Google

با تقدیم احترام پایان فصل سوم----------

مورخ 2023-03-07

فصل چهارم به دوام