

رویش خوارزمی

دانشگاه خوارزمی
معاونت فرهنگی اجتماعی

فصلنامه علمی –تخصصی
انجمن های علمی دانشکده علوم زیستی
سال سوم، شماره نهم، بهار ۱۳۹۵

آنچه در این شماره می خوانید:

پیشکسوتان علوم زیستی ایران (دکتر جمشید درویش)
فرصت ها و چالش های توالی یابی نسل بعدی
جهاد وحش ایران (سگ ایرانی)
آیا مقاله با ارزش، با ارزش است؟
مهندسی بافت و انواع داربست
نگاهی به مواد مخدر (شیشه)
روش های سنجش آپوپتوز
مروری بر سرطان

جمشید درویش در سال ۱۳۳۰ در شهرستان بیرجند متولد شد. در سال ۱۳۴۹ در رشته زیست شناسی دانشگاه تبریز شروع به تحصیل کرد و در سال ۱۳۵۳ به عنوان فرهیخته ممتاز و با استفاده از بورس دولت فرانسه عازم آن کشور شد و دکتری بیوسیستماتیک و تکامل جانوران را در دانشگاه مونپلیه و زیر نظر پرفسور تالر سپری نمود و در سال ۱۳۵۷ به وطن بازگشت.



















فصلنامه علمی تخصصی
انجمن های علمی دانشکده علوم زیستی
سال سوم، شماره نهم، بهار ۱۳۹۵

تحقیقات در زمینه آرایه شناسی جوندگان ایران، اختراع سامانه نیمه اتوماتیک تشخیص مشخصات کاریوتاپی کروموزم های جانوری، شمع پویا و دستگاه مطالعه کلنی، عضویت دایمی در انجمن پستاندارشناسان آمریکا، انجمن سیستماتیک دانان فرانسه، عقد قرار داد همکاری متقابل بین دانشگاه فردوسی مشهد و موزه تاریخ طبیعی پاریس، دانشگاه گنت بلژیک، دانشگاه سنت پترزبورگ روسیه و مونپلیه فرانسه از جمله فعالیت های استاد درویش می باشد.

















فصلنامه علمی تخصصی
انجمن های علمی دانشکده علوم زیستی
سال سوم، شماره نهم، بهار ۱۳۹۵

بزرگداشت روز معلم با حضور دکتر محمد رضا عارف در دانشگاه خوارزمی









بزرگداشت روز معلم در دانشکده علوم زیستی







ارتقای مقام علمی سرکار خانم دکتر فرزانه نجفی و سرکار خانم دکتر اعظم سلیمی را به مرتبه دانشیاری تبریک عرض کرده و برای ایشان آرزوی سلامتی و توفیق روزافزون داریم.





فصلنامه علمی تخصصی
انجمن های علمی دانشکده علوم زیستی
سال سوم، شماره نهم، بهار ۱۳۹۵



فصلنامه علمی تخصصی رویش خـــوارزمی
انجمن های علمی دانشکده علوم زیستی
سال سوم، شماره نهم، بهار ۱۳۹۵

صاحب امتیاز: دانشگاه خوارزمی
مدیر مسئول: دکتر محمّد نبیونی
سردبیر: لطیفه کریم زاده باردیی

هیأت تحریریه این شماره به ترتیب حروف الفبا:
امیر باقری، محبوبه باهری، حامد حسین زاده، رویا رحمانی، پوریا رستم پور، ســـیده فاطمه رضوی پور، سعیده شیرافکن، راضیه کشاورزی، پریسا منوچهریان، سارا میرسپاسی، مریم هزاوه ای.

ویراستاران علمی: دکتر هانیه جلالی، دکتر الهام حویزی، دکتر محمد طهملسب

هیأت اجرایی به ترتیب حروف الفبا:
احسان امیدوار، نیوشا بابلی، فاطمه دنیادیده، رویا رحمانی، مسعود سلطانی حلوایی، محمد رضا سیدعلی، رضا فکری، زهره قمبری، شیما محمدی، روشنک زرین قلمی، البرز منتظمی.

صفحه آرا: زهره قمبری، رویا رحمانی، فاطمه دنیادیده

*رویش خوارزمی پذیرای مقالات علمی شما در زمینه علوم زیستی می باشد.
*مسئولیت صدق و اعتبار مطالب بر عهده ی نویسندگان مقالات می باشد.
*مجله در قبول، رد یا ویرایش مقاله ها آزاد است.
*اســـتفاده از مقاله های منتشر شده در این مجله با ذکر نام و شماره انتشار مجله، بلامانع است.
*مقاله ها به صورت علمی و منسجم تهیه گردد و از طریق ارجاع دهی کامل، حقوق سایر اشخاص در مقاله رعایت شود.
*از ابراز موضوعات حســـاس و غیراخلاقی، سلیقه ای و شخصی، نژادی و مذهبی و اطلاعات جعلی و نادرست خودداری شود.

Rouyesh Journal of Kharazmi
Faculty of Biological Sciences
Kharazmi University
Lac.khu.ac.ir
rouyeshjournal@gmail.com

بسم الله الرحمن الرحیم

فهرست مطالب

پیشکسوتان علوم زیستی ایران (دکتر جمشید درویش) ۷
مروری بر ســـرطان ، عوامل ایجاد کننده آن و... ..... ۱۵
آیا مقاله با ارزش، با ارزش است؟ ۳۱
حیات وحش ایران (سگ ایرانی) ۳۳
روش های سنجش آپوپتوز ۴۵
فرصت ها و چالش های توالی یابی نسل بعدی ۶۱
مهندسی بافت و انواع داربست ۷۰
نگاهی به مواد مخدر (شیشه) ۷۹
کارگاه بین المللی دریاچه ارومیه ۸۹
برگزاری کارگاه های آموزشی (کرج) ۹۰
بزرگداشت روز معلم ۹۶
مراسم ترحیم دکتر مه لقا قربانلی ۹۹
راهنمای نویسندگان ۱۰۱

آدرس:
تهران، خیابان شـــهید مفتح نرســـیده به خیابان انقلاب، شـــماره ۴۳، دانشـــگاه خوارزمی، دانشکده علوم زیستی، دفتر انجمن های علمی دانشجویی، کدپستی: ۱۵۷۱۹-۱۴۹۱۱
تلفن: ۰۲۱- ۸۸۳۲۹۲۲۰
کرج، خیابان شـــهید بهشتی، میدان دانشگاه، دانشگاه خوارزمی، دانشـــکده علوم زیســـتی، دفتر انجمن های علمی دانشـــجویی، کدپستی: ۳۱۹۷۹-۳۷۵۵۱
تلفن: ۰۲۶- ۳۴۵۷۹۶۰۰ داخلی ۲۶۳۵
rouyeshjournal@gmail.com
Lac.khu.ac.ir

سخن سر دبیر

و شاید فرارسیدن بهار و تجدید حیات بهترین بهانه است تا بار دیگر به زیست شناسی رجوع کنیم و ریشه های تاریخی این پدیده طبیعی را که در هر لحظه هزاران بار در بدن یک موجود زنده رخ می دهد بشناسیم. شیرینی و متحیرالعقول بودن بهار را زیست شناسان بیش از همه چشیده اند و در این باب رویش خوارزمی در هر گام همت ورزیده تا پدیده های زیستی متداول را مبرهن سازد؛ امری که معلمان در ابعاد مختلف تلاش در توسعه فهم آن به دانش آموزان و دانشجویان داشته اند. پذیرش این مسئولیت معلم را در تعامل با جان آدمیان قرار می دهد. در این راه، انسان های بزرگی قدم گذاشته اند که تأثیراتشان از یک نسل فراتر رفته و به هویت تاریخی یک ملت پیوند خورده است. از جمله ی این بزرگان امام خمینی (ره) و استاد شهید مطهری هستند که توانستند رسالت معلمی را با پیوند دادن علم و تقوا (ایمان) به اوج برسانند. بدین سبب عروج ملکوتی این دو استاد بزرگ جهاد و مقاومت و همچنین درگذشت دکتر مه لقا قربانلی، استاد فرزانه علوم گیاهی دانشگاه خوارزمی وپیشکسوت علوم زیستی ایران را در بهار طبیعت تسلیت عرض می کنیم.

استادان در به کارگیری روش فعال در حرکت های آزاد و خود جوش جوانان و تعمیق بینش و رشد علمی و اجتماعی آنان نقش مهمی دارند. تنها کار معلم، بازپس گیری انباشته های ذهنی و تقویت حافظه جوانان در چهارچوب فرمول های از پیش تنظیم شده نیست، بلکه آنان فراگیران را در قالب مشارکت های گروهی و با احترام متقابل در زمینه های علمی و فرهنگی به تعامل، بحث و مناظره وا می دارند، به طوری که شرایط را برای گسترش ابتکارات و خلاقیت های جوانان مهیا می سازند. آنان راهنما و هدایتگر جریان های فکری و حرکت های نوین از طریق فراهم آوردن موقعیتهای مناسب برای جوانان می باشند. چراکه تعلیم و تربیت به منزله سرمایه گذاری مادی و معنوی در جهت افزایش توانمندی های بنیادین و توسعه فرهنگ تحول و پویایی کشور است.

برای دست یابی به ابعاد عملی نقشه جامع علمی کشور توجه به انبوه نیروی انسانی کشور و رهنمود این نیرو به سمت علم نافع ضروری است. به فرموده مقام معظم رهبری، علم نافع علمی است که برای حال و آینده کشور لازم و نافع است و از این رو باید نیازسنجی بومی و آمایش سرزمینی انجام گیرد و بر مأموریّت‌محور کردن دانشگاه‌ها تایید گردد. از این بیانات به خوبی درک می شود که هر دانشگاه با توجه به محل قرارگیری و جذب دانشجویان ناحیه، دارای طیف مشخصی از مسئولیت هاست. دانشگاه خوارزمی که اولین موسسه آموزش عالی کشور است، در دو استان حائز اهمیت، تهران به عنوان پایتخت و هسته مرکزی نیروهای انسانی و البرز به عنوان مهم ترین قطب علمی و فناوری کشور، قرار دارد و از این رو عهده دار مسئولیتی مضاعف نسبت به سایر دانشگاه ها می باشد. عنایت ویژه ی ریاست محترم دانشگاه، جناب آقای دکتر سبحان الهی بر توسعه مراکز تحقیقاتی، آزمایشگاه ها و مراکز رشد واحدهای فناوری در دانشگاه خوارزمی گویای اهتمام این دانشگاه در جهت رسیدن به اهداف مطروحه در اسناد بالادستی نظام آموزش عالی بویژه در خصوص تعالی دانشگاه ها و رشد و درخشش ملی و بین المللی است.

امید است در پرتو این حمایت، دانشجویان با طرح مطالبات علمی خود و تلاش برای رسیدن به اهداف نوین پژوهشی و فناوری، بتوانند گام های موثری را در جهت ارتقای علمی کشور عزیزمان ایران بردارند.

لطیفه کریم زاده باردیی

پیشکسوتان علوم زیستی ایران
(دکتر جمشید درویش)

سارا میرسپاسی (کارشناس ارشد سلولی تکوینی جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی)
رویا رحمانی (کارشناس ارشد علوم سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی)



زندگی نامه

جمشید درویش در بهمن ماه سال ۱۳۳۰ درشهرستان بیرجند متولد و در فاصله سنی ۴ تا ۷ سالگی به مکتب رفت و پس از آن در سن ۷ سالگی وارد مدرسه شوکتی بیرجند شد. این مدرسه همزمان با دارالفنون توسط شوکت الملک علم ساخته شد. مدرسه شوکتی مدرسه ای بسیار بزرگ و زیبا بود و خاطرات آن دوران پر هیاهو هنوز در ایشان زنده است.

وی پس از اتمام دوره دبستان وارد دبیرستان شوکتی بیرجند شد و در رشته علوم طبیعی ادامه تحصیل داد و به علوم طبیعی بسیار علاقمند گشت. در دوران دبیرستان از کتاب های دست دوم مغازه پدر و کتابخانه فرهنگ بیرجند در مورد موضوعات درسی استفاده می کرد و تابستان ها ریاضی و جبر مثلثات را توسط معلمانی که پدرشان به خدمت گرفته بود، فرا می گرفت. در تابستان ۱۳۴۹ برای شرکت در کنکور سراسری به همراه خانواده عازم مشهد شد. با توجه به علاقه ای که به علوم طبیعی داشت، به توصیه آقای خیابانی (دبیر فیزیک دبیرستان های بیرجند) زیست شناسی تبریز اولین انتخاب ایشان بود. در کنکور رشته زیست شناسی دانشگاه تبریز جزء سه نفر اول آن رشته شد. اساتید گروه زیست شناسی اکثراً تحصیلکرده ی فرانسه بودند و تدریس دارای کیفیتی بسیار بالا بود. در دوره کارشناسی به اصول رده بندی جانوران و تکامل بسیار علاقمند و از همان موقع میل به ادامه تحصیل در این رشته در ایشان ایجاد گشت. وی در سال ۱۳۵۳ به عنوان فرهیخته ممتاز و با کمک جناب آقای دکتر خطیب شهیدی (استاد درس ژنتیک ایشان) با استفاده از بورس دولت فرانسه عازم آن کشور شد. دوره دکتری بیوسیستماتیک و تکامل جانوران را در دانشگاه مونپلیه و زیر نظر پرفسور تالر سپری نمود. برای گذراندن پروژه دکتری با عنوان "بیوسیستماتیک جوندگان با تاکید برموش خانگی و موش کشتزار" حیوانخانه دانشگاه علوم و فنون مونپلیه را پایه گذاری نمود و دو گونه موش را که به صورت همجا در شمال آفریقا و جنوب غرب اروپا می زیست، با استفاده از مطالعات بیو سیستما تیک شناسایی کرد. برای اجرای رساله خود در دوران تحصیل در فرانسه هر سال



تابستان ها برای دیدار خانواده به بیرجند رفته و در کنار آن نمونه گیری از جوندگان را انجام می داد. نمونه های دشت قزوین را به صورت زنده بوسیله قطار به مونپلیه فرانسه برد. مطالعات مولکولی وی نشان داد گونه موش مقدونیه *Mus macedonicus* در روستاهای اطراف قزوین وجود دارد و به این صورت مشخص شد که انتشار این گونه از جنوب غرب دریای سیاه تا جنوب غرب دریای خزر پراکنده است. نهایتاً در خرداد ماه سال ۱۳۵۷ از رساله خود دفاع نموده و با اخذ درجه دکتری به منظور خدمت به وطن بلافاصله به ایران بازگشت.

دکتر درویش در بهمن ماه سال ۱۳۵۷ در دانشگاه تبریز شروع به کار کرد و تدریس دروس زیست شناسی عمومی، اصول رده بندی جانوران، تشریح مقایسه ای مهره داران را بر عهده گرفت. در سال ۱۳۵۹ همزمان با انقلاب فرهنگی از سوی همکاران گروه زیست شناسی دانشگاه تبریز به عنوان مسئول هسته زیست شناسی انتخاب شده و به طور مرتب در جلسات کمیته تألیف ترجمه و تصحیح کمیته زیست شناسی ستاد انقلاب فرهنگی در خیابان فلسطین تهران شرکت می نمود. در این جلسات دوره کارشناسی ارشد بیوسیستماتیک جانوری برای نخستین بار توسط دکتر درویش پیشنهاد شد که مورد تایید اعضای شورا قرار گرفت. در آن زمان فقط گرایش جانور شناسی مطرح بود و هنوز گرایش بیوسیستماتیک جانوری با دیدگاه جمعیتی – فرگشتی به جامعه دانشگاهی ایران معرفی نشده بود. این اقدام افق های تازه ای را به روی محققان زیستی ایران گشود.

دکتر درویش در سال ۱۳۶۳ عضو هیئت علمی و مدیر گروه زیست شناسی دانشگاه تبریز شد و همزمان تدریس دروس اصول رده بندی و تکامل را در دانشگاه های تهران و مشهد به عهده گرفت و در کنار آن مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه تبریز را برای ایجاد زیر بنای تحقیق در مورد جانوران پایه گذاری نمود. وی در این برهه زمانی انواع تله و قفس نمونه برداری را طراحی می نمود که توسط کارگاه فنی دانشکده مهندسی دانشگاه تبریز ساخته می شد. ایشان در بخش طب تجربی بیمارستان قلب دانشگاه تبریز که توسط استاد فرهیخته آقای دکتر عباسقلی دانشور طراحی شده بود نخستین حیوانخانه دانشگاه تبریز با همکاری آقای دکتر صادقی ریاست وقت دانشگاه تبریز که از علاقمندان به تحقیق در این زمینه بودند تجهیز و نمونه های جانوری این مرکز را از موسسه سرم سازی رازی کرج تامین نمود. در سال ۱۳۶۳ مسئولیت مجتمع آموزش عالی بیرجند (دانشگاه فعلی بیرجند) به دکتر درویش محول شد. ایشان برای خدمت به منطقه محروم بیرجند عزیمت کرد. با یک وانت وسایل و کتاب از دانشگاه تبریز به بیرجند رفت. مجتمع آموزش عالی بیرجند محل سابق دبیرستان شوکتی بود که در آن درس خوانده بود. مجتمع بسیار نیازمند به تحول و تقویت بود. نخستین نکته ای که برای ایشان جالب بود استفاده از استنسیل برای تکثیر درسنامه ها بود که بعداً دستگاه های زیراکس جایزین آن شد. با توجه به وفور ذخایر معدنی در خراسان جنوبی برای تأسیس رشته زمین شناسی برنامه ریزی شد و با دعوت از استاتید پیش کسوت رشته زمین شناسی این رشته مورد تایید شورای گسترش قرار گرفت و تأسیس شد. با توجه به گستردگی خراسان جنوبی و وجود بیماری های بومی و کمبود پزشک برنامه ریزی شد و با دعوت از جناب آقای دکتر صادقی شجاع معاون آموزشی وقت وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی و همکاری دانشکده پزشکی مشهد و



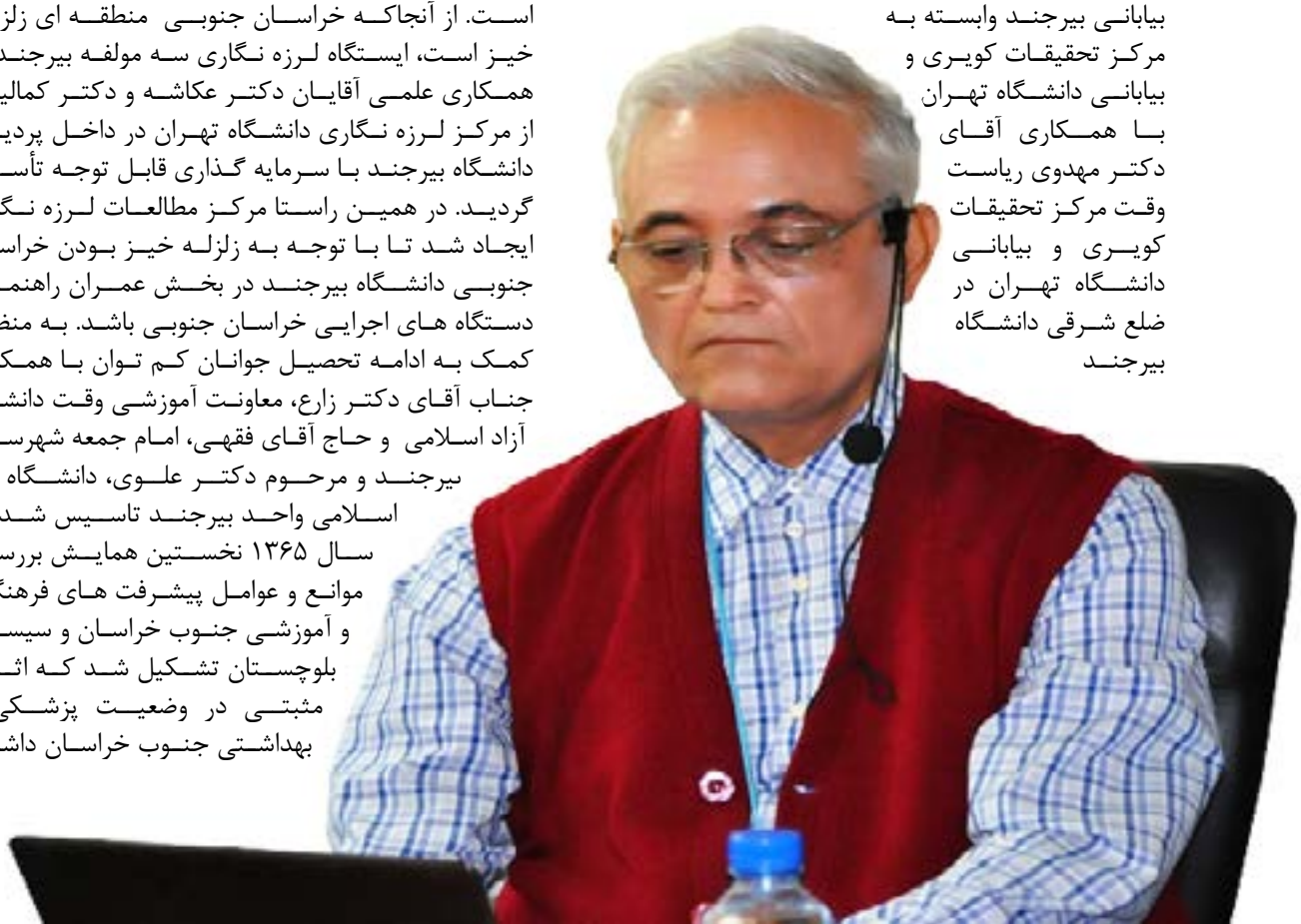


دکتر درویش سلف سرویس دانشگاه تبریز به همراه همکلاسی ها و استاد درس بهداشت، سال ۱۳۵۲.



دکتر درویش به همراه چند تن از اساتید دیرین شناسی، سالن اجتماعات انستیتو علوم تکاملی دانشگاه مونپلیه فرانسه، سال ۱۳۵۴

پیگیری های مرحوم دکتر علوی دانشکده پزشکی بیرجند زیر نظر دانشکده پزشکی مشهد تأسیس و شروع به کار کرد و سپس مستقل گردید و اکنون به دانشگاه علوم پزشکی بیرجند تبدیل شده است. جنوب خراسان منطقه ای کویری است و کشاورزی آن لازم است بر اساس زیست بوم های بیابانی طراحی شود. در راستای این هدف ایستگاه تحقیقات کویری و بیابانی بیرجند وابسته به مرکز تحقیقات کویری و بیابانی دانشگاه تهران با همکاری آقای دکتر مهدوی ریاست وقت مرکز تحقیقات کویری و بیابانی دانشگاه تهران در ضلع شرقی دانشگاه بیرجند به عنوان یک پروژه تحقیقاتی طراحی و ساخته شد. دانشکده کشاورزی دانشگاه بیرجند نیز در همین راستا شکل گرفت و قرار شد برنامه های درسی آن خاص کشاورزی در محیط های بیابانی و کویری باشد. متأسفانه پس از تمام مأموریت ایشان در بیرجند ایستگاه تحقیقات کویری و بیابانی بیرجند رها گردید و ساختمان آن اکنون تحویل نیروی انتظامی بیرجند است. از آنجاکه خراسان جنوبی منطقه ای زلزله خیز است، ایستگاه لرزه نگاری سه مولفه بیرجند با همکاری علمی آقایان دکتر عکاشه و دکتر کمالیان از مرکز لرزه نگاری دانشگاه تهران در داخل پردیس دانشگاه بیرجند با سرمایه گذاری قابل توجه تأسیس گردید. در همین راستا مرکز مطالعات لرزه نگاری ایجاد شد تا با توجه به زلزله خیز بودن خراسان جنوبی دانشگاه بیرجند در بخش عمران راهنمای دستگاه های اجرایی خراسان جنوبی باشد. به منظور کمک به ادامه تحصیل جوانان کم توان با همکاری جناب آقای دکتر زارع، معاونت آموزشی وقت دانشگاه آزاد اسلامی و حاج آقای فقهی، امام جمعه شهرستان بیرجند و مرحوم دکتر علوی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بیرجند تاسیس شد. در سال ۱۳۶۵ نخستین همایش بررسی موانع و عوامل پیشرفت های فرهنگی و آموزشی جنوب خراسان و سیستان بلوچستان تشکیل شد که اثرات مثبتی در وضعیت پزشکی و بهداشتی جنوب خراسان داشت.



این همایش زمینه ساز ایجاد خراسان جنوبی گردید. در سال ۱۳۶۶ هیجدهمین کنفرانس ریاضی کشور در دانشگاه بیرجند برگزار گردید. در اواخر سال ۱۳۶۶ مأموریت ایشان در دانشگاه بیرجند پایان یافت و از دانشگاه تبریز به دانشگاه فردوسی مشهد منتقل شد. جمشید درویش درسال ۱۳۶۵ در مشهد ازدواج کرد و اکنون دارای ۲ فرزند می باشد. در سال ۱۳۶۹ از فرصت مطالعاتی پیش آمده برای آشنایی با روش های جدید رایانه ای و نرم افزارهای تخصصی برای مطالعات بیو سیستما تیک استفاده کرد و آزمایشگاه کا مپیو تر دانشکده علوم دانشگاه فردوسی مشهد با همکاری مرحوم دکتر کوهی و آقای دکتر جاویدان تأسیس شد. دکتر درویش در سال ۱۳۷۰ به درجه دا نشیا ر ی در دانشگاه فردوسی مشهد نائل شد. در سال ۱۳۷۱ طرح موزه بزرگ خراسان توسط درویش پیشنهاد شد که این طرح در سال ۱۳۷۶ به تصویب شورای پژوهش و فناوری استان رسید. ساختمان فاز یک موزه که شامل موزه تاریخ طبیعی است در سال ۱۳۸۰ شروع شد، ولی پس از ملی شدن طرح تقریباً متوقف گردید که تاکنون متاسفانه نیمه تمام مانده است. این طرح به عنوان بستر سازی برای مطالعات آکادمیک گونه های جانوری شرق ایران طراحی شده و اتمام بنا و راه اندازی آن برای استفاده دانش آموزان، دانشجویان، اساتید و محققان کشورهای همجوار با خراسان و بازدید زائران عزیز بارگاه امام رضا(ع) دارای اهمیت راهبردی است. آزمایشگاه بیوسیستماتیک جانوری با مشکلات فراوان در گروه زیست شناسی تأسیس و در سال ۱۳۷۴ دوره کارشناسی ارشد بیوسیستماتیک جانوری ایجاد گردید. استاد درویش در همین سال به درجه استادی نائل شد. در سال ۱۳۷۷ دوره دکتری بیوسیستماتیک جانوری با پیشنهاد پیگیری های دکتر درویش و با حمایت کمیته زیست شناسی شورای عالی برنامه ریزی و تلاش جناب آقای دکتر ابراهیم زاده، ریاست وقت کمیته زیست شناسی شورای عالی برنامه ریزی، و همکاران کمیته در آن زمان از جمله دکتر فرامرز حسینی و دکتر شیدخت حسینی از دانشگاه شیراز، دکتر ساری از دانشگاه تهران و دکتر رستگار از دانشگاه رازی کرمانشاه مطرح و در سال ۱۳۸۲ به تصویب جناب آقای دکتر معین، مقام عالی وقت وزارت علوم تحقیقات و فناوری رسید. گسترش علم بیوسیستماتیک در دانشگاه فردوسی مشهد به عنوان قطب زی سازگان شناسی جانوری کشور ایجاب می نمود که کرسی های نظریه پردازی و همایش های علمی تخصصی در دانشگاه فردوسی مشهد شکل بگیرد. در این راستا در سال ۱۳۸۰ نخستین همایش تخصصی مطالعات کاربردی بیوسیستماتیک جوندگان برنامه ریزی شد و گروه







طرح موزه تاریخ طبیعی دانشگاه فردوسی مشهد و ساختمان نیمه تمام آن با سرمایه گزاری استانداری خراسان

پژوهشی میان رشته ای جونده شناسی دانشگاه فردوسی مشهد در همین راستا پیشنهاد و در سال ۱۳۸۲ با حمایت جناب آقای دکتر رضا منصوری، معاونت وقت وزارت علوم تحقیقات و فناوری با تأسیس آن توسط شورای گسترش به صورت اصولی موافقت شد و با حمایت جناب آقای دکتر باقری، ریاست وقت دانشگاه فردوسی مشهد این گروه پژوهشی با استخدام چهار نفر مربی به نام های امید میر شمسی، مصطفی ترحمی، نرگس هاشمی و روح الله سیاه سروی (به عنوان طرح سربازی) فعالیت خود را آغاز و در سال ۱۳۸۳ قطعی شد. درهمین سال مجله ایرانی بیوسیستماتیک جانوری (Iranian Jour-nal of Animal Biosystematics) به عنوان مجله علمی پژوهشی انتشار یافت که بعداً ISI شد و اکنون وارد سال دوازدهم انتشار خود شده است. دکتر درویش بر خود لازم می داند تا در این راستا از زحمات آقای دکتر امید میر شمسی به عنوان مدیر مسئول مجله تشکر و قدردانی، همچنین از آقای دکتر فرامرز حسینی، خانم دکتر شیدخت حسینی، آقای دکتر علیرضا ساری، خانم دکتر معصومه ملک، آقای دکتر کیابی و آقای دکتر کرمی تشکر و قدر دانی کند. وی در سال ۱۳۸۲ به عنوان دبیر نخستین همایش فرگشت زیستی فعالیت نمودند که با نتایج جالبی همراه بود. استاد درویش در سال ۱۳۸۷ به عنوان استاد نمونه کشوری برگزیده شدند. استاد درویش در سال ۱۳۸۸ به عنوان دبیر نخستین همایش تاریخ، فلسفه و منطق زیست شناسی ایران با هکاری انجمن زیست شناسی ایران و در سال ۱۳۹۱ به عنوان دبیر نخستین همایش جانور شناسی یگانشی دانشگاه فردوسی مشهد و درسال ۱۳۹۴ به عنوان دبیر چهارمین همایش ملی انجمن ماهی شناسی ایران فعالیت داشته است.

از بین طرح های تحقیقاتی متعدد اجرا شده، بازنگری آرایه شناختی زیبا موشیان (Calomyscidae) ایران، در قالب رساله دکتری بیوسیستماتیک جانوری خانم دکتر صفیه اکبری راد، با نتایج بسیار جالبی همراه بوده است. زیبا موش در ارتفاعات شرق فلات ایران از میوکریستودونتینه بوجود آمده و در دو مسیر شمال و جنوب فلات ایران گونه زایی نموده اند. نتیجه مطالعات ملکولی جمعیتی زیبا موش ارتفاعات ایران نشان می دهد که:

۱- زیبامـوش البرزی *Calomyscus elburzensis* در پیرامون کویر مرکزی ایران انتشار دارد.

۲- زیبا موش هاتسونی *Calomyscus hotsoni* در سرتاسر بلوچستان و خراسان جنوبی انتشار دارد و در شمال بیرجند دارای ناحیه همجواری با زیبا موش البرزی است.

۳- زیبا موش زاگرس که قبلاً به عنوان *Calomyscus bailwardi* معرفی می شد، از چهار گونه مجزا تشکیل شده است: زیبا موش کرمانی، زیبا موش کردستانی، زیبا موش کرمانشاهی و زیبا موش بیلوردی.

زیبا موش بزرگ *Calomyscus grandis* که قبلاً تصور می شد فقط در فشم البرز مرکزی است اکنون انتشار آن به سمت قزوین اثبات شده است. استان یزد در مرکز ایران خاستگاه بسیار ی ازگونه ها و زیرگونه های بومی جوندگان ایران مرکزی است.

مرکز پژوهشی جانورشناسی کاربردی با دو رشته مورد تایید شورای گسترش قرار گرفت و اکنون در حال فعالیت می باشد که آقای دکتر علی آبادیان مسئولیت گروه نوآوری های جانور شناختی را به عهده دارند و دکتر جمشید درویش پس از حدود ۳۷ سال کار در اواخر سال ۱۳۹۴ تقاضای بازنشستگی نمودند که موافقت شد.

افتخارات

* ثبت سه اختراع با عنوان های سامانه نیمه اتوماتیک تشخیص مشخصات کاریوتاپی کروموزم های جانوری، شمع پویا (گوگردی) و دستگاه مطالعه کلنی.
* عضویت در انجمن زیست شناسی ایران، انجمن آمار ایران، انجمن حشره شناسی ایران، عضویت دایمی در انجمن پستاندارشناسان آمریکا، انجمن سیستماتیک دانان فرانسه.
* چاپ حدود یکصد مقاله علمی پژوهشی در مجلات علمی پژوهشی بین المللی در مورد بیوسیستماتیک جوندگان ایران طی ۳۸ سال تحقیق.

گرد آوری، ترجمه و تصنیف کتب

* مجموعه مقالات همایش بررسی موانع و عوامل پیشرفت های فرهنگی خراسان و سیستان و بلوچستان با همکاری دانشگاه سیستان و بلوچستان، انتشازت دانشگاه بیرجند ۱۳۶۸.
* دیباچه ای بر علم سیستماتیک مهره داران، امیر کبیر، تهران، ۱۳۶۴ ترجمه.
* جمعیت ها، گونه ها و تکامل (۲ جلد) نشر نیما، مشهد، ۱۳۶۸ ترجمه.
* اطلس رنگی تشریح مهره داران، انتشارات دانشگاه تهران ترجمه.
* مبانی سیستماتیک جانوری با همکاری آقای دکتر

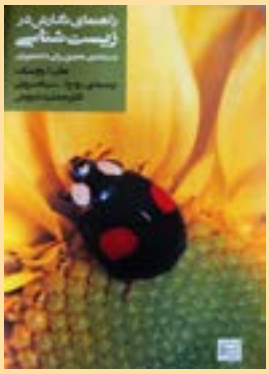
امید میرشمسی، دانشگاه فردوسی مشهد (ترجمه).
* مجموعه مقالات تاریخ ، فلسفه و منطق زیست شناسی ایران ۱۳۸۸.
* مجموعه مقالات دومین همایش موزه ها ۱۳۸۶.
* روش شناسی در بیوسیستماتیک جانوری، انتشارات جهاد دانشگاهی مشهد ۱۳۹۴.
* انتشار مجله ایرانی بیوسیستماتیک جانوری به زبان انگلیسی (IJAB) با همکاری دانشگاه تهران، دانشگاه شیراز، دانشگاه رازی کرمانشاه و دانشگاه شهید بهشتی تهران.

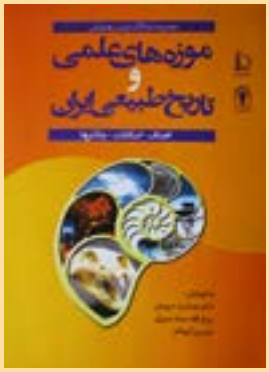
سوابق اجرایی و آموزشی
دانشگاه تبریز
* استخدام به عنوان استادیار گروه زیست شناسی (بهمن ماه ۱۳۵۷).
* تأسیس مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه تبریز.
* مسئول هسته زیست شناسی جهاد دانشگاهی دانشگاه تبریز (۱۳۵۹-۱۳۶۳).
* نماینده هسته زیست شناسی در کمیته تالیف و ترجمه ستاد انقلاب فرهنگی و پیگیری کتب ترجمه شده توسط همکاران.
* نماینده هسته زیست شناسی درکمیته برنامه ریزی زیست شناسی ستاد انقلاب فرهنگی و پیگیری سرفصل های درسی.

مجتمع آموزش بیرجند
* رئیس مجتمع آموزش عالی بیرجند (۱۳۶۳-۱۳۶۷).
* مؤسس شعبه مرکز تحقیقات کویری دانشگاه تهران در بیرجند و تقبل مسئولیت آن.
* مؤسس دانشگاه آزاد اسلامی واحد بیرجند و معاونت آموزشی آن تا سال ۱۳۸۰.
* مؤسس مرکز لرزه نگاری سه مؤلفه برای شهر زلزله خیز بیرجند.
* همکاری در تأسیس دانشکده پزشکی بیرجند با همکاری دانشگاه فردوسی مشهد تا مرحله تأسیس.

دانشگاه فردوسی مشهد
* مدیریت گروه زیست شناسی (۱۳۶۸-۱۳۷۰).
* معاونت آموزشی، پژوهشی و دانشجویی دانشکده علوم (۱۳۷۰-۱۳۷۴).
* تاسیس آزمایشگاه بیوسیستماتیک جانوری (۱۳۷۴).
* معاونت پژوهشی دانشکده علوم (۱۳۷۶-۱۳۸۰).
* مدیر پژوهشی دانشگاه (۱۳۸۱-۱۳۸۳).
* مدیرگروه پژوهشی جونده شناسی با تایید دفترگسترش وزارت علوم تحقیقات و فنآوری (۱۳۸۳-۱۳۸۹).
* مدیرگروه پژوهشی جونده شناسی از سال ۱۳۸۳ تاکنون.
* رئیس مرکز پژوهشی جانورشناسی کاربردی از سال ۱۳۹۳ تاکنون.

سایر فعالیت ها
* ایجاد دوره کارشناسی ارشد بیوسیستماتیک جانوری (۱۳۷۴).
* ایجاد دروه دکتری بیوسیستماتیک جانوری در دانشگاه تهران و فردوسی مشهد و پذیرش دانشجو در این رشته (۱۳۸۸).
* مجری طرح موزه تاریخ طبیعی دانشگاه فردوسی مشهد (در دست ساخت با همکاری استانداری خراسان).
عضویت در مجامع علمی









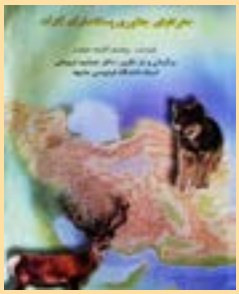
* عضو دایمی انجمن پستاندارشناسان آمریکا (۱۹۸۰ تاکنون).
* عضویت در انجمن سیستماتیک فرانسه.
* عضویت انجمن زیست شناسی ایران.
* مسئول شاخه بیوسیستماتیک جانوری انجمن زیست شناسی ایران و مسئول هیأت مترجمان کتاب جانورشناسی هیکمن ۲۰۱۱.
* سر دبیر مجله پژوهش های جانوری انجمن زیست شناسی ایران.
* سردبیر و مدیر مسئول مجله ایرانی بیوسیستماتیک جانوری از سال ۱۳۸۳ تاکنون.
* همکاری با کمیته زیست شناسی شورای عالی برنامه ریزی وزارت علوم، تحقیقات و فناوری (۱۳۷۴-۱۳۸۸).
* همکاری در تدوین دروس دوره دکتری بیوسیستماتیک جانوری.
* دو دوره عضویت در هیأت مدیره انجمن زیست شناسی ایران.
* عضویت در هیأت تحریریه مجله زیست شناسی.
* همکاری با شرکت سامان دهی صنایع و مشاغل شهرداری تهران (اجرای طرح مطالعاتی مهار جوندگان شهر تهران).
* همکاری متقابل بین دانشگاه فردوسی مشهد و موزه تاریخ طبیعی پاریس.
* برگزاری نشست بین المللی باستان جانورشناسی با همکاری موزه تاریخ طبیعی پاریس.
* همکاری با دانشگاه گنت بلژیک.
* عقد قرارداد همکاری با دانشگاه مونپلیه فرانسه.
* همکاری با انستیتو جانورشناسی دانشگاه سنت پترزبورگ روسیه.











کشف گونه های جدید

گروه پژوهشی جونده شناسی به عنوان یک مرکز تحقیقاتی بین المللی در زمینه شناسایی و معرفی گونه های ناشناخته فون ایران تلاش می کند. تاکنون سه گونه موش به سیاهه جوندگان جهان افزوده شده که عبارتند از:

الف - دوپای سه انگشتی سردم سیاه

Three-toed Jerboa *Jaculus thaleri sp.* Nov Darvish and Faramarz hosseinie, 2005

از کویر نمک، خراسان رضوی. این گونه به خاطر قدر دانی از استادم پروفسور تالر به نام ایشان نامگذاری شده است.

ب - موش کشتزار ابن سینا

Apodemus avincennei sp. nov. Darvish, Javidkar, Siahsarvie 2008

این گونه از فخرآباد در جنوب غرب مهریز، استان یزد در ارتفاعات شیرکوه و ده بالا به دست آمده است. نام این گونه به افتخار دانشمند بزرگ ایرانی، ابوعلی سینا، به نام وی نامگذاری شده است.

ج- کشف گونه دوپای پنج انگشتی توس

Allactaga toussi, Darvish et al. 2008.

این گونه از منطقه چشمه گیلاس حوالی توس به دست آمده است.

د- گونه دو پای پنج انگشتی بزرگ

Paralactaga cf williamsi 2015, Hamidi, Darvish and matin

این گونه اخیراً از ارتفاعات سد کارده به دست آمده است.

گزارش رکوردهای جدید

منظـور از رکـورد جدیـد معرفـی گونـه ای اسـت کـه در کشـورهای همجـوار شناسـایی شـده ولـی تاکنـون از ایـران گـزارش نشـده و بـرای نخسـتین بـار گـزارش مـی شـود. ایـن قبیـل گـزارش هـا موجـب تصحیـح نقشـه انتشـار گونـه هـا اسـت و بـرای بسـط فعالیـت هـای تحقیقاتـی در زمینـه جونـدگان منطقـه بسـیار ارزشـمند اسـت. رکوردهـای جدیـد عبارتنـد از:

الـف- ول افغانـی *Blanfordimys afghanus* در ارتفاعـات درگـز خراسـان رضـوی.

ب- ول برفـی *Chionomys nivalis* در منطقـه نهـل زشـک از ارتفاعـات بینالـود خراسـان رضـوی، ایـن جونـده در ارتفاعـات بـالای ۳۰۰۰ متـری زندگـی مـی کنـد.

پ- دوپای پنج انگشتی هاتسون *Allactaga hotsoni*.

ایـن جونـده از بلوچسـتان تـا ابرکـوه یـزد و دشـت اصفهـان انتشـار دارد و گونـه سـابق *Allactaga firouzi* متـرادف هاتسـونی و فاقـد اعتبـار آرایـه شـناختی اسـت.

ج- دوپـای ۵ انگشـتی ویلیامـزی *Allactaga williamsi* از اردبیـل تـا ارتفاعـات جنـوب زاگـرس انتشـار دارد.

د- دو پـای پنـج انگشـتی فـرات *Allactaga euphratica* از ایـلام در غـرب ایـران.

د- جـرد ناخـن زرد *Meriones crassus* از جنـوب کاشـمر و دره شـور طبـس.

ذ- سـنجابک درختـی *Dryomys nitedula* از مهریـز اسـتان یز د.

و- هامسـتر دم دراز هاتسـون *Calomyscus hotsoni* از کوه هـای بیـرگ سـراوان در بلوجسـتان و بیرجنـد.

ی- هامسـتر دم دراز البـرزی *Calomyscus elburzensis* در کـوه هـای خواجـه مـراد و آق دربنـد و یـزد.

رویـش خوارزمـی بـرای اسـتاد جمشـید درویـش آرزوی سـلامتی و توفیـق روزافـزون در سـطح ملـی و بیـن المللـی دارد و امیـدوار اسـت دانـش پژوهـان و دانشـجویان بتواننـد بیـش از پیـش از دانـش و تجربـه ایـن پیشکسـوت زیسـت شناسـی ایـران بهـره منـد شـوند.



فصلنامه علمی-تخصصی
انجمن های علمی دانشکده علوم زیستی
سال سوم، شماره نهم، بهار ۱۳۹۵

مروری بر سرطان، عوامل ایجاد کننده آن و اختلال در مسیر pI3k/Akt/mTOR

پوریا رستم پور (دانشجوی کارشناسی رشته میکروبیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه چمران)
آدرس مکاتبات: pouriaros@gmail.com
محبوبه باهری (دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه چمران)
زیر نظر دکتر محمد رضا دایر (دانشیار گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه چمران)

چکیده: *یکی از معضلات جامعه بشری در قرن حاضر بیماری سرطان می‌باشد. به دلیل آمار بالای مرگ و میر انواع مختلف سرطان، تحقیقات و مطالعات فراوانی در جهت شناسایی و شناخت مکانیسم‌های مختلف این بیماری انجام شده است. عوامل زیادی در ایجاد سرطان نقش دارند از جمله عوامل محیطی متفاوت و جهش‌های سوماتیکی که تجمع این جهش‌های سوماتیکی می‌تواند منجر به سرطان شود. در مطالعات جدیدتر مشخص شده که سرطان یک سری از مسیرهای سیگنال دهی ضروری و حیاتی سلول مختل می‌شوند. شناخت این مکانیسم‌ها می‌تواند به طراحی و تولید داروهای جدید و موثر کمک شایان توجهی کند. در مقاله پیش رو ابتدا تاریخچه مختصری از سرطان و سپس نقش مسیرهای متابولیکی به خصوص مسیر pI3k/Akt/mTOR بیان شده است.*

واژگان کلیدی: *سرطان، متاستاز، مسیر پیامدهی، جهش.*

مقدمه

طی قرن بیستم دانشمندان با درک بهتر مکانیسم‌های سلولی و مولکولی پیشرفت سرطان، اطلاعات بیشتری در خصوص نحوه پیام‌رسانی سلول‌های سرطانی کسب کردند. سرعت فزآینده تحقیقات پزشکی طی ۵۰ سال گذشته مدیون این یافته‌ها بوده و به ابداع روش‌های جدید در تشخیص و درمان سرطان منجر شده است. هدف این مقاله در ابتدا معرفی تاریخچه ای مختصر از مطالعات مربوط به سرطان و همینطور آشنایی با نظریات ارائه شده و فعالیت های انجام شده در این زمینه، در ادامه بیان اهمیت شناخت مکانیسم های ایجاد و در انتها توضیح اطلاعات تفصیلی در مورد درمان هدفمند این بیماری و تحقیقات انجام شده، می باشد.

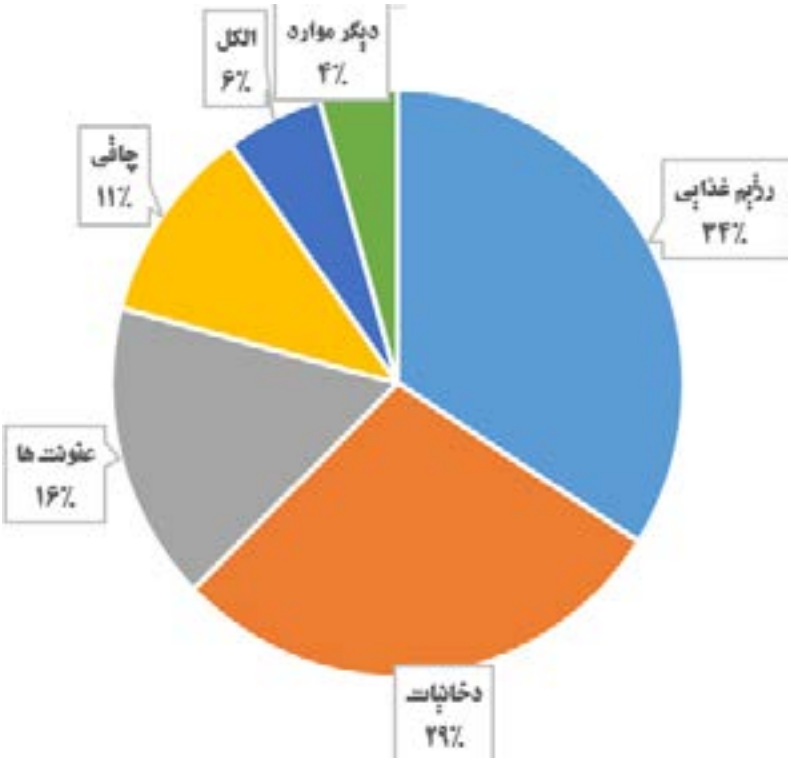
داده های آماری

واژه سرطان به گروهی از بیماری ها اطلاق می شود که در آنها جهش هایی خاص موجب اختلال در عملکردهای حیاتی سلول می‌شود. سرطان در اندام ها و بافت های مختلف و به شکل های متنوع، از تومور سخت تا تومور های نرم، مانند سرطان سلول های خونی می تواند ایجاد شود. عبارت تومور بدخیم و یا نئوپلاسم نیز از دیگر واژه های کاربردی در توصیف سرطان می باشند. صرف نظر از منشاء بافتی، سرطان ها ویژگی های مشترکی دارند که عبارتند از رشد و تکثیر غیر عادی سلول‌ها، ایجاد سلول های غیر طبیعی که به راحتی می توانند از بافت خود کنده شوند و انتشار یا متاستاز سلول های سرطانی به سایر بافت ها. متاستاز در مراحل نهایی سرطان انجام می شود و دلیل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان است. طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی، سرطان عامل اصلی مرگ و میر در جهان است و در سال ۲۰۱۲ منجر به مرگ ۸/۲ میلیون نفر شده است. مرگ و میر سالانه انواع سرطان در سطح جهانی در این سال بدین قرا است: سرطان ریه یک و نیم میلیون ، کبد ۷۴۵ هزار، معده ۷۲۳، روده بزرگ ۶۴۹، سینه ۵۲۱ و مری ۴۰۰ هزار نفر[۱].

محققین ۵ تا ۱۰ درصد سرطان ها را ارثی می دانند (تصویر۱). مابقی یعنی ۹۰ تا ۹۵ درصد موارد به دلیل جهش های سرطان زا ایجاد می شوند که عوامل ایجاد کننده این جهش ها عبارتند از: تماس با سموم موجود در دخانیات، تماس با پرتوهای ماوراء

بنفش، عوامل محیطی، رژیم غذایی نامناسب، مصرف الکل و فاکتورهای ناشناخته دیگر. تصویر ۱ عوامل ایجادکننده سرطان و آمار مربوط به آنها را نشان می دهد [۱،۲].

از دیگر عوامل خطرساز در ایجاد سرطان می توان به عفونت‌های ویروسی و باکتریائی اشاره کرد. به عنوان مثال عفونت‌های ناشی از ویروس پاپیلومای انسانی و هلیکوباکترپیلوری به ترتیب احتمال ایجاد سرطان های دهانه رحم و معده را افزایش می دهند. هلیکوباکترپیلوری به دلیل نقش خود در ایجاد زخم های گوارشی و التهاب معده مزمن در انسان شناخته شده است. این باکتری با زخم های دوازدهه و همچنین پیشرفت سرطان های اپی تلیال و لنفوم مرتبط می باشد [۳،۴]. محققان طی دهه های ۴۰ و ۵۰ میلادی بر این باور بودند که علت ایجاد سرطان احتمالا یک عامل ژنتیکی است [۵]. این دیدگاه‌ها باعث تغییر اساسی در رویکرد تحقیقات مولکولی سرطان شد و به کشف روش‌های درمانی و مطالعاتی جدیدی منجر شد. به عنوان مثال می توان به ابداع روش‌های تعیین توالی سنگر، روش‌های نسل جدید تعیین توالی و ابداع روش جدید PCR و نیز به کشف داروهای جدید ضد سرطان اشاره کرد [۱۳-۶].



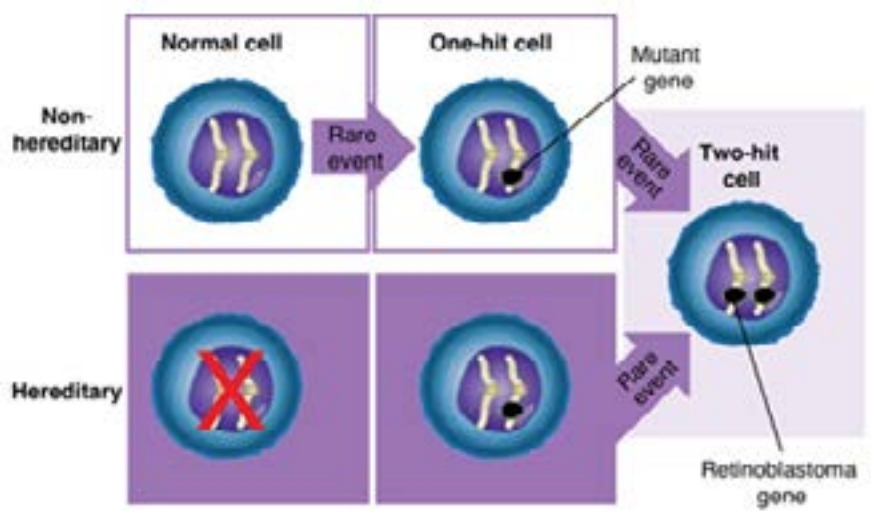
تصویر ۱: عوامل ایجاد کننده سرطان و آمار مربوط به هر کدام

نظریه دو جهشی بودن سرطان

به کمک اطلاعات اپیدمیولوژیکی و نیز کاربرد مدل‌های ریاضی، نوردلینگ و دیگر محققین در دهه ی ۵۰ میلادی، علت سرطان را وقوع موتاسیون یا جهش‌های پی درپی معرفی کردند که باعث وقوع طیف وسیعی از سرطان ها در افراد مسن می شوند. برای تعیین حداقل جهش های لازم برای ایجاد سرطان، نادسون با بررسی مکانیسم های ژنتیکی موجود در رتینوبلاستوما (تومورهای درون شبکیه‌ای چشم که به طور معمول در اوایل کودکی ایجاد می شود) کار خود را شروع کرد (تصویر ۲) [۱۴،۱۵]. نادسون در تحلیل آماری خود وجود دو شکل مختلف بیماری را پیش بینی کرد که در هردو، دو موتاسیون یا جهش وجود دارد. در رتینوبلاستومای ارثی اولین جهش در دوران بارداری روی می دهد، درحالی‌که جهش دوم سوماتیکی و در نسخه دیگر همان ژن است. کودکانی که رتینوبلاستومای ارثی دارند در مقایسه با افرادی که از ابتدا جهشی ندارند، صد هزار بار بیشتر در معرض وقوع جهش دوم می باشند. مدل دیگر فرد بدون جهش مستعد کننده متولد می شود و برای ایجاد بیماری بایستی دو جهش سوماتیکی در آنها همزمان اتفاق بیافتد [۱۶].

۱۵ سال قبل از کشف ژن RB1 (که در اکثر سرطان ها از جمله رتینوبلاستوما دچار جهش می شود) و ۲۰ سال قبل از اینکه اولین کروموزوم انسانی تعیین توالی شود، در سال ۱۹۷۱ همزمان با نظریه ی دو جهشی بودن سرطان، ژن های مهارکننده تومور معرفی شدند. شیوع بالای سرطان در نتیجه ایجاد موتاسیون در RB1 اهمیت این ژن مهارکننده ی تومور را تائید می کند [۱۹-۱۷].

از دست دادن فعالیت RB1 مستقیما موجب رتینوبلاستوما در کودکان می شود. پروتئینی که به وسیله‌ی ژن RB1 بیان می شود (pRb) یک پروتئین تنظیم کننده ی چرخه ی سلولی است و به همین



تصویر ۲: نظریه دو جهشی بودن سرطان. این نظریه بیان می‌کند که چگونه افراد مبتلا به رتینوبلاستومای خانوادگی در هر دو چشم و افراد مبتلا به فرم غیر ارثی فقط در یک چشم دچار رشد سلول های توموری می شوند. بالا سمت چپ : افراد عمدتا دو نسخه ژن سالم مادری و پدری دریافت می کنند و مستعد نوع خاصی از سرطان نیستند. پایین سمت چپ: افرادی که مستعد ابتلا به یک سرطان هستند با سلولهای غیرطبیعی متولد می شوند زیرا اولین جهش را در زمان لقاح دریافت می کنند. بالا و پایین وسط: جهش های سوماتیکی نادر ممکن است در افرادی با سلول های سالم ایجاد شوند. راست: در هر دو سرطان ارثی و غیر ارثی اتفاقات نادر موجب جهش های دوم در نسخه همولوگ ژن می‌شود که ترانسفورماسیون سلول را القا می کند.

دلیل، اختلال در مسیر RB در اغلب سرطان های انسانی دیده می شود. در تومور Wilms اختلال در رونویسی WT1، در رتینوبلاستوما رونویسی RB1، در سرطان سینه رونویسی BRCA1 و ترمیم DNA/تنظیم گر BRCA2 و در سندرم Li-Fraumeni رونویسی P53 دچار اختلال می گردد. [۱۷و ۲۰ و ۲۱].

مطالعه ژنوم سلول‌های سرطانی

با پیشرفت تکنیک‌های تکثیر و تعیین توالی DNA محققان توانستند تغییرات سلولی و مولکولی و نیز ناپایداری های ژنتیکی ایجاد شده در حین تومورزائی را با جزئیات بیشتر مطالعه کنند.

تحلیل ژنوم سلول های سرطانی، شناسایی و طبقه بندی جهش های موثر در ایجاد سرطان، پیشرفت سرطان، متاستاز و مقاومت دارویی را میسر ساخته است.

انواعی از فرآیندهای سلولی که در حین سرطان دچار اختلال می شوند شناسایی شده اند که عبارتند از: افزایش سرعت تکثیر، تغییرات اپی ژنتیکی، رشد بالا و تغییرات متابولیکی، آپوپتوز، التهابات مزمن، رگ زایی غیر طبیعی و فرار از سیستم ایمنی که در مجموع موجب پیشرفت سرطان و متاستاز می‌شود [۲۲].

سرطان: تجمعی از جهش های سو ما تیکی

تعیین توالی ژن های موجود در ژنوم تومورهای مختلف کودکان و بزرگسالان اطلاعاتی در مورد تعداد و نوع جهش های سوماتیکی دخیل در سرطان های مختلف انسانی را فراهم ساخته است [۲۳]. این مطالعات نشان می دهند که میزان جهش ها بسته به نوع سرطان متفاوت است، از ۴ جهش در سرطان های دوره ی طفولیت (تومور های نادری که در دوره ی طفولیت اتفاق می افتد و به طور معمول از کلیه ها شروع می شود اما در نواحی بافت های سخت نیز می¬تواند اتفاق بیفتد) تا ۱۶۳ جهش در تومور سلول های کوچک ریه متغیر است. در برخی تومور های سخت مانند تومورهای سینه، کولون، مغز و دیگر بافت ها و اندام ها میانگین تعداد جهش های سوماتیکی بین ۳۳ تا ۶۶ می باشد. در این بین بیش از ۹۵ درصد جهش ها جابجایی های تک بازی می باشند و تنها ۵ درصد جهش ها بدلیل حذف، جانشینی یا اضافه شدن باز می باشند. از طرف دیگر سرعت تغییرات کروموزومی در سلول های سرطانی نسبت به سلولهای طبیعی بالاتر بوده و باعث تغییر در تعداد کروموزوم ها، حذف شدگی، جانشینی، تکثیر ژن و دیگر ناهنجاری ها می شوند [۲۳].

جهش های گذرا و محرک ایجاد کننده سرطان

اکثر جهش های نقطه ای و جانشینی های کروموزومی که در سلول های سرطانی روی می دهد، اندازه ی طبیعی سلول سرطانی را تغییر نمی دهند. این جهش ها که باعث افزایش اندازه ی سلول سرطانی نسبت به سلول های طبیعی اطراف نمی شوند، جهش های

گذرا نامیده می شوند [۲۴]. در مقابل جهش هایی که باعث افزایش اندازه ی سلول سرطانی نسبت به سلول های طبیعی اطراف می شوند جهش محرک نامیده می شود [۲۵].

به این ترتیب ژن‌های محرک ژن‌هایی هستند که حامل جهش های محرک می باشند [۲۶]. لازم به ذکر است که ژن های محرک نیز دچار جهش های گذرا می شوند. همانند جهش های ایجاد شده در مهار کننده های تومور، جهش های ایجاد شده در آنکوژن‌ها جزء جهش های محرک طبقه بندی می‌شوند. پروتوآنکوژن ها یا آنکوژن های اولیه فرآیندهای سلولی را در حالت طبیعی تنظیم می کنند اما وقوع جهش های متعدد باعث افزایش محصولات غیر طبیعی می شوند و آنکوژن حاصل توان ایجاد تومور را دارد.

برخی از آنکوژن های دخیل در سرطان به همراه عملکرد طبیعی آنها عباتند از آنکوژن BRAF دارای عملکرد سلولی انتقال پیام و موثر در سرطان راست روده،ملانوما و تومور های سخت، آنکوژن KRAS دارای عملکرد سلولی انتقال پیام/GTPase و موثر در سرطان راست روده، آنکوژن AKT/PKB دارای عملکرد سلولی انتقال پیام و موثر در سرطان های سینه، تخمدان، راست روده و بسیاری از سرطان ها، آنکوژن HER2 دارای عملکرد سلولی انتقال پیام و موثر در سرطان سینه و سرطان های گوارشی، آنکوژن SRC دارای عملکرد سلولی انتقال پیام و موثر در سرطان های کبد، سینه، راست روده، آنکوژن MYC، فاکتور رونویسی/تنظیم گر چرخه ی سلولی و موثر در سرطان های سیستم لنفاوی [۲۷].

یکی از اهداف محققان تجزیه و تحلیل داده های وسیع ژنومی برای شناسایی و تمایز جهش های گذرا و محرک است. شناسایی و تایید این جهش های گذرا و محرک به فهم مکانیسم های ایجاد سرطان، پیشرفت سرطان و مقاومت دارویی در سرطان کمک شایان توجهی خواهد کرد [۲۸].

مروری بر انکوژن ها

بعد از چندین دهه تحقیق و مطالعه، در سال ۱۹۷۰ اولین آنکوژن معروف یعنی ژن SRC شناسائی شد. این ژن بسیار شبیه ژن V- SRC ویروس تومور بدخیم روس که به عنوان عامل سرطان پرندگان شناخته می‌شد، می باشد. این پروتوآنکوژن احتمالا در تنظیم تکوین جنینی و رشد سلول نقش دارد. پروتئینی که به وسیله ی ژن SRC ساخته می شود، یک پروتئین تیروزین کیناز است که توسط فرآیند فسفریلاسیون مهار می شود. در انسان و جانوران مختلف ایجاد جهش در ژن SRC باعث ایجاد سرطان های خطرناکی مانند سرطان های روده ی بزرگ، کبد، ریه، سینه و پانکراس می شود [۲۹].

جهش های محرک سرطان ریه

سرطان ریه یکی از کشنده ترین سرطان ها در سراسر جهان می باشد و مطالعات انجام شده نشان می دهد که شیوع این نوع سرطان با مصرف دخانیات ارتباط نزدیکی دارد. امروزه محققان با استفاده از روش‌های بافت شناسی و مولکولی جهش های گذرای متنوعی را در ارتباط با این سرطان های صعب العلاج یافته اند [۳۰]. آنالیز ژنوم در سرطان ریه و ترکیب اطلاعات مولکولی و بافت شناسی برای تشخیص و کنترل روند درمان این بیماری استفاده می شود. طی تحقیقی در سال ۲۰۱۳ میلادی نتایج حاصل از درمان به روشهای شیمی درمانی با روش درمان به کمک مهارکننده های گیرنده های فاکتوررشد اپیدرمی در بیماران مبتلا به سرطان ریه سلول های بزرگ مقایسه شد. نتایج، برتری مهارکننده های گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی را به وضوح نشان می دهد. از این رو دانشمندان امروزه برآنند تا روش های کمکی در کنار روش های درمانی مرسوم بیابند تا نتایج بهتری بدست آورند. میزان شیوع سرطان سلول کوچک ریه۱۵% ، سلول‌های بزرگ۱۵%، سلول‌های فلسی شکل۳۰% و آدنوکارسینوما۴۰% است [۳۱].

درمان هدفمند در سرطان ریه

علاوه بر روش‌های درمانی استاندارد و شیمی درمانی، محققین به دنبال روش های درمانی موثرتر برای درمان مبتلایان به سرطان ریه در مراحل پیشرفته آن می باشند. سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) و دیگر سازمان های مربوطه درمان های هدفمند متعددی را برای NSCLC هم به عنوان درمان فاز اول و هم به عنوان درمان فاز دوم تایید کرده اند که بر اساس دستورکارهای کلینیکی و تشخیصی خاصی باید مورد استفاده قرار گیرند، مانند مهارکننده های مولکولی یا روشهای درمانی بیولوژیک برای کاهش جهش های محرک [۳۲]. از جمله این کارها تلاش برای بهینه سازی روش درمانی بر اساس استفاده از گیرنده های فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) است. اختلال مسیر سیگنال EGFR نه تنها در سرطان ریه سلول های غیر کوچک (Non Small Cell Lung Cancer: NSCLC)

بلکه در دیگر بافت ها مانند سینه، کولون، پانکراس، سر و گردن نیز می تواند اثر بگذارد. دارو های درمان هدفمند مورد تایید سازمان جهانی غذا و دارو عبارتند از Gefitinib و Erlotinib با هدف EGFR و Crizotinib با هدف EML4-ALK-fusion، Afatinib با هدف EGFR و Ceritinib با هدف EML4-ALK-fusion که به ترتیب در سال های ۲۰۰۳، ۲۰۰۴ و ۲۰۱۱، ۲۰۱۳ و ۲۰۱۴ مورد تایید توسط سازمان جهانی غذا و دارو قرار گرفتند [۳۳].

آنالیز مولکولی سرطان

جهش های محرک

در تصویر ۳ آنکوژن ها یا جهش های محرک دخیل در سرطان های مختلف نشان داده شده اند. همانطوری‌که ملاحظه می شود بعضی از این جهش ها بین سرطان های مختلف مشترک هستند. به عبارت دیگر این جهش های محرک سبب ایجاد سرطان در بافت‌های مختلفی می‌شوند. ایجاد جهش در ژنهای خاص مانند ژن های مهاری تومور باعث اختلالات متعددی مانند تکثیر غیر عادی سلول ها و یا آپوپتوز سلول های طبیعی می شود که علت آن آسیب دیدن ژن های تنظیم کننده چرخه ی سلول است که در حالت عادی وظیفه حفظ ژنوم و ترمیم آسیب دیدگی های آن را بر عهده دارند [۳۴].

جهش در ژن هایی که چرخه سلولی و ترمیم DNA را تنظیم می کنند، موجب می شود که سلول های سرطانی بتوانند به طور غیرعادی تکثیر شوند و نسبت به آسیب های DNA که به طور معمول منجر به مرگ سلول می شوند، مقاوم می گردند.

بسیاری از ژن‌های مهارکننده تومور در تنظیم چرخه سلول و مکانیسم های ترمیم و حفظ و نگهداری از ژنوم نقش دارند.

آنکوژن ALK در بیان پروتئین ALK نقش دارد و منجر به سرطان ریه از نوع NSCLC می گردد. آنکوژن HER2 قادر به ساخت گیرنده ی فاکتور رشد اپیدرمی(EGFR2) است و منجر به سرطان سینه، مجاری گوارشی و بیضه می شود. همچنین GNA11 در تولید نوکلئوتید گوانین نقش دارد و در سرطان ملانومای چشم موثر است [۳۴].

با استفاده از اطلاعات حاصل از آنالیز مولکولی و طبقه بندی سرطان ها محققان به دنبال یافتن راه های جدید برای درمان و جلوگیری از روند سرطان می باشند.

پیام دهی تکثیر سلول‌ها در بافت سرطانی

تجمع جهش های ژنتیکی موجب اختلال در مکانیسم های تنظیمی چرخه سلول می شود. تحت شرایط طبیعی تولید و انتشار سیگنال های رشد و تکثیر سلولی کاملا تنظیم شده است. کنترل دقیق فرآیندهای تکثیر موجب حفظ ساختار و عملکرد طبیعی بافت ها می گردد. مسیر های سیگنال دهی تکثیر در زمان نیاز روشن می شوند و سپس خاموش می شوند.

اختلال در چرخه سلولی

یکی از علایم ایجاد سلول های بدخیم، ایجاد اختلال در تنظیم هومئوستاز یا تکثیر کنترل نشده سلول هاست. برای حفظ هومئوستاز طبیعی تقسیم سلولی به شدت کنترل شده است. محققان مشاهده کرده اند که اختلال در فاز G1 چرخه ی سلولی، یعنی جایی که سلول می‌تواند شروع به تکثیر کرده یا به خاموشی و عدم تکثیر وارد شود یکی از علائم مهم سرطان هاست [۳۶].

شناسایی تکثیر سلولی

مطالعات انجام شده نشان می دهند که جهش های سوماتیکی در ژن مهارکننده ی تومورTP53 بیش از سایر ژن ها اتفاق می افتد. ایجاد اختلال در سیستم پیام دهی P53 موجب تکثیرکنترل نشده سلولی می‌شود. علاوه بر آن آسیبTP53 در سلول‌های جنسی موجب ایجاد سندرم لی-فرومنی می‌شود (عارضه ای که موجب می شود افراد در سنین پایین مستعد سرطان های مختلف شوند) [۳۷].

پیام دهی مسیر فاکتور رشد و اختلالات آن

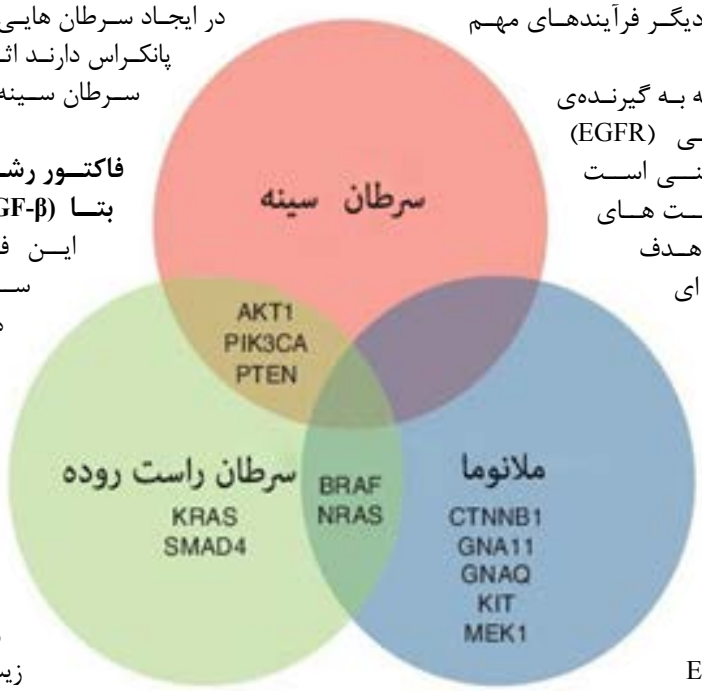
در سلول‌های طبیعی و بسیاری از تومورها، فاز اولیه ی G1 چرخه‌ی سلولی نیازمند پروتئین‌ها و فاکتورهای رشدی است که میتوز را به پیش می برند. ولی برخلاف آن مرحله پایانی G1 به آنها نیاز ندارد. بعضی تومورها قادرند بدون نیاز به میتوژن ها تکثیر پیدا کنند (تصویر۴) [۳۸].

پیام دهی تومورها از طریق گیرنده‌ی فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) از طریق دو مکانیسم انجام می شود، فعال سازی گیرنده وابسته به لیگاند و فعال سازی گیرنده مشتق از لیگاند. دیده شده است که حتی با حذف دمین خارج سلولی این گیرنده ها در بعضی سرطان‌ها مانند گلیوبلاستوماها، تومورها همچنین توانایی ایجاد پیام از طریق دمین های داخل سلولی را دارا می باشند (تصویر۴) [۳۹].

مسیرهای پیام دهی فاکتور رشد گیرنده های تیروزین کینازی

به طور کلی فعال‌سازی گیرنده های تیروزین کینازی از طریق اتصال لیگاند به دمین خارج سلولی آنها صورت می‌گیرد. پس از آن زیرواحدهای تیروزینی دمین های سیتوپلاسمی فسفریله می شوند (تصویر ۵). فسفریلاسیون فرصتی را برای پروتئین های پیام رسان جهت کنترل و تنظیم ژن ها ی مهم دخیل در فرآیند تکثیر سلولی و دیگر فرآیندهای مهم فراهم می‌کند.

فاکتور رشد اپیدرمی که به گیرنده‌ی فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) متصل می‌شود، پروتئینی است که اغلب در تومور بافت های مخاطی بیان می‌شود. هدف قرار دادن EGFR نمونه ای از درمان هدفمند است و نخستین گیرنده ی فاکتور رشد است که جهت درمان سرطان مورد استفاده قرار گرفت [۳۸]. مهار کننده‌های گیرنده‌های فاکتور رشد EGF/EGFR عبارتند از Gefitinib، Cetux-imab، Erlotinib، Panitumumab و Lapatinib که در درمان سرطان های NSCLC، سرطان مخاط ریه مقاوم شیمی درمانی، سرطان راست روده، تومورهای سر و گردن و سرطان سینه کاربرد دارند. مهار کننده‌های گیرنده‌های فاکتور رشد IGF/IGFR در حال بررسی است و احتمالا در درمان سرطان سینه، پروستات، راست روده، کبد موثر باشند. Tras-tuzumab (mAb) مهار کننده‌های گیرنده‌های فاکتور رشد HER2 می باشد.



تصویر۳:آنکوژن‌ها و سرطان های مربوطه

پیام دهی فاکتور رشد آندوتلیال عروقی (VEGF) در سرطان

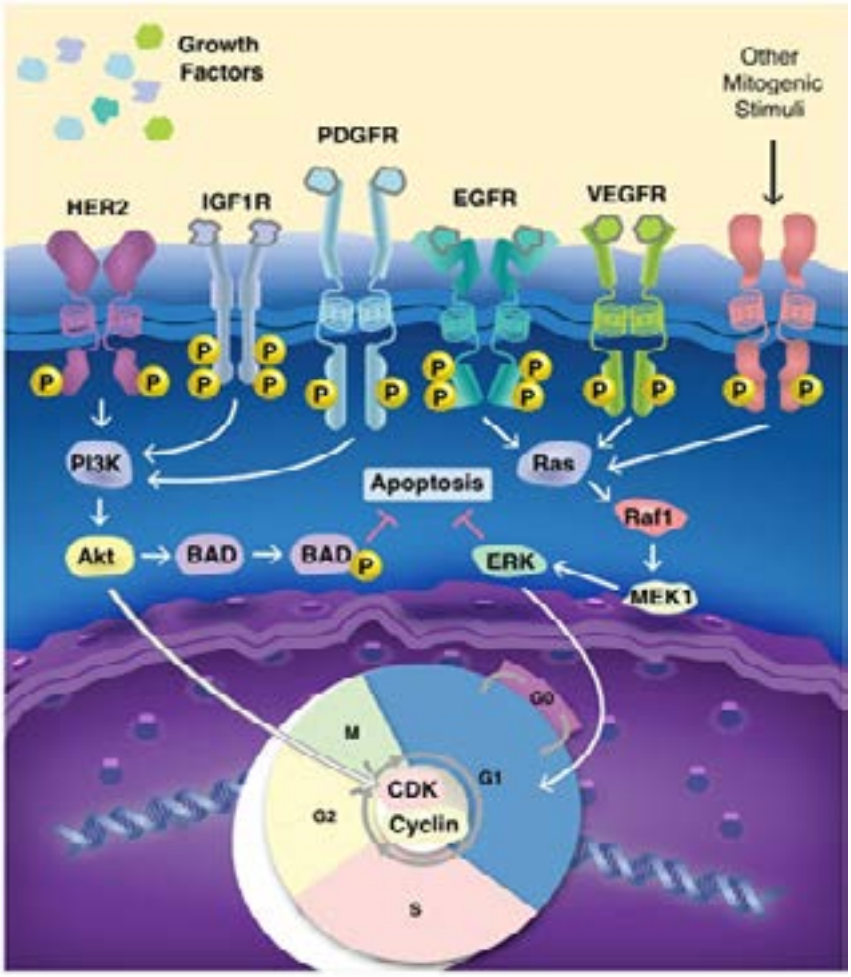
یکی دیگر از عوامل مهم در ایجاد سرطان، گیرنده‌های تیروزین کینازی مانند گیرنده فاکتور رشد آندوتلیال عروقی (VEGFR) است که از طریق اتصال به فاکتورهای رشد آندوتلیال عروقی در ایجاد اختلالاتی مانند سرطان و دیابت نقش دارد. گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال عروقی نوع ۲ (VEGFR-2) محل اصلی اتصال فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF-A) A است که از طریق فعال‌سازی مسیرهای Ras/Raf/MEK و PI3K/Akt/mTOR باعث تکثیر سلول‌های اندوتلیال می‌شود. امروزه مهار کننده‌های این گیرنده در درمان سرطان استفاده می شوند. این فاکتورهای رشد علاوه بر نقش اساسی که در ایجاد سرطان هایی مثل معده، کبد،کلیه و پانکراس دارند اثر مستقیمی بر متاستاز سرطان سینه دارند [۴۲].

فاکتور رشد تغییر شکل نوع بتا (TGF-β)

این فاکتور خانواده ای از سایتوکاین های دایمری همولوگ می باشد. این فاکتور رشد از طریق گیرنده های سرینی و ترئونینی خود در اعمال زیستی مختلفی مانند تکثیر سلولی، آپوپتوز، پاسخ ایمنی، رگ زایی و دیگر اعمال زیستی مشارکت می‌کند (تصویر ۶). اختلال در پیام دهی این فاکتور رشد منجر به اختلالاتی مثل التیام غیر عادی زخم ها، غیر عادی شدن یا فیبروز بافتی، بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان و بیماری‌های خود ایمنی می شود. علاوه بر این، پروتئین‌های داخل سلولی SMAD که پروتئین‌هائی هستند که در اثر اتصال فاکتور رشد تغییر شکل بتا به گیرنده های سرین/ ترئونین کینازی فعال می شوند و وظیفه انتقال پیام به هسته و تغییر میزان بیان ژن‌ها را بر عهده دارند از دیگر عوامل موثر در تکثیر سلولی می باشند [۴۳].

پیام دهی غیر عادی در سرطان

مسیر های پیام دهی که وظیفه تنظیم اعمال طبیعی سلول را برعهده دارند ممکن است در ایجاد سلول های بدخیم نیز نقش داشته باشند. از جمله



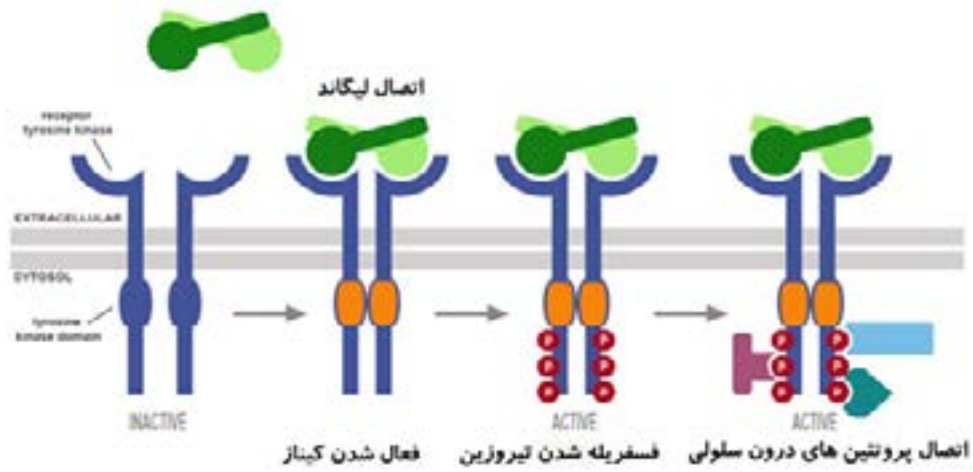
تصویر ۴: مسیرهای سیگنال دهی گیرنده های تیروزین کیناز مختلف دخیل در تومورزایی. مسیر های سیگنال دهی فاکتورهای رشد در صورت اختلال منجر به تکثیر کنترل نشده و ایجاد تومور های بدخیم می شوند. در ۱۰ سال گذشته مهارکننده های متعددی برای تیروزین کینازها طراحی و توسط FDA تایید شده اند تا برای درمان سرطان های مختلف استفاده شوند.

این مسیرها که در رشد و تکثیر نقش دارند می توان به مسیرهای Ras/Raf/MEK، pI3k/Akt/mTOR و مسیرهای پیام دهی Wnt/β-catenin اشاره کرد. این مسیرها علاوه بر تنظیمات تکثیر و رشد سلولها در اعمال فیزیولوژیک متعدد دیگری مانند آپوپتوز، تنظیم چرخه ی سلولی، حفظ و نگه داری DNA سلول، رونویسی ژن، بقا وحیات سلول، متابولیسم، رگ¬زایی، بهبود زخم، مهاجرت سلولی، تمایز نیز نقش دارند (تصویر ۷) [۴۳].

مسیر پیام دهی pI3k/Akt/mTOR

این مسیر یک مسیر پیام دهی اصلی برای اعمال طبیعی مختلف سلول می باشد. این مسیر همچنین در کنترل متابولیسم، هومئوستازی، رشد و تکثیر سلول های طبیعی و تا حدودی در سرطان نقش دارد [۴۴]. به این دلیل هرگونه تغییر در این مسیر می‌تواند باعث تومورزایی شود. مطالعات همچنین نشان می دهند که فرآیند رگزایی در تومورهای سرطانی و نیز التهابات ناشی از سرطان در اثر تغییر در این مسیر پیام رسانی می باشد (تصویر ۸). ایجاد جهش های سرطانی در برخی از واسطه های این مسیر باعث اختلال در فرآیند مهار تومور می شود. بررسی ژنوم سلول‌های سرطانی نشان می‌دهد که این مسیر در ایجاد سرطان نقش بسیاری دارد به گونه‌ای که در سرطان‌های انسانی بیش‌ترین تغییرات در این مسیر دیده می‌شود. امروزه از مطالعات سلولی مولکولی اطلاعات ارزشمندی به دست آمده که راه های موثری برای کنترل مسیر پیام دهی سلول‌های سرطانی از طریق مهار کننده های ضد سرطانی پیش روی محققین گذاشته اند. این مسیر پیام دهی که در حالت معمول اعمال سلولی و حیات آن را تنظیم و تضمین می کند، تحت تاثیر جهش‌های سوماتیکی ایجاد شده روی ژن های pI3k/Akt/mTOR باعث تسریع فرآیندهائی مانند رشد، تکثیر، تمایز، آپوپتوز، متابولیسم و دیگر اعمالی سلولی می شود به گونه ای که فرآیند تومور زایی راتسریع خواهد کرد [۴۵].

از سوی دیگر جهش‌های موثر بر سلول‌های جنسی که منجر به تغییر این مسیر می‌شوند، از جمله عوامل سرطان های ارثی به حساب می آیند. برای مثال فقدان پروتئین PTEN (پروتئینی که با فعالیت

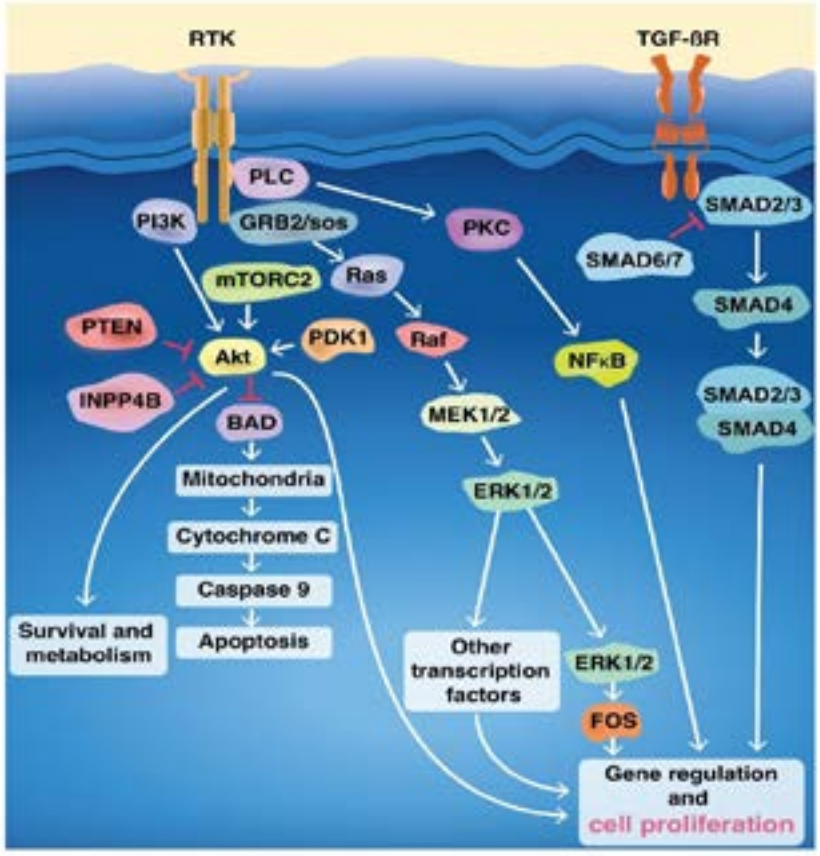


تصویر ۵: فرآیند فعال سازی گیرنده های تیروزین کینازی

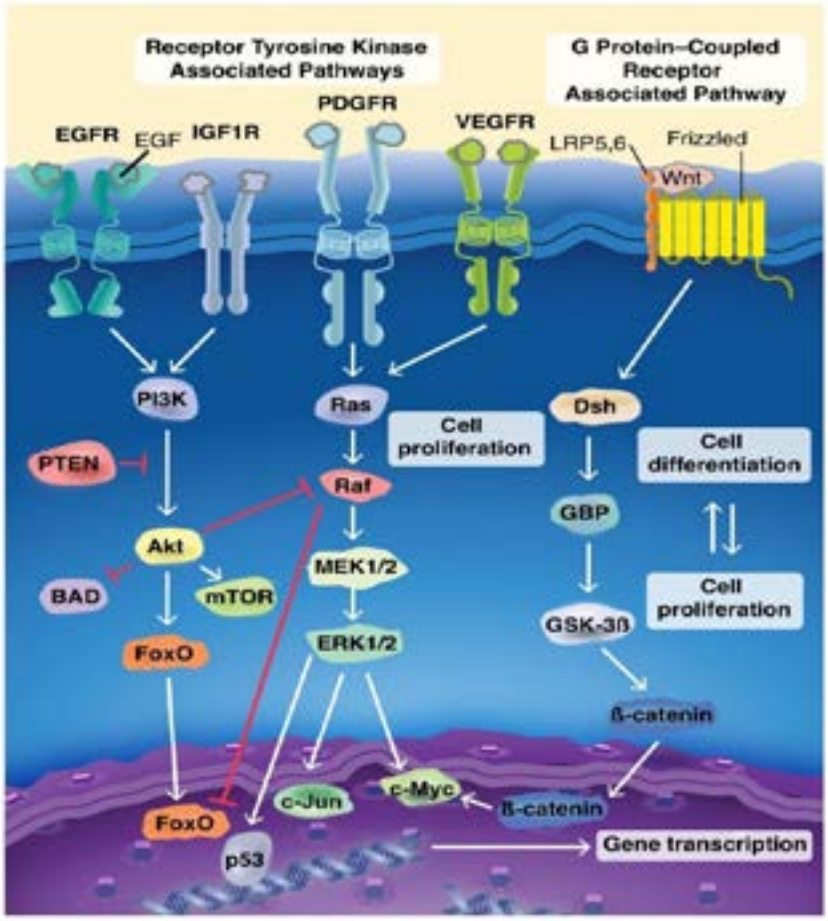
فسفاتازی خود باعث مهار مسیر Akt و جلوگیری از تکثیر سلول ها و سرطان می شود) به دلیل جهش های اعمال شده در سلول های جنسی باعث تغییر مسیر pI3k/Akt/mTOR در جهت سرطانی شدن سلول ها و ایجاد تومور می شود. علامت اصلی فقدان PTEN، سندرم کاودن یا سندرم هارتومای چندگانه است که یک بیماری اتوزومی غالب است که علامت مشخص آن ایجاد زخم های ملایم یا خوش خیم روی پوست و غشاهای مخاطی است که باعث ایجاد سرطان در سینه، تیروئید و یا سایر اندام ها می شود [۴۵].

فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز (PI3K)

این کیناز یک پروتئین آنزیمی پیام رسان است که فسفاتیدیل اینوزیتول (در غشای پلاسمائی و پیش ساز فسفواینوزیتیدهاست) را در هیدروکسیل'۳ فسفریله می کند. فسفو اینوزیتیدها مولکول های زیستی هستندکه فعالیت‌های سلولی از قبیل مرگ و بقای سلولی را تنظیم و در فعال‌سازی لنفوسیت‌ها و پیام دهی نقش دارند [۴۶]. خود فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز از طریق چند مسیر پیام دهی مانند توسط سایتوکین ها، ایتتگرین



تصویر۶: مسیرهای پیام دهی فاکتور رشد تغییر شکل بتا. این نمودار ساده نشان می دهد که چگونه دو مسیر تیروزین کینازی گیرنده هورمون رشد و پروتئین سرین/ ترئونین گیرنده با هم ادغام شده و تکثیر سلولی و دیگر فرآیندها را تنظیم می کنند.



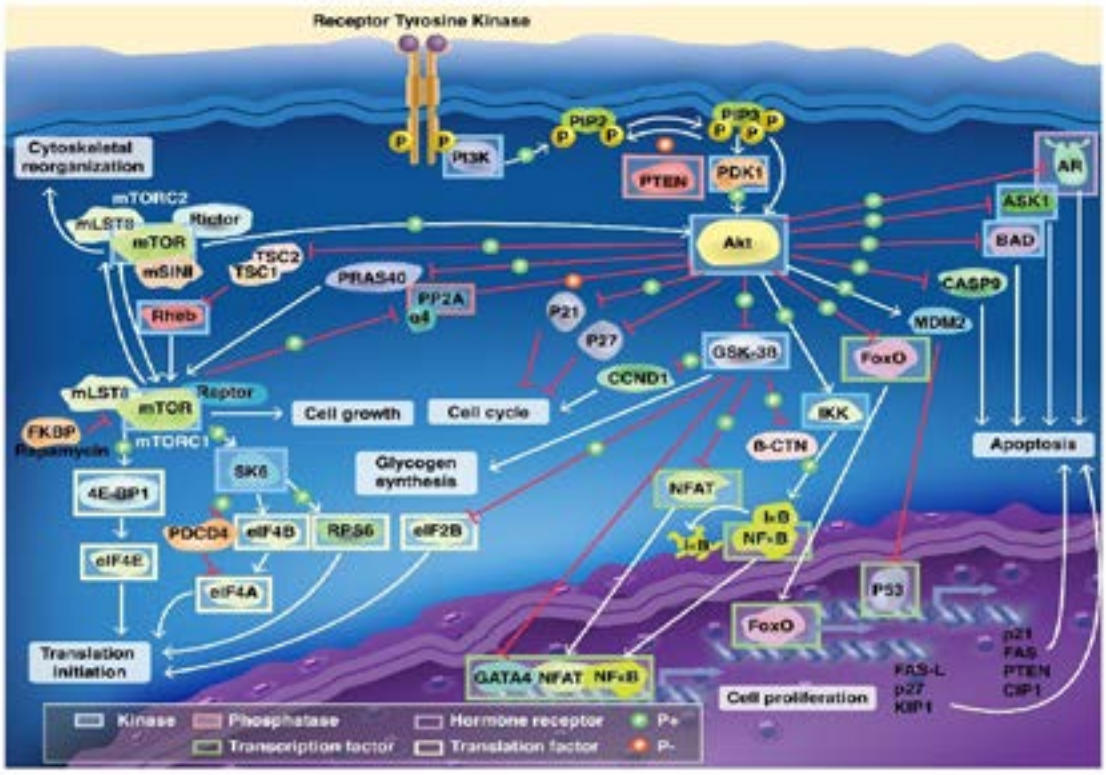
تصویر ۷: مسیرهای پیام دهی مهم در تکثیر سلول‌های سرطانی. علاوه بر نقش کلیدی گیرنده‌های تیروزین کینازی در پیشرفت سرطان، خانواده‌های دیگر گیرنده ها که آنها هم با پروتئین G عمل می کنند، در تکثیر سلول های سرطانی نقش دارند.

ها و فعال سازی گیرنده های لنفوسیت های یا توسط لیگاند گیرنده‌ی وابسته به پروتئین(GPCR) G) فعال می شود [۴۷].

اتصال لیگاند ها و فعال سازی گیرنده ی تیروزین کیناز و هم چنین فعال سازی گیرنده ی GPCR باعث فعال سازی PI3K در محل غشای سلولی می‌شود. این آنزیم به نوبه خود باعث فسفریلاسیون فسفاتیدیل اینوزیتول دی فسفات و تولید فسفاتیدیل اینوزیتول تری فسفات می‌شود (تصویر۹). تجمع فسفاتیدیل تری فسفات‌ها و دخالت پروتئین های دارای دمین pH مانند سرین-ترئونین کیناز Akt (پروتئینی که نخستین بار در سرطان ایجاد شده در موش از نژاد A و نسل k که قابلیت تبدیل t را دارد، شناسائی شد) و پروتئین کیناز۱ وابسته به فسفو اینوزیتید تری فسفات باعث فعال شدن مسیرهای پیام دهی خاصی می شود که سبب رشد، متابولیسم، تکثیر سلولی، آپوپتوز و بسیاری دیگر از اعمال سلولی می شود [۴۸].

کلاس IA فسفاتیدیل اینوزیتول کیناز با گیرنده تیروزین کیناز برهمکنش می‌کند. فعال سازی PI3K منجر به فسفریلاسیون PIP2 و ایجاد PIP3 می شود. ایزوفرم IA شامل ۳ نوع زیرواحد می باشد p110β ،p110α و p110δ و هرکدام دارای یک بخش تنظیمی به نام P85 می باشند. در ایزوفرم IB کیناز زیرواحد PI3Kγ با پروتئین G برهمکنش می دهد و این آغاز واکنش هایی آبشاری است که در نهایت منجر به تنظیم یک فعالیت حیاتی می گردد.

تا به حال سه نوع فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز شناخته شده است. نوع اول یا class I PI3K می باشد که نقش مهمی در سرطان‌های انسانی دارد. نوع دوم یا class II PI3K است که اطلاعات کمی در مورد نحوه انتقال پیام در آن و ارتباط آن با فرآیند تومورزایی و سرطان های انسانی موجود است. اما نوع سوم یا class III PI3K تنها فرم شناخته شده است که فاگوسیتوز خود به خود اجزای سیتوپلاسمی به وسیله ی لیزوزوم ها را کنترل می کند و نقش اصلی در تومورزایی را بر عهده دارد. جهش‌های محرک سرطان که فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز را تحت تاثیر قرار می‌دهند، شامل جهش های فعال کننده‌ی زیر واحد کاتالیتیکی یا جهش های کاهش دهنده ی عملکردآنزیم هستند که بر دمین تنظیمی هترو دایمرهای آن تاثیر می گذارند. علاوه بر پروتئین تیروزین کینازها که قبلا توضیح داده شدند تعداد زیادی از گیرنده های وابسته به پروتئین G نیز در رشد غیر طبیعی و فرآیند های منتهی به سرطان نقش دارند [۴۹].



تصویر ۸: مسیر پیام دهی PI3k/Akt/mTOR. هرگونه تغییر در این مسیر پیام دهی پیچیده منجر به انواع مختلفی از سرطان ها در انسان می شود. اختلال در این مسیر از طرق مختلف می تواند ایجاد شود: اختلالات فاکتور رشد و مسیر پیام دهی گیرنده فاکتور رشد، تداخل مسیرهای پیام دهی، جهش در انکوژن ها یا ژن های مهارگر تومور در سلول های جنسی.

نقش فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز در سرطان و ارتباط جهش های آن با تومور های انسانی

وجود ارتباط میان فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز و نقش جهش های آن در سرطان‌های مختلف بافت های سخت انسانی به اثبات رسیده است. به عنوان مثال تومور های انسانی مرتبط با جهش‌های دمین کاتالیتیکی p110α فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز شامل تومورهای سینه، مجاری ادراری، غشای داخلی و دهانه رحم، پوست، تخمدان، معده، مجاری صفراوی، مجاری فوقانی تنفسی، روده‌ی کوچک و مری می باشند. همچنین تومورهای غشای داخلی و دهانه رحم، تومور راست روده، مجاری فوقانی تنفسی، سیستم عصبی مرکزی، مننژ، سینه، مری، مجاری ادراری، ریه، تخمدان و کبد با جهش های دمین تنظیمی فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز در ارتباطند [۵۰].

ساختار، عملکرد و پیام دهی پروتئین PTEN

پروتئین PTEN به عنوان یک پروتئین مهار کننده ی توموری فعالیت پیام دهی فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز را کم می کند و از این طریق مسیر منتهی به Akt را مهار می کند و از این رو نقش مهمی در تنظیم اعمال سلولی پایه مانند رشد، تکثیر و تولید انرژی بازی می کند (تصویر ۱۰). این پروتئین به عنوان یک فسفاتاز، عملکرد گروه هیدروکسیل حلقه اینوزیتول را در محل '۳ دفسفریله می کند و PIP3 را به PIP2 تبدیل می کند. PTEN پروتئین های دارای باقیمانده های تیروزین فسفات مانند فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز و FAK را شناسایی و علاوه بر این برای پروتئین های دارای باقیمانده های ترئونین و سرین مثل پروتئین تغییر شکل SHC مانند یک فسفاتاز عمل می کند [۵۱].

نقش PTEN و جهش های آن در سرطان های مختلف

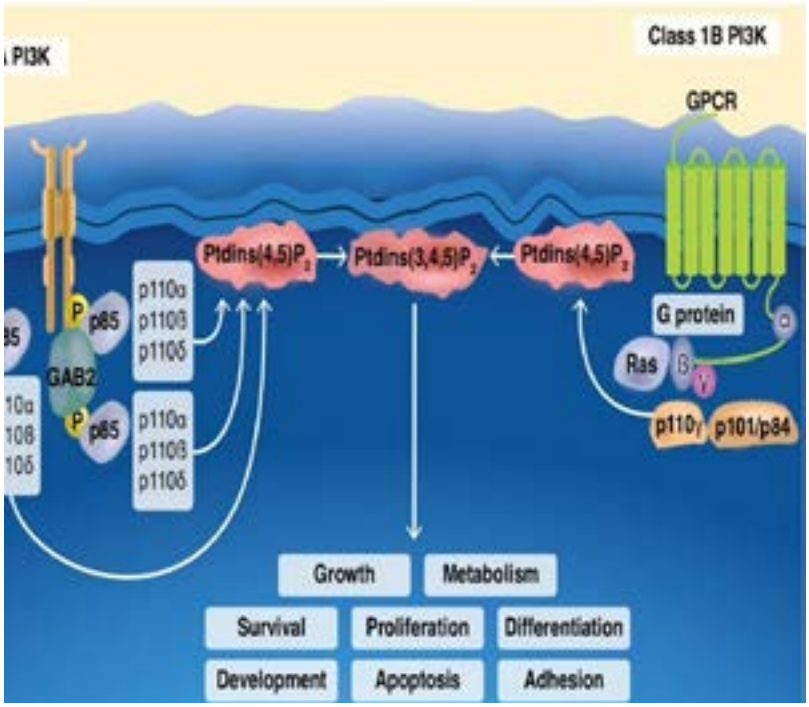
مطالعات انجام شده نشان می دهد که PTEN در سرطان‌های غشای داخلی و دهانه رحم، سیستم عصبی مرکزی، پوست، روده‌ی بزرگ، پروستات، مجاری صفراوی، غدد بزاقی، چشم، سینه، تخمدان و سرطان معده نقش دارد. جهش های موثر بر سلول های جنسی که باعث اختلال در PTEN می شوند

باعث اختلالات ژنتیکی مانند سندرم کاودن و سندرم BRR می‌شوند. در این افراد زخم‌هایی در پوست یا دیگر اندام های بدن دیده می شود. این اختلالات ژنتیکی می¬تواند زمینه ساز انواع تومور های بدخیم دیگر شود. جهش‌های سوماتیکی مانند حذف شدگی، برش، جهش‌های نقطه‌ای و دیگر نقایص در تعداد زیادی از سرطان‌های انسانی دیده شده است. پروتئین PTEN همانند پروتئین P53 یک مهارکننده‌ی توموری می باشد از این رو ژن آن یکی از مهم ترین ژن ها در مبحث جهش های سرطان زاست [۵۳].
پروتئین تغییر شکل SHC1 یا پروتئین C1 یک پروتئین واسطه در مسیر پیام رسانی Ras-MAP kinase است که در اثر عوامل محرک در محل تیروزین فسفریله می شود. این پروتئین دارای دمین PTB و SH2 می باشد. دمین SH2 پروتئین، سوبسترای اصلی و مهم برای PTEN است و دارای ۳ ایزوفرم p52SH-C1،p46SHC1 و p66SHC1 است که توسط یک ژن بیان می شوند. دو ایزوفرم p52SHC1 و p46SHC1 وظیفه پیام دهی را از طریق مسیر Ras و با اثر بر گیرنده های فاکتور رشد تسهیل می کنند. ایزوفرم p66SHC1 از طریق تنظیم میزان گونه های فعال اکسیژن روی طول عمر سلولی تاثیر دارد. مطالعات انجام شده نشان می دهد که ایزوفرم های SHC1 نقش مهمی در ایجاد تومور های بافت سخت دارد [۵۴].

ساختار، عملکرد وپیام دهی سرین-ترئونین کیناز Akt یا پروتئین کیناز B

این پروتئین کیناز عضوی از گروه کینازهای AGCمی باشد. این گروه کینازها بعد از کشف پروتئین A، پروتئین کیناز G و پروتئین کیناز C به این ترتیب نامگذاری شدند. در این گروه ۱۶ خانواده از سرین- ترئونین کیناز سیتوپلاسمی قرار دارد که فقط ۶ خانواده در جانوران عالی وجود دارد. خانواده پروتئین کیناز B شامل بیش از ۶۰ پروتئین کیناز است و مرکزی برای دریافت و پاسخ به پیام ها تشکیل می دهد و پاسخ های درون سلولی متنوعی از طریق واسطه ها و فاکتور های دیگر تولید می کند.

به دلیل همین نقش برجسته‌ای که در پیام‌دهی طبیعی و گاه غیر معمول دارد، می تواند طیفی وسیعی از بیماری ها مثل سرطان و دیابت و تخریب نورون ها را به همراه داشته باشد. از این رو جزء کینازهائی است که سهم بزرگی از تحقیقات پایه و دارویی را به خود اختصاص می دهد.
Akt دارای سه ایزوفرم می باشد Akt1/PKBα، Akt2/PKBβ و Akt3/PKBγ. هر ایزوفرمی دارای یک دمین PH، یک دمین مرکزی کاتالیتیک سرین- ترئونین و یک دمین C- ترمینال می باشد. دمین H به محصولات PI3K، فسفاتیدیل اینوزیتول دی و تری فسفات (PIP2 و PIP3) متصل می شود و این بر همکنش باعث جابه جایی Akt به غشای پلاسمایی می شوند و در آنجا توسط آنزیم پروتئین کیناز ۱ وابسته به فسفواینوزیتید (PDK-1) در محل ترئونین ۳۰۸ موجود در لوپ فعال سازی دمین کاتالیتیک فسفریله می شود. برای فعال سازی کامل فسفریلاسیون دیگری در محل سرین ۴۷۳ توسط کمپلکس آنزیم mTOR–Rictor (یاmTORC2) صورت می گیرد (تصویر ۱۰) هرچند که این فرآیند های فعال سازی ممکن است به کیناز های دیگری از جمله کیناز وابسته به اینتگرین، پروتئین کیناز وابسته به DNA و ATM نیاز داشته باشد [۵۵].



تصویر ۹: برهم کنش های درون سلولی انجام شده توسط فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز نوع اول

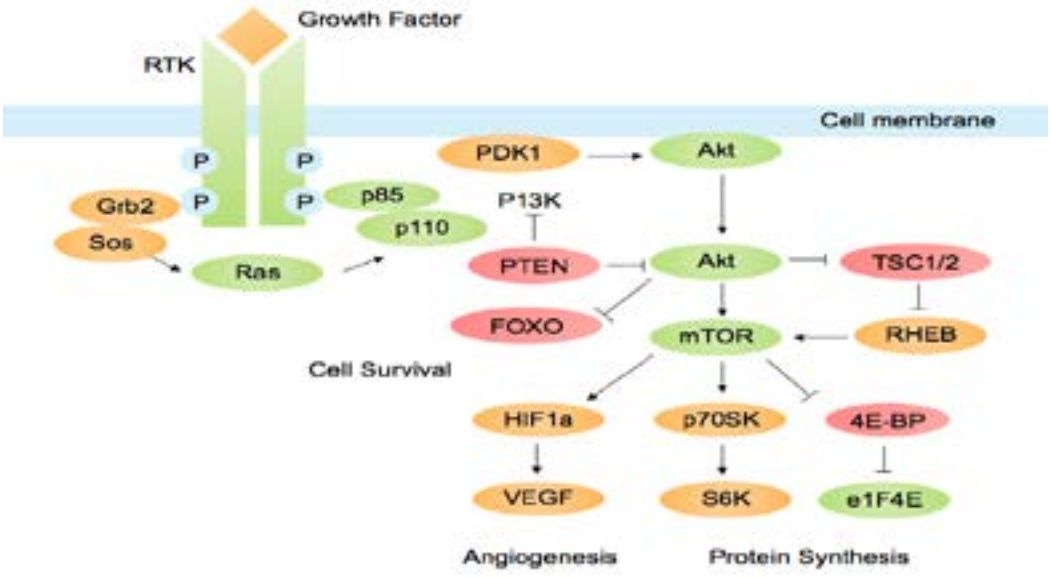
نقش سرین- ترئونین کیناز Aktو جهش های آن در ایجاد سرطان

دیده شده که اختلال در PTEN باعث فعالیت افسار گسیخته Akt می شود و آن هم افزایش سرعت تکثیر سلولی را به دنبال دارد. فعالیت آنزیم Akt تولید ترکیباتی می کند که پیام اولیه اعمال سلولی را فراهم می کند که در نهایت منجر به ایجاد تومور می شود. از جمله این اعمال سلولی می توان به آپوپتوز، رونویسی ژن، پیش رفتن چرخه ی سلولی و تغییر متابولیسم سلول ها اشاره کرد. از جمله ترکیبات تولید شده که مستقیما در تکثیر سلولی نقش دارند p21،MDM2 و P27 می باشند [۵۶].

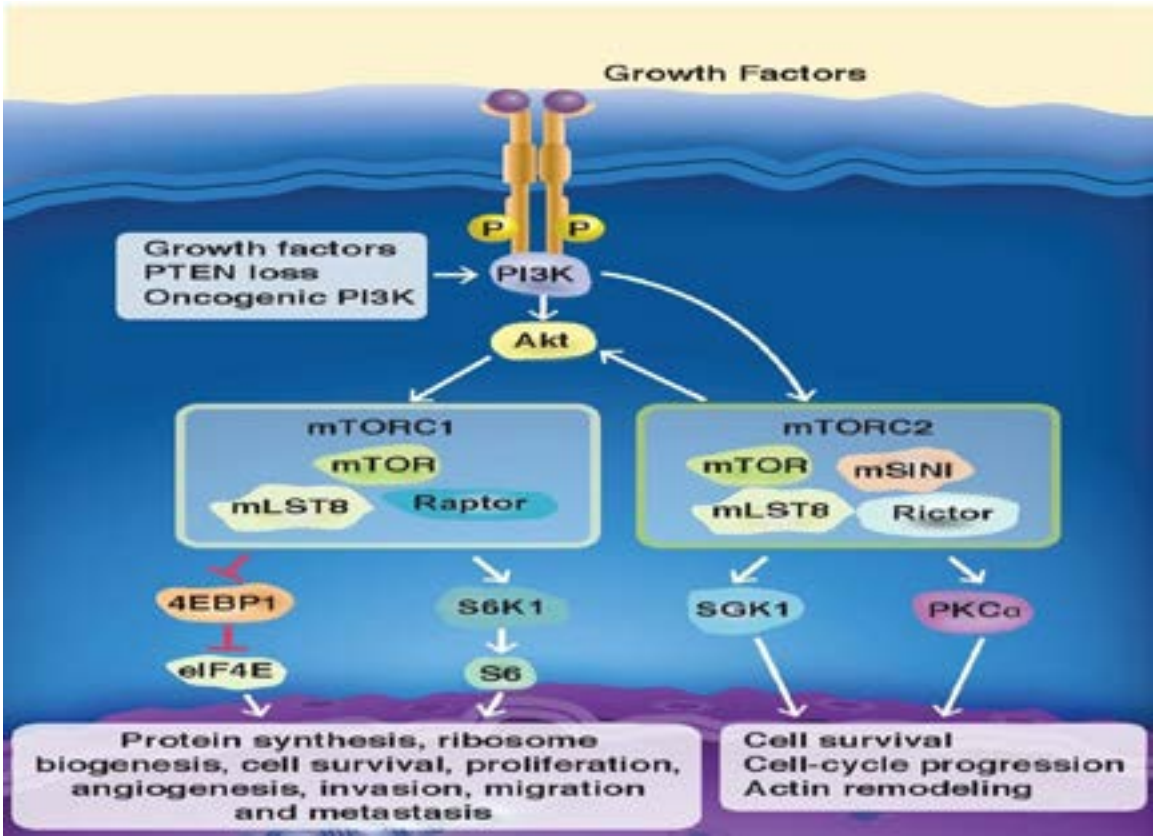
ایجاد یا افزایش تعداد جهش ها در ایزوفرم های آنزیم Akt در انواع مختلفی از سرطان دیده شده است. اختلال در مسیر های پیام‌دهی آنزیم Aktو مسیرهای پایین دستی پیام دهی رشد و تکثیر سلولی در اثر این جهش ها علت اصلی ایجاد بسیاری از سرطان هاست. از این رو بررسی کیناز Akt و مسیر های مربوط به آن در تولید دارو ها و درمان های ضد سرطانی بسیار موثر خواهد بود. از جمله سرطان های انسانی که در اثر جهش های Akt به وجود می آیند شامل سرطان‌های مننژ، سینه، غشای داخلی رحم، مجاری ادراری، تیروئید، پوست، ریه، تخمدان، سلول های بنیادی هماتوپویتیک بافت لنفوئید و کلیه می باشند [۵۷].

ساختار، عملکرد و تنظیم آنزیم کیناز پستاندارن (هدف راپامایسین)

راپامایسین یک آنتی بیوتیک ضد قارچی و مهار کننده ی لنفوسیت های T است. مطالعه روی راپامایسین منجر به کشف و روشن شدن مسیر پیام دهی mTOR شده است. این آنزیم کیناز جزء خانواده بزرگ پروتئین کیناز های وابسته بهPI3K است که پروتئین کیناز ATM که اختلال در ژن آن باعث اختلالات حرکتی ایجاد می شود نیز جزء این خانواده بزرگ می‌باشد [۵۸]. همچنین پروتئین کینازهای وابسته به DNA و چندین کیناز دیگر که مربوط به فرآیندهای حفاظت و ترمیمDNA هستند نیز جزء این خانواده هستند. آنزیم mTOR باعث انتشار پیام های مسیر پیام دهی فاکتور رشد می شود و از این رو موجب تکثیر، بقا و رشد سلولی می شود. پیام دهی زیاد mTOR در انواع زیادی از سرطان ها مشخص شده است. تلاش های موفقیت آمیز زیادی برای کشف داروهای کنترلی مسیر پیام دهی mTORشده که کشف ۲ مهار کننده ی قوی برای درمان سرطان سلول های کلیه، سینه، پانکراس ودیگر اندام ها را بدنبال داشت. راپامایسین نخستین بار از استرپتومایسس هیگروسکوپیکوس استخراج و امروزه به عنوان مهارکننده‌ی قوی اینترلوکین۲ و دیگرسایتوکاین های تنظیم کننده‌ی پاسخ های ایمنی برای جلوگیری از پس زدن پیوند تجویز می شود [۵۹،۶۰].



تصویر ۱۰: مسیر فعال سازی سرین-ترئونین کیناز Akt



تصویر ۱۱: تنظیم اعمال سلولی توسط mTOR. در حضور فاکتورهای رشد، فقدان PTEN یا جهش های سوماتیکی PI3K موجب فعال شدن Akt و کمپلکس mTOR می شود.

اعمال و تنظیمات آنزیم کیناز mTOR

آنزیم کیناز mTOR یک عامل موثر در بخش های آخر مسیر PI3K/Akt می باشد که از طریق ۲ زیر واحد خود که هر کدام از بخش های مختلفی تشکیل شده است اعمال مختلف زیستی را انجام می دهد.mTOR از دو زیرواحد mTORC1 و mTORC2 تشکیل شده است. زیر واحد mTORC1 که به راپامایسین حساس است از Raptor، mTOR و mLST8 تشکیل شده است. این کمپلکس تکثیر و رشد سلولی را با فسفریلاسیون مهارکننده ی ترجمه 4E-BP1 و کیناز S6 پروتئین ریبوزم (S6K) تنظیم می‌کند. هم چنین این کمپلکس قادر به تنظیم دیگر اعمال زیستی از قبیل ترجمه، تولید ریبوزوم، اتوفاژی، متابولیسم گلوکز، پاسخ سلولی به کمبود اکسیژن در بافت های بدن و دیگر اعمال مختلف مربوط به سلول‌های سرطانی مثل متاستاز است. زیر واحد mTORC2 به راپامایسین مقاوم است و شامل بخش های Rictor ،mTOR، و mLST8 و mSin1 است. این کمپلکس با فسفریله کردن چندین پروتئین تنظیم تکثیر و حیات سلولی را انجام می دهد. بخش هایی که mTORC2 فسفریله می‌کند شامل: Ser473 بر روی Akt، سرین و ترئونین کیناز هایی مثل سرم و گلوکوکورتیکوئیدکیناز تنظیم شده ۱ (SGK1) و پروتئین کیناز (PKCα)Cα می باشند (تصویر ۱۱) [۶۱].

داروها و روش های درمانی مختلفی برای جلوگیری از پیام دهی مسیرهای مرتبط با mTOR از قبیل PI3K/Akt/mTOR یافت شده و مورد استفاده قرار می گیرد [۶۲].

مهار mTOR

علاوه بر مسیر فاکتور رشد، در هنگام کمبود اکسیژن و آمینواسیدها فعال سازی mTOR نیز صورت می گیرد. کمبود طولانی مدت اکسیژن در شرایط

معمـول کشـنده اسـت. از ایـن رو سـلول هـای سـرطانی راه کار هایـی بـرای برقـراری حالـت طبیعـی پیـش بینـی کرده‌انـد. بـه عنـوان مثـال فاکتـور القـا پذیـر هیپوکسـی (Hif-1α) کـه یـک فاکتـور رو نویسـی و تنظیـم کننـده عمـده رگ زایـی اسـت هنـگام کمبـود اکسـیژن وارد عمـل مـی شـود. مسـیر PI3K/Akt/mTOR از طریـق افزایـش بیـان ژن Hif-1 باعـث ایجـاد پیـام هـای حیاتـی مـورد نیـاز تومورهـای در حـال رشـد مـی شـود [۶۳].

در حقیقـت فاکتـور Hif-1α رونویسـی ژن پروتئیـن هایـی مثـل VEGF، PDGFو دیگـر پروتئیـن هایـی کـه رگ زایی را تحریـک مـی کننـد، افزایـش مـی دهـد. بـه طـور کلـی Hif-1α و mTOR و دیگـر پروتئین‌هـای تنظیمـی بـه سـازگاری تومـور هـا بـا شـرایط کمبـود اکسـیژن کمـک مـی کننـد. بنابریـن mTOR از طریـق Hif-1α رگ زایـی یا آنژیوژنـز را تشـدید مـی کنـد. از طـرف دیگـر ژنـی بـه نـام VHL وجـود دارد کـه مهـار کننـده ی تومورهـای سـندرم ون هیپـل لینـدا را تولیـد مـی کنـد کـه باعـث تخریـب HiF-1α و جلوگیـری از رگ زایـی تومـور می‌شـود و جلـوی رشـد تومـور را مـی گیـرد. در حـال حاضـر دو مهـار کننـده ی mTOR کـه هـر دوی آنهـا پارالـوگ یـا آنالـوگ راپامایسـین هسـتند بـه عنـوان داروهـای درمانـی علیـه آنژیوژنـز اسـتفاده مـی شـوند. Temsirolimus از جملـه مهـار کننـده هـای mTOR بـرای درمـان سـرطان پیشـرفته ی کلیـه و Everolimus از جملـه مهـار کننـده هـای mTOR بـرای درمـان سـرطان پیشـرفته ی کلیـه، تومـور هـای پانکراسـی، سـرطان سـینه هسـتند [۶۰].

سندرم Von Hippel-Lindau

یـک سـرطان ارثـی اسـت کـه بـه دلیـل جهـش در ژن VHL سـلول هـای جنسـی ایجـاد مـی شـود. ایـن سـندرم احتمـال ابتـلا بـه انـواع سـرطان و تومورهـای بدخیـم را افزایـش مـی دهـد. هـم چنیـن جهـش هـای تـک گیـر یـا اتفاقـی در ژن VHL نیـز موجـب ابتـلا بـه انـواع مختلفـی از سـرطان هـای کلیـه مـی شـود. پروتئیـن حاصـل از ژن VHL توانایـی افـزودن یوبیکویتیـن بـه HIF، تخریـب و غیـر فعـال سـازی آن را دارنـد. از ایـن رو جهـش در ژن VHL موجـب عـدم مهـار HIF و در نتیجـه افزایـش رگ زایـی و ایجـاد سـایر سـرطان هـای مربوطـه هنـگام کمبـود اکسـیژن مـی شـود [۶۴].

جهـش هـای موثـر بـر پیـام دهـی مسـیر mTOR و سـرطان هـای ایجـاد شـده

سـرطان هایـی کـه کـه در اثـر اختـلال در ایـن مسـیر ایجـاد مـی شـوند شـامل سـرطان غشـای داخلـی رحـم، کلیـه، روده ی بـزرگ، ریـه، پوسـت، مـری، مجـاری فوقانـی تنفسـی، مجـاری ادراری، سـینه، تخمـدان، سـلول‌های بنیـادی هماتوپویتیـک و بافـت لنفـاوی، کبـد، پانکـراس ومغـز مـی باشـند. بـا روشـن شـدن مسـیرهای PI3K/ Akt/mTOR و ارتبـاط آنهـا بـا سـایر مسـیر هـای منتهـی بـه ایجـاد سـرطان، انـواع مختلـف مهـار کننده‌هـا بـرای مسـیر mTOR کشـف و مـورد اسـتفاده قـرار گرفـت. نسـل اول ایـن مهارکننـده هـا در شـرایط خاصـی موثرنـد ولـی بیشـتر فرآینـد هـای وابسـته بـهmTORC1 را مهـار مـی کننـد. امـا نسـل دوم ایـن مهارکننـده هـا روی هـر دو کمپلکـس C1 و C2موثـر انـد. بـه خصـوص در مهـار فرآینـد هـای وابسـته بـه Akt/mTOR کـه محـرک ایجـاد تومورنـد موثرتـر هسـتند [۶۵].

References

1. www.who.int
2. www.cancer.org
3. **Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, B. Harikumar K, T. Tharakan Sh, S.Lai O، Sung B.** (2008). Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. Pharm Res; 25(9):2097–2116.
4. **Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT.** (2010). Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. Clin Microbiol Rev; 23(4):713–739.
5. **Frank SA**. (2007). Dynamics of Cancer: Incidence, Inheritance and Evolution. Princeton (NJ): Princeton University Press; 61–65.
6. **Di Lonardo A, Nasi S, Pulciani S.** Cancer: we should not forget the past. J Cancer (2015); 6(1):29–39.
7. www.nature.com
8.www.cancer.gov
9. www.genome.gov
10. www.nature.com
11. **Miller MJ, Foy KC, Kaumaya PT**. (2013). Cancer immunotherapy: present status, future perspective, and a new paradigm of peptide immunotherapeutic. Discov Med; 15(82):166–176.
12. **Stegmeier F, Warmuth M, Sellers WR, Dorsch M.** (2010). Targeted cancer therapies in the twenty-first century: lessons from imatinib. Clin Pharmacol Ther; 87(5):543–552.
13. **Naidoo J, Page DB, Wolchok J**D. (2014). Immune modulation for cancer therapy. Br J Cancer; 111(12):2214–2219.
14. https://www.foxchase.org
15. **Marte B** (2006) Milestone 9 (1953) Two-hit hypothesis. It takes (at least) two to tango. Nature Milestones Cancer.
16. **Knudson AG Jr.** Mutation and cancer: statisti-

update for family physicians. J Am Board Fam Med; 28(1):124–133.
33. **Brand TM, Iida M, Li C, Wheeler DL.** (2011). The nuclear epidermal growth factor receptor signaling network and its role in cancer. Discov Med; 12(66):419–432.
34. **Hoeijmakers JH**. (2001). Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. Nature; 411(6835): 366–374.
35. **Eser S, Schnieke A, Schneider G, Saur D.** (2014). Oncogenic KRAS signaling in pancreatic cancer. Br J Cancer; 111(5):817–822.
36. **Hanahan D, Weinberg RA.** (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. Cell; 144 (5):646–674.
37. **Olivier M, Hollstein M, Hainaut P**. (2010). TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. Cold Spring Harb Perspect Biol; 2(1):a001008.
38. **Scaltriti M, Baselga J**. (2006) .The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. Clin Cancer Res; 12(18):5268–5272.
39. **Li R, Pourpak A, Morris SW**. (2009). Inhibition of the insulin-like growth factor-1 receptor (IGF1R) tyrosine kinase as a novel cancer therapy approach. J Med Chem; 52(16):4981–5004.
40. **Frederick L, Wang XY, Eley G, James CD.** (2000). Diversity and frequency of epidermal growth factor receptor mutations in human Glioblastoma. Cancer Res; 60(5):1383–1387.
41. **Grothey A, Galanis E.** (2009). Targeting angiogenesis: progress with anti-VEGF treatment with large molecules. Nat Rev Clin Oncol; 6(9):507–518.
42. **Samanta D, Datta PK.** (2012). Alterations in the Smad pathway in human cancers. Front Biosci (Landmark Ed); 17:1281–1293.
43. **Le PN, McDermott JD, Jimeno A**. (2015). Targeting the Wnt pathway in human cancers: therapeutic targeting with a focus on OMP-54F28. Pharmacol Ther; 146C:1–11.
44. **Frumand DA, Rommel C**. (2014). PI3K and Cancer: lessons, challenges and opportunities. Nat Rev Drug Discov; 13(2):140–156.
45. **Polivka J Jr, Janku F.** (2014). Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR Pathway. Pharmacol Ther; 142(2):164–175.
46. **Rommel C, Camps M, Ji H.** (2007). PI3K delta and PI3K gamma: partners in crime in inflammation in rheumatoid arthritis and beyond? Nat Rev Immunol; 7(3):191–201.
47. **Grabon A, Khan D, Bankaitis VA**. (2015). Phosphatidylinositol transfer proteins and instructive regulation of lipid kinase biology. Biochim Biophys Acta; 1851(6):724-735.
cal study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA (1971); 68(4):820–823.
17. **Chial H** .Tumor suppressor (TS) genes and the two-hit hypothesis. Nature Education (2008); 1(1):177.
18. **National Human Genome Research Institute website** (1999) Scientists complete first chapter of book of life withdecoding of first human chromosome.
19. **Weinberg R.** (2013). The Biology of Cancer, 2nd ed. New York (NY): Garland Science. p: 269.
20. **The Medical Biochemistry Page website** (2015) .Introduction & table of familial cancer syndromes (non-inclusive listing).
21. **Goodrich DW.** (2006). The retinoblastoma tumor-suppressor gene, the exception that proves the rule. Oncogene. 25(38):5233–5243.
22. **Chin L, Hahn WC, Getz G, Meyerson M.** (2011). Making sense of cancer genomic data. Genes Dev 25(6):534–555.
23. **Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr, Kinzler KW.** (2013). Cancer genome landscapes. Science; 339(6127):1546–1558.
24. **Heemskerk B, Kvistborg P, Schumacher TNM** .The cancer antigenome. EMBO; 32(2):194–203.
25. **Bozic I, Antal T, Ohtsuki H, Carter H، Kim D، Chen S.** (2013). Accumulation of driver and passenger mutations during tumor progression. Proc Natl Acad Sci USA (2010); 107(43):18545–18550.
26. **Greenman C, Stephens P, Smith R, Gillian L D، Hunter Ch، Bignell G.** (2007). Patterns of somatic mutations in human cancer genomes. Nature; 446(7132):1،53–158.
27. **De Roock W, De Vriendt V, Normanno N, Ciardiello F, Tejpar S**. (2011). KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. Lancet Oncol; 12(6):594–603.
28. **Chen Y, Hao J, Jiang W, He T، Zhang X، Jiang T**. (2013). Identifying potential cancer driver genes by genomic data integration. Sci Rep; 3:3538.
29. **Oláh E.** (2005). Basic concepts of cancer: genomic determination. J Int Fed Clin Chem; 16(2).
30. **Pao W, Hutchinson KE**. (2012). Chipping away at the lung cancer genome. Nat Med; 18(3):349–351.
31. **Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E.** (2014). Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 25 Suppl; 3: 27–39.
32. **Rolfo C, Passiglia F, Ostrowski M, Farracho L, Ondøichová T, Dolcan A.** (2015). Improvement in lung cancer outcomes with targeted therapies: an

Akt enhance Mdm2-mediated ubiquitination and degradation of p53. J Biol Chem; 277(24):21843–21850.
58. **Hoffer CA, Klann E**. (2010). mTOR Signaling: at the crossroads of plasticity, memory, and disease. Trends Neurosci; 33(2):67–75.
59. **Ballou LM, Lin RZ**. (2008). Rapamycin and mTOR kinase inhibitors. J Chem Biol; 1(1–4): 27–36.
60 **Houghton PJ**. Everolimus. Clin Cancer Res (2010); 16(5):1368–1372.
61. **Lu M, Wang J, Ives HE, Pearce D**. (2011). mSIN1 protein mediates SGK1 protein interaction with mTORC2 protein complex and is required for selective activation of the epithelial sodium channel. J Biol Chem; 286(35):30647–30654.
62. **Furman DA, Rommel C.** (2014). PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities. Nat Rev Drug Discov; 13(2):140–156.
63. **Serova M, de Gramont A, Tijeras-Raballand A، Dos Santos C, Riveiro ME, Slimane K**. (2013). Benchmarking effects of mTOR, PI3K, and dual PI3K/mTOR inhibitors in hepatocellular and renal cell carcinom5a models developing resistance to sunitinib and sorafenib. Cancer Chemother Pharmacol; 71(5):1297–1307.
64. **Ivan M, Kondo K, Yang H ، Kim W, Valiando J, Ohh M.** (2001). HIF alpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O2 sensing. Science; 292(5516):464–468.
65. **Zhang YJ, Duan Y, Zheng XF.** (2011). Targeting the mTOR kinase domain: the second generation of mTOR inhibitors. Drug Discov Today; 16(7–8):325–331.
48. **Vanhaesebroeck B, Stephens L, Hawkins P**. (2012). PI3K signaling: the path to discovery and understanding. Nat Rev Mol Cell Biol; 13(3):195–203.
49. **Dorsam RT, Gutkind SJ**. (2007). G-protein-coupled receptors and cancer. Nat Rev Cancer; 7(2):79–94.
50. **Jabbour E, Ottmann OG, Deininger M Hochhaus A.** (2014). Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in hematologic malignancies. Haematologica; 99(1):7–18.
51. **Karakas B, Bachman KE, Park BH**. (2006). Mutation of the PIK3CA oncogene in human cancers. Br J Cancer; 94(4):455–459.
52. **Song MS, Salmena L, Pandolfi PP**. (2012). The functions and regulation of the PTEN tumor suppressor. Nat Rev Mol Cell Biol; 13(5):283–296.
53. **Rozakis-Adcock M, McGlade J, Mbamalu G، Pelicci G, Daly R, Li W, Batzer A**. (1992). Association of the Shc and Grb2/Sem5 SH2-containing proteins is implicated in the activation of the Ras pathway by tyrosine kinases. Nature; 360(6405):689–692.
54. **Arencibia JM, Pastor-Flores D, Bauer AF، Schulze JO, Biondi RM**. (2013). AGC protein kinases: from structural mechanism of regulation to allosteric drug development for the treatment of human diseases. Biochim Biophys Acta; 1834(7):1302–1321.
55. **Riaz A, Zeller KS, Johansson S**. (2012). Receptor-specific mechanisms regulate phosphorylation of AKT at Ser473: role of RICTOR in β1 integrin-mediated cell survival. PLoS One; 7(2):e32081.
56. **Crowell JA, Steele VE, Fay JR**. (2007). Targeting the AKT protein kinase for cancer chemoprevention. Mol Cancer Ther; 6(8):2139–2148.
57. **Ogawara Y, Kishishita S, Obata T، Isazawa Y, Suzuki T, Tanaka K, Matsuyama, Gotoh Y**. (2002).

فصلنامه علمی-تخصصی
انجمن های علمی دانشکده علوم زیستی
سال سوم، شماره نهم، بهار ۱۳۹۵

آیا مقاله با ارزش، با ارزش است؟!

حامد حسین زاده (کارشناسی ارشد سلولی تکوینی جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی)
آدرس مکاتبات: hamedbio2@gmail.com



زمانی که انسان جوامع اولیه را تشکیل داد با مسائلی همچون «چگونه منابع طبیعی را به بهترین شکل در دست گیرد»، «چطور یک جامعه را سازماندهی کند»، «کم هزینه ترین راه برای بقا چیست» و بسیاری از این دست سؤال ها مواجه شد و متعاقباً نیاز به ابزارها و مهارت ها و غیره برای انسان ضرورت یافت. در دنیای امروز (به اصطلاح مدرن) این مسائل در چیزی که ما آن را علم و تکنیک های علمی می نامیم مستتر است، از این رو نیاز جوامع به محققان و پژوهش گرانی که به صورت تخصصی در علوم مختلف فعالیت دارند، روز به روز در حال افزایش است. فلسفه علم معطوف است به شناخت شناسی، یعنی شاخه ای از فلسفه که به بررسی مفهوم شناخت می پردازد. به بیان دیگر شناخت شناسی (Epistemology) با وسیله ی کسب معرفت (Knowledge) و حدود و وسعت شناسایی و مقیاس ها یا ملاک هایی (Criteria) را که بدان وسیله می توان با اطمینان درباره صدق یا کذب شناسایی داوری کرد، سروکار دارد. حال می توان این پرسش ها را مطرح کرد که شناخت علمی چیست؟ شناخت علمی چگونه به دست می آید؟ آیا روشی علمی وجود دارد که به طور حتم به حقیقت بیانجامد؟ باید به این موضوع توجه کرد که چون علم توسط افراد (انسان) به کار گرفته می شود، افرادی که در گروه ها کار می کنند و نقش های گوناگون دارند: استاد دانشگاه، دانشجو، دانشمند پژوهشگر، کارورز آزمایشگاه و مهندس، پس در هر بحثی راجع به ماهیت علم باید این نکته را تبیین کرد که «چگونه می توان این دعوی شناخت شناسانه را که علم می تواند حقیقت مربوط به جهان هستی را کشف کند با پرداختن به علم توسط انسان های خطاپذیری که اعضای دانشگاه ها و موسسه های تحقیقاتی و غیره هستند، تلفیق کرد». حال این سؤال کلیدی مطرح می شود که «چه چیزی مرز شناخت علمی را از شناخت غیر علمی متمایز می کند؟» مسئله تعیین مرز فوق العاده اهمیت دارد، زیرا فعالیت های غیر علمی جلوه های متظاهرانه دارند و دعوی علمی بودن می کنند.

همانطور که از موضوع این مقاله پیداست، بر آن شدیم تا بر این مهم واقف شویم که «چه عواملی ما را به سمت ارزش نهادن بر مقاله ای علمی سوق می دهد». هم اکنون که خود نیز در حال نوشتن همین مقاله هستم این سؤال برای من مطرح شده است که «آیا این مقاله، کمکی به ارتقاء علم و تفکر اساتید و دانشجویان خواهد کرد یا نه؟» یعنی چه کسانی بر آن صحه می گذارند و چه افرادی آن را مهمل می خوانند که در هر دو صورت باید این مورد را در نظر گرفت که با چه معیارها یا ارزش هایی؟! در نزد ارسطو ماهیت هر چیزی به تعریف و تئوری (Theoria) آن باز می گردد یعنی تئوری و تعریف هر چیزی بیان کننده ذات و ذاتیات هر چیزی است و از همانجا بیان کننده صورت هر چیزی است. بدین لحاظ می توان گفت اگر هر چیزی به نحوی از وجود حظی دارد بنابراین دارای چیستی و ماهیت است. پس بیایید قبل از هر چیز تعریفی از خود ارزیابی (Evaluation) یا «ارزش نهادن» داشته باشیم، به واقع که تعریف (Definition) صخره ای مطمئن فراهم می کند تا آدمیان بتوانند در میان دریای متلاطم نظریات نسبی گرایانه بر آن بایستد. ارزش در لغت به معنای «قیمت»، «بها»، «ارج»، «برازندگی» و «شایستگی» است، ارزش شناسی به عنوان یکی از مسائل اساسی فلسفه، نوعی نظریه پردازی مربوط به ارزش است که به بررسی مسائل پیرامون ماهیت ارزش، منبع ارزش، ملاک و معیار ارزش می پردازد. ارزش را به زبان ساده چنین می توان تعریف



کرد: «قدر و قیمتی که انسان برای اندیشه ها، امور و اشیا پیرامون خود قائل است. دانشی که به مطالعه و بررسی انواع مختلف ارزش ها می پردازد، ارزش شناس (Axiology) نام دارد که از جمله شاخه های فلسفه به شمار می آید. از دیدگاه بسیاری از فلاسفه، ارزش گذاری امری عقلانی و درونی (Subjective) است و کمتر امری تجربی و بیرونی (Objective) در نظر گرفته می شود، یعنی مبنای ارزش ها یکی نیست. ارزش در نزد افلاطون شناسایی خیر، در اندیشه ارسطو رعایت حد وسط، در اندیشه کانت همان وجدان اخلاقی و احساس تکلیف، برای راسل رهایی از اخلاق و در نظر نیچه میل به قدرت است. در نگاه جامعه شناسی ارزش ها تعهدات ما هستند. آن ها بازتاب تصویری از آن چه خوب است و آن چه خوب نیست هستند. ارزش ها معیارهایی برای قضاوت افراد درباره ی کنش های خود و دیگران اند. آن ها به ما می گویند که انسان چه هدف هایی را باید جست و جو کنند، چه چیزی لازم و چه چیزی ممنوع است.

با توجه به توضیحات داده شده، وقتی مبنای ارزیابی هایمان یکسان نباشد به مسئله ای مهم برخورد می کنیم که آیا ما به واقع نمی توانیم به معیاری واحد برای ارزش گذاری بر مقاله های علمی دست یابیم؟! این موضوع را مطرح کردم چون گاه می بینیم که در کشور ما به دلیل ارزیابی هایی که در جذب دانشجوی دکتری و هیئت علمی و ترفیع اساتید وجود دارد، مقاله های علمی جنبه ی تزئینی، منفعتی و کمی (از نظر تعداد) به خود گرفته است و هدف غائی آن که مطرح کردن فرضیه ای علمی و متعاقباً خلف هایی که دنباله روی آن باشند و در نتیجه به تولید علم (نه شبه علم)، رونق فضای علمی کشور، ارتباط بین دانشگاه ها و مراکز صنعتی و تحقیقاتی کمک کند، به دست فراموشی سپرده شده است. یکی از مشکلات عمده این است که ما کمتر سرمایه گذاری های بلند مدت در زمینه های علمی مانند کشورهایی که پیشگام در تولید علم هستند، داریم که به اجمال می توان این گونه گفت که کمتر به کیفیت مقالات علمی توجه می کنیم. به عنوان مثال در رشته هایی (مانند فیزیک نظری) شاید موضوع آنقدر تخصصی شود که محقق وقتی مقاله اش چاپ می شود چون در آن مقطع زمانی تعداد افرادی که در دنیا در آن زمینه کار می کنند بسیار اندک اند در نتیجه ارجاع کمتری نیز به مقاله اش خواهد شد، اما کار پژوهشگر همراه با ایده ای نو و بسیار با ارزش و با کیفیت است. این حالت می تواند به عکس نیز اتفاق افتد یعنی محققی که در موضوعاتی که عمومی ترند (تعداد افرادی که به آن زمینه علمی وابسته اند، زیادند) فعالیت داشته باشد اما به مقاله ای (پر حجم!) که چاپ می کند بسیار کم به آن ارجاع داده می شود، یعنی ایده ای تازه، نگرشی نو در آن دیده نمی شود. «آیا به واقع باید آن ها را یکسان ارزیابی کرد؟» پس باید ببینیم که مقالات به واقع چگونه ارزیابی می شوند و ملاک های ارزش گذاری آن ها چیست. با توجه به سؤالات مطرح شده امید است، دانشجویان با تعمق بیشتر به مسائل علمی بنگرند.

Reference

1. **Copleston, F. C.** (1946). A history of philosophy: Bentham to Russell. Paulist Press.
2. **Stroll, A., & Popkin, R. H.** (2012). Philosophy made simple. Routledge.
3. **Chalmers, A.** (1976). What is this called science? Indianapolis: Hackett.
4. **Russell, B.** (1946). Philosophy for laymen. Universities Quarterly, 1, 38-49.
5. **Hewitt**, **M.** (2007). How to search and critically evaluate research literature.The NIHR RDS for the East Midlands/Yorkshire & the Humber.
6. **Baars, B. J., & Gage, N. M.** (2012). Fundamentals of cognitive neuroscience: a beginner's guide. Academic Press.

فصلنامه علمی-تخصصی
انجمن های علمی دانشکده علوم زیستی
سال سوم، شماره نهم، بهار ۱۳۹۵

حیات وحش ایران (سگ ایرانی)

سعیده شیرافکن (کارشناس ارشد زیست شناسی سیستماتیک گیاهی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی)
آدرس مکاتبات: saeede.shiafkan@yahoo.com
پریسا منوچهریان (دانشجوی کارشناسی زیست شناسی علوم سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی)
آدرس مکاتبات: Manoochehrianparisa@gmail.com

چکیده: *بهترین سگ های جهان از حیث نگهبانی و جنگی بودن سگ‌های ایرانی، افغانی و سگ های کشورهای همسایه از قبیل قفقاز، عراق و ترکیه هستند. داشتن بهترین سگ‌های گله و چوپان در ایران و افغانستان به دلیل کهن بودن سرزمین، قدمت بسیار بالای همزیستی سگ و انسان و قدمت گله داری است. سگ ها از نظر اندازه، وزن، ظاهر و رفتار تنوع زیادی دارند. به واسطه آمیزش انتخابی توسط انسان ها، سگ ها به صدها زاده مختلف گسترش یافته اند.*

محیط خشن، آب و هوای سخت و حیوانات وحشی تعرض کننده به انسان و گله و دام های مورد نگهداری علتی برای تکامل یافته تر شدن و سازگارتر شدن سگ های مورد نگهداری در این سرزمین ها است. شغل نظامی‌گری در امپراتوری های ایران نیز مزید بر علت شده تا سگ‌ها به صورت سازمان‌یافته در سپاه و اردوهای پادشاهان پرورش، تکثیر و تربیت یابند که یکی از خروجی های این فرآیند نژاد بسیار قدرتمند و جنگجوی افشار است. به جرات می‌توان گفت نژاد افشار قوی ترین سگ گله و نگهبان در کل جهان است و درشتی اندام قابل قبولی هم دارد. اغلب این فرضیه پذیرفته شده که اصل و منشاء سگ خانگی (Canis familiaris) از گرگ خاکستری با نام علمی Canis lupus می باشد که در واقع عضوی از خانواده Canidae از راسته Carnivora است.

سگ ها اهلی شده گرگ خاکستری در حدود ۱۵۰۰۰ سال قبل می باشند. بر طبق مطالعات صورت گرفته، فاصله ژنتیکی بین سگ ها و گرگ ها خیلی کوچکتر از فاصله ژنتیکی شان با هر یک از گونه های دیگر از خانواده Canidae می باشد. همه گونه های Canis کاریوتیپ های مشابهی دارند و آنالیزهای ژنتیکی بر پایه ژن های میتوکندریایی و هسته ای واگرایی کمی را بین اعضای این جنس آشکار می کند.

واژگان کلیدی: *سگ ایرانی، تنوع سگ، انواع سگ، ژن سگ*



مقدمه

سگ واژه کاربردی معمولی است که به افرادی از زیرگونه Canis lupus familiaris اشاره می‌کند. این اصطلاح همچنین می‌تواند برای اشاره به طیف وسیع‌تری از گونه‌های وابسته مانند افرادی از جنس Canis یا سگ های واقعی شامل گرگ، کایوت و شغال، یا افرادی از نژاد Canini شامل سگ وحشی آفریقایی و یا برای اشاره به اعضای خانواده Canidae که شامل روباه ها، سگ Bush، سگ Raccoon به کار رود. سگ خانگی در سال ۱۷۵۸ توسط کارلوس لینه به عنوان Canis familiaris و Canis familiaris domes-ticus طبقه بندی شد و در سال ۱۹۹۳ توسط موسسه Smithsonian و جامعه پستاندارشناسان آمریکایی به عنوان *Canis lupus familiaris* یک زیرگونه از گرگ

خاکستری(*Canis lupus*) دوباره طبقه بندی شد. گرگ خاکستری یک نیای مشترک برای همه ی زاده های سگ های خانگی است [۱].

Kingdom:Animalia
Phylum:Chordata
Class:Mammalia
Order:Carnivora
Family:Canidae
Genus:Canis
Species:*C.lupus*
Subspecies:C.l.familiaris & C.l.dingo

اطلاعات هیبریداسیونی DNA تایید می‌کند که گوشتخواران به دو فوق خانواده بزرگ شامل Canoidea و Feloidea مشتق شده اند [۲]. داروین اظهار داشت من باور ندارم که ما باید لزوما ببینیم که همه سگ های ما از یک گونه وحشی مشتق شده اند. بلکه او پیشنهاد کرد که سگ های خانگی از چندین گونه وحشی گرفته شده‌اند. آنالیزهای فیلوژنتیکی مشتق شده از مارکرهای مولکولی از منشاء سگ خانگی از جد گرگ (*Canis lupus*) حمایت می کند. بنابراین فرضیه داروین رد می شود. این حقیقت که گرگ ها، سگ‌ها و دیگر افراد جنس Canis درون لقاحی دارند، اثبات شده است. علی رغم سطح بالایی از گوناگونی فنوتیپی میان زاده‌ها، واگرایی ژنتیکی در سگ خانگی و بین اغلب گونه های جنس Canis کاملا کم است [۳].

سگ‌ها (Canidae) بطور خیلی ابتدایی نمایان شده اند و بطور خویشاوندی از دوره میوسن تغییراتی را به سمت کوچک شدن داشته اند. رژیم غذایی آنها تنوع داشته و بخشی از آن گیاهخواری است. برای مثال روباه قرمز اروپایی از پستانداران کوچک و پرندگان تغذیه می کند، اما همچنین از حشرات، حلزون ها و توت نیز تغذیه می کند [۴].

تاریخچه تحول و تنوع

از توالی تکاملی اینطور تصور شده که Canid ها از گوشتخوارانی هستند که بیش از ۵۰ میلیون سال قبل وجود داشته و از زمان شروع دوره Eocene مشتق شده اند. این ابتدایی ترین واگرایی در خانواده بزرگ Canoidea است. به هرحال Canid های موجود، از یک جد مشترک در حدود ۱۰ میلیون سال قبل انشعاب گرفته اند. واگریی اولیه Canid از دیگر خانواده های Canoidea با اطلاعات توالی DNA میتوکندریایی به اثبات رسیده است [۲].

اکثریت شواهد علمی در رابطه با ریشه تکاملی سگ خانگی، از یافته های باستان شناسی و مطالعات DNA میتوکندریایی است. زمان واگرایی غالباً ۱۵۰۰۰ سال قبل بوده که بخشی از آن بر پایه شواهد باستان شناسی است که نشان می دهد اهلی شدن سگ‌ها بیش از ۱۵۰۰۰ سال قبل اتفاق افتاده است و بعضی شواهد ژنتیکی نشان می دهد که اهلی شدن سگ ها از اجداد گرگی آنها در آخرین پالئولیتیک بالایی (Upper Paleolithic) که به مرز Pleistocene/Holocene محدود شده، بین ۱۴ تا ۱۷ هزار سال پیش شروع شده است. داده ها بر این مطلب اشاره دارند که سگ ها در ابتدا از گرگ در آسیای شرقی مشتق شده اند و این سگ‌ها اهلی شده سپس بطور وسیعی به سرتاسر جهان مهاجرت کرده اند و به اقلیم آمریکای شمالی در حدود ۸۰۰۰ سال پیش از میلاد رسیدند [۱].

روابط فیلوژنتیکی سگ خانگی

همه گونه های جنس Canis از یک گروه مونوفیلتیک که شامل dhole یا سگ وحشی آسیایی است (*Cuon-alpinus*) شکل می‌گیرند. گرگ خاکستری (*Canis lupus*)، کایوت (*C.latrans*) وگرگ اتیوپی (*C.simen-sis*) از یک گروه مونوفیلتیک هستند که با شغال زرد (*C.aureus*) بیشترین شباهت را از نظر تاکسون خواهری دارند. به هرحال شغال ها یک جد مشترک منحصربه فرد ندارند. تمام گونه های Canis بعلاوه dhole و سگ وحشی آفریقایی (Lycaonpictus) تعداد کروموزوم های یکسانی دارند و همه گونه ها در جنس Canis بعنوان دو رگه شناخته شده اند [۲].

یک آنالیز فیلوژنتیکی از ۷۳۶ جفت باز ژن سیتوکروم b نشان می دهد که فقط گرگ های خاکستری مستقیماً اجداد سگ های خانگی هستند. در یک مطالعه گسترده از ۱۰ جایگاه میکروساتلایتی در سگ های اهلی، گرگ های خاکستری، گرگ های قرمز، شغال های زرد و کایوت ها نشان داده شد که فاصله ژنتیکی بین گرگ های خاکستری و سگ ها همواره از فواصل بین آنها با کایوت ها یا شغال های زرد کوچکتر بوده است. به همین صورت فاصله ژنتیکی آلوزیمی بین سگ ها و گرگ ها از فاصله بین آنها با هر Canid دیگری خیلی کوچکتر بوده است [۲].

تنوع و توزیع ژنتیکی، تغییرپذیری در میان و درون زاده ها

توالی های سگ و گرگ از ۰ تا ۱۲ موقعیت با هم تفاوت دارند و سگ ها همواره با کایوت ها، گرگ

هـای اتیوپیایـی و شـغال هـا در حداقـل ۲۰ موقعیـت بـا هـم متفاوتنـد. بعضـی از توالـی هـا در سـگ هـا یافـت شـده انـد کـه در گـرگ هـا نیـز یکسـانند. توالـی هـای سـگ و گـرگ از درخـت فیلوژنتیکـی نشـان مـی دهـد کـه توالـی سـگ هـا بـه clade 4 دسـته بنـدی شـده انـد [۱-۴].

حداقـل دو دلیـل بـرای قابلیـت تنـوع بـالای زاده هـای سـگ وجـود دارد:

۱- اغلب زاده ها یک منشاء جدید دارند.

۲- بعضـی از اوقـات از Outcross زاده هـا، زاده خالـص سـگ هـا بـه وجـود مـی آیـد کـه از اثـرات آسـیب رسـان دور مـی مانـد و بـا سـطوح بالایـی از آمیـزش یـا حـذف نقایـص ژنتیکـی خـاص همـراه مـی شـود [۲].

بـر طبـق نظـر Wayne،Van Valkenburgh و O'Brie فاصلـه ژنتیکـی Neis بیـن سـگ و گـرگ براسـاس یـک الکتروفـورز آلوزیمـی تـک بعـدی ۰/۰۴۲ اسـت. حداکثـر واگرایـی در سـگ ۱۲ موقعیـت اسـت کـه واگرایـی بیـن گـرگ هـا/ سـگ هـا ۱۲ و بیـن سـگ، کایـوت و شـغال ۲۰جانشـینی و دو دخـول اسـت. بنابرایـن در mtDNA سـگ هـا روابـط دورتـری را بـا شـغال هـا/ کایـوت هـا دارنـد تـا گـرگ هـا [۳].

بطـور ویـژه و خـاص،IGF1 (فاکتـور رشـد شـبه انسـولینی ۱) بـه عنـوان کاندیـدای یـک ژن بـرای اختـلاف در اندازه بـدن در سـگ هـای خانگـی پیشـنهاد شـده اسـت و در 116SNPs بـرای ۵۲۶ سـگ کـه بـه دو گـروه اصلـی زاده‌هـای کوچـک و بـزرگ منشـعب شـده، متفـاوت اسـت. مطالعـات Gray و همکارانـش نشـان داده کـه اغلب زاده هـای کوچـک از سـگ هـا دو مارکـر منحصربـه فـرد دارنـد (عامـل دخـول SINE در اینتـرون۲ از ژن IGF1 و یـک آلـل SNP) کـه در هـر یـک از گـرگ هـا یـا زاده هـای بـزرگ یافـت نشـده اسـت. ایـن نویسـنده اینطـور نتیجـه گرفتـه کـه منشـاء سـگ هـای کوچـک از شـرق میانـه اسـت کـه آنهـا رابطـه بـا گـرگ هایـی کـه از ایـن ناحیـه هسـتند را بـه اشـتراک می‌گذارنـد [۴].

سگ بی موی مکزیکی

Xoloitzcuintli یـا سـگ بـی مـوی مکزیکـی از بیـن یـک جمعیتـی کـه بـه دنبـال هـم ادغـام شـده انـد، احتمـالاً بـا متوقـف کـردن درون آمیـزی بـرای چندیـن نسـل آمـده و بنابرایـن بـه طـور مشـابهی تنـوع ژنتیکـی را کاهـش داده اسـت.

منشـاء ایـن زاده از یـک جـد آمریـکای شـمالی اسـت; آنهـا بـی مـو هسـتند و نسـبت بـه دماهـای خیلـی زیـاد و تابـش اشـعه UV بیـش از انـدازه حسـاس هسـتند، بنابرایـن بعیـد اسـت کـه در محیـط وحشـی زنـده بماننـد. امـروزه Xoloitzcu-intli خیلـی کمیـاب اسـت. بـه هـر طریـق Kennel club آمریکایـی بـا بررسـی Xoloitzcuintli مشـاهده کـرده کـه از سـگ کاکل دار چینـی، دیگـر زاده بـدون مـو مشـتق شـده اسـت [۲].

آناتومی و مورفولوژی سگ

زاده هـای سـگ هـای مـدرن تنـوع زیـادی را در انـدازه، ظاهـر و رفتـار از هـر جانـور خانگـی دیگـری نشـان مـی دهنـد. بـا ایـن وجـود مورفولـوژی آنهـا بـر پایـه اجـداد وحشـی شـان یعنـی گـرگ هـای خاکسـتری معیـن شـده اسـت. سـگ عضـلات قـوی دارد، اسـتخوان هـای مـچ دسـتش بـا هـم ترکیـب شـده انـد، یـک سیسـتم قلبی-عروقـی دارد کـه بـرای بـا حداکثـرِ سـرعت دویـدن و اسـتقامت از آن حمایـت مـی کنـد و دنـدان هایـی کـه بـرای گرفتـن و پـاره کـردن مناسـب شـده انـد [۱].



دم نسـبتاً بلنـد و معمـولاً پرپشـتی دارنـد، گـوش هـا بـزرگ و تیـز شـده انـد، پـوزه طویلـی دارنـد، اولیـن انگشـت پـای جلویـی و پـای پشـتی بـه طـور زیـادی از نظـر انـدازه کاهـش یافتـه اسـت، فرمـول دندانـی آنهـا

Xoloitzcuintle Mexican Hairless Dogs



به شرح زیر می‌باشد:

$$\frac{3}{3}\cdot\frac{1}{1}\cdot\frac{4}{4}\cdot\frac{1-4}{2-5}$$

طیف وسیعی را در سرتاسر جهان بجز نیوزیلند، ماداگاسکار و خیلی از قسمت های اندونزی و جزایر آرام دارند. دارای ۱۵ جنس هستند. سگ ها تنوع گسترده ای در ارتفاع و وزن دارند. کوچکترین سگ بالغی که شناخته شده سگ تری یر یورکشایر است که فقط ۶/۳ سانتی متر با 2.5in شانه، ۹/۵ سانتی متر یا 3.7in درازا و طول سر و بدن و وزنش فقط ۱۱۳ گرم می باشد. بزرگ ترین سگی که شناخته شده یک Mastiff انگلیسی (بولداگ) که وزنش ۱۵۵/۵ کیلوگرم (343IB) و از پوزه به دم ۲۵۰ سانتی متر یا 98in بود. بلندترین سگ یک Greatdane است که اندازه‌ای برابر با ۱۰۶ سانتی متر به طرف شانه دارد [۵].

در مقایسه گرگ ها با سگ ها از نظر اندازه یکسانند، جمجمه سگ ها ۲۰درصد کوچک تر است، ۳۰درصد مغزشان کوچکتر است و همچنین بطور متناسبی دندان هایشان کوچکتر از دیگر گونه های Canid است. سگ ها برای عملکرد نسبت به گرگ ها به کالری کمتری نیاز دارند. توسط کارشناسان استدلال شده که گوش های آویزان نتیجه‌ی آتروفی عضلات آرواره هستند. پوست سگ های خانگی ضخیم تر از گرگ هاست [۱].

حس بینایی سگ

مانند اغلب پستانداران، سگها دورنگی (Dichromats) هستند و دید رنگی دارند که معادل با کور رنگی رنگ قرمز ـ سبز در انسان هاست. سیستم بویایی سگ‌ها به آنها به عنوان شکارگران ماهر کمک می‌کند. در حالی که قدرت بینایی سگ‌ها کم است، قدرت تشخیص بینایی شان بر اشیای متحرک خیلی بالاست [۱].

حس شنوایی سگ

طیف فرکانس شنوایی سگ بطور تقریبی ۴۰ تا ۶۰ هزار هرتز است که این بدین معنی است که سگ‌ها می‌توانند صداهایی ماوراء محدوده طیف شنوایی انسان را تشخیص دهند. ۱۸یا تعداد بیشتری عضله می‌توانند گوش سگ‌ها را کج کنند، بچرخانند، بالا یا پایین ببرند [۱].



حس بویایی سگ

مغز سگ از نظر کورتکس بویایی و بنابراین حس بویایی بر انسان غالب شده است. حباب بویایی در سگ‌ها ۴۰ بار بزرگ‌تر از حباب بویایی در انسان است که به خاطراین است که سگ دارای ۱۲۵ تا ۲۲۰ میلیون گیرنده حساس بویایی است. بنابراین تخمین زده شده که طیف حس بویایی سگ‌ها معمولاً از یکصد هزار تا یک میلیون بار حساس‌تر از انسان‌هاست [۱].





رفتاروتولیدمثل

همه Canid های وحشی از جمله لدینگوها و NGSDs ها نگهبانان ضعیفی هستند. آنها به طور فیزیکی اگر بقای فردیشان در معرض خطرو تهدید قرار بگیرد، حتی از زاده‌های خودشان دفاع نخواهند کرد. کمتر وجود دارد که بیشتر Canid های زودرس مانند دینگوتا قبل از یک سالگی مستقل باشند. در سگ‌های خانگی، بلوغ جنسی در حدود سن ۶ تا ۱۲ ماهگی برای هر دو جنس نر و ماده شروع می‌شود، اگر چه این موضوع می‌تواند تا دو سالگی هم در بعضی زاده‌های بزرگ به تاخیر افتد و این در سگ‌های ماده زمانی ست که اولین سیکل استروس اتفاق خواهد افتاد. آنها به طور متعاقب سالی دو بار سیکل استروس دارند، که طی آن بدن آنها برای بارداری آماده می‌شود. سگها بین ۵۶ تا ۷۲ روز بعد از لقاح زایمان می‌کنندکه میانگین آن ۶۳ روز است، اگرچه دوره آبستنی می‌تواند متفاوت باشد [۱].

سگ های خارجی مثل مرغ همسایه، غاز است

همواره در ایران مرغ همسایه غاز بوده و تا محقق نشدن آگاهی لازم چنین خواهد بود. سگ‌های خارجی بواسطه تازگی داشتن و به دلیل حضور در فیلم‌های مختلف خارجی و ایفای نقش معجزه‌گر و خارق العاده (که به نوعی تبلیغات غیر مستقیم بوده) در بین ما ایرانیان و سایر کشورهای منطقه مبدل به ذائقه شده اند و واردات سگ مبدل به یک تجارت هنگفت شده است. این درحالی است که بعد از خرید، هشتاد درصد خریداران از کرده خود پشیمان هستند و به سگ‌های کاری و جان سخت و جسور و بی باک محلی علی الخصوص نژاد افشار و سرابی و یرتجی روی می‌آورند. دوبرمن هرچقدر هم سگ باشد توان ایستادگی در مقابل تولد گرگ را هم ندارد و توان عمومی آنها برای چنین نبرد هایی که به منظور حفاظت از منطقه هستند، کافی نمی باشد [۲].

انواع سگ ایرانی

در ایران نژادهای گوناگونی از سگ‌ها وجود دارد که عبارتند از: سگ قفقازی (سگ شاهسون، سگ سرابی، سگ سنگسری)، سگ تازی (سالوکی)، سگ قهدرجان، سگ کرد، سگ افشاری، سگ مازندرانی، سگ ترکمن، سگ پاکوتاه (شکاری).

سگ قفقازی (سگ شاهسون، سگ سرابی، سگ سنگسری)

سگ سرابی سگی با ظاهری جدی، بزرگ جثه، قدرتمند، عضلانی، همراه با سری بزرگ، کمی خرطوم و پوست در زیر گردن، پوزه و آرواره های قدرتمند و دارای دندان‌های بزرگ و بسیار محکم می‌باشد که دندان‌های دو فک به صورت منظم بر روی هم قرار می‌گیرند. به دلیل استفاده از این سگ‌ها در جنگ، معمولاً گوش‌های آن را می‌برند. هر چه ارتفاع و وزن این حیوان بیشتر باشد ارزنده‌تر است. دو نوع پوشش خارجی دارد: پرمو و نرم و دیگری کم مو و زبر. معمولاً به رنگ زرد همراه با پوزه و گوش‌های سیاه دیده می‌شود. در بعضی از موارد رنگ‌های سیاه، طوسی، سفید و سفید همراه با لکه‌های زرد رنگ دیده می‌شود. نکته قابل توجه که در رنگ‌های آنها دیده می‌شود این است که حتی در رنگ مشکی یا سفید باید حالت هایی از رنگ زرد در سگ وجود داشته باشد. در بعضی از رنگ‌های نادر دیگر، سگ به رنگ زرد یا طوسی می‌باشد ولی سر، پوزه و گوش‌های سگ به رنگ سفید می‌باشد.

دارای پاهای بزرگ، قوی و محکم می‌باشد. در سگ‌های پرمو پاهای آنها دارای موی بسیاری می‌باشد و راه رفتن روی برف و یخ را برای آنها آسان می‌سازد و در سگ‌های کم مو آنها دارای پنجه های بزرگ و محکمی هستند که اینکار را برای آنها میسر می‌سازد. سگ سرابی با گام‌های بزرگ، رها و شل مانند گربه سانان می خرامد. سگ‌های بسیار مقاومی هستند، نسبت به دما، گرسنگی و کمبود ورزش مقاوم بوده و به سرعت خود را با شرایط وفق می‌دهند. دارای حس بویایی قوی بوده و همچنین نسبت به حوادث و اتفاقات حس ششم خوبی دارند.

این سگ‌ها برخلاف جثه و هیکل بزرگشان، دارای چالاکی و استقامت زیادی هستند و از هیچ خطر و دشمنی نمی‌هراسند و تا پای مرگ مبارزه می‌کنند. دارای پوست بزرگ و بسیار ضخیم نسبت به نژادهای دیگر هستند، از این رو دندان حیوان مهاجم به راحتی به آن فرو نمی‌رود و به خاطر این خصوصیات متاسفانه در گذشته و هم اکنون از این سگ‌ها برای جنگ و نبرد سگ‌ها استفاده زیادی شده و می شود. این سگ‌ها قادرند تمام نژادهای سگهای ایرانی و خارجی را به راحتی شکست دهند.

در زمان‌های گذشته از این سگ به خاطر مبارزه خوب با خرس‌ها و حیوانات وحشی و برای نگهبانی از گله‌ها و خانه‌های خود استفاده می‌کردند. این سگ

برخلاف ظاهر وحشتناک و خشم‌ناک دارای خلق و خویی آرام و بدون کینه می‌باشد و بی جهت پارس نمی‌کند. رفتار این سگ‌ها با کودکان مهربانانه و ملایم است و دوست و همبازی خوبی برای کودکان می‌باشند و حتی اگه مورد اذیت قرار بگیرند با آنها بدرفتاری نکرده و از آنها تا پای مرگ حمایت و دفاع می‌کنند.

علاقه بسیاری دارند تا صاحب خود را خوشحال کنند و با هوش سرشار ذاتی که دارند، اینکار را به نحو احسن انجام می‌دهند. این سگ‌ها به خاطر مطیع بودن و داشتن هوش سرشار به راحتی آموزش پذیرفته و فرامین را به سرعت فرا می‌گیرند و احتیاج به تکرار مکرر ندارند. در سنین پایین برای از بین بردن خوی جنگجویانه با سگ‌های دیگر آنها را اجتماعی می‌کنند ولی در همه حال حرف صاحب خود را گوش می‌کنند. این سگ‌ها همچنین دیدبان و نگهبان خوبی می‌باشند و از محل تحت حفظاتشان به خوبی نگهبانی می‌کنند.

موطن اصلی نژاد سگ قفقازی سرزمین‌ها و کوهستان‌های بین دریای سیاه و دریای خزر می باشد، این نژاد سگ در مناطق مختلف جغرافیایی به علت تکامل و سازگار نمودن خود با شرایط جغرافیایی، آب و هوایی و زیستی آن مناطق، در کشورهای مختلف حوزه زیستی این نژاد که در آن بومی بوده است، دارای انواع گوناگون می‌باشد. به طوری که گونه‌های مختلفی از سگ‌های نژاد قفقازی به وجود آمده و تکامل یافته اند و هر کدام با نام‌های بومی و محلی کشورهای که در آن این نژاد وجود داشته است، خوانده می‌شوند.

در کشور ایران سگ قفقازی را با نام‌های سگ شاهسون، سگ قفقازی شاهسون، سگ سنگسری و... می‌شناسند، البته برخی سرابی مو بلند را هم به اشتباه جزء این نژاد تقسیم بندی می‌کنند. سگ سرابی مو بلند از آمیزش سگ‌های قفقازی شاهسون "سگ شاهسون" با نژاد "سگ سرابی" به وجود آمده





تصویر ۱: سگ قفقازی و زیستگاه‌های آن‌ها در ایران

و نوعی سگ سرابی به شمار می رود.

در فدراسیون‌های جهانی، کشور منصوب به این نژاد به اشتباه روسیه نام برده شده است. باید گفت جدا از اینکه روزی سرزمین قفقاز جزئی از قلمرو ایران بزرگ بوده و ضمیمه خاک کشور پهناور ایران به شمار می‌رفته است، سالیان دراز روس‌ها بعد از جدایی قفقاز طی عهدنامه ننگین ترکمانچای از کشور مادر، یعنی ایران، حتی از وجود این نژاد بی اطلاع بودند و تا سالیان دراز نسبت به نژاد قفقازی بی توجهی شده است، در ضمن لازم به ذکر است قلمرو زیستی قفقازی‌ها مناطق وسیعی از سرزمین‌ها و کشورهایی بوده که ما بین دریای سیاه و دریای









تصویر ۲: سربازان روسی با یک قلاده سگ قفقازی و یک قلاده ببر مازندرانی شکار شده دراستان خراسان - ۱۹۱۲ میلادی

خزر و کشورهای همسایه با این قلمرو قرار دارند و این نژاد در تمامی این نواحی یافت می شود حتی به دلیل سابقه فرهنگی و ارتباط جوامع کشورهای قلمرو، این نژاد به خصوص عشایر نواحی کشورهای همسایه، در سرتاسر این سرزمین‌های پهناور موجود بوده است و به درستی می‌توان گفت سگ نژاد قفقازی به تمامی این کشورها به خصوص ایران تعلق دارد. وزن این سگ‌ها در جنس نر بیشتر از ۷۰ تا ۱۰۰ کیلوگرم و در برخی موارد تا ۱۲۰ کیلوگرم نیز مشاهده شده و ارتفاع آنها حداقل ۷۸ تا ۹۶ سانتیمتر و حتی بالاتر می‌باشد و از این رو جزء بزرگ‌ترین و سنگین‌ترین سگ‌های جهان دسته بندی می‌شوند. در ماده‌ها این اندازه ها کمی کمتر می‌باشد.

شرایط نگهداری

این سگ‌ها برای نگهداری در آپارتمان نیز مناسب می‌باشند، به شرطی که در طول روز فعالیت بدنی داشته باشند. اصولا در خانه آرام، مهربان و مطیع می‌باشند و داشتن یک حیاط کوچک برای بازی آنها کافی است. از همدمی با صاحب خود اوج لذت را می‌برد و بهتر است با آنها به پیاده روی بروید. این سگ‌ها تا دو سالگی رشد کرده و نباید فعالیت‌های خیلی سنگین مانند جنگ و جفت‌گیری را برای آنها برنامه ریزی کنید. طول عمر آنها اگر در جنگ استفاده شوند، بین۷ تا ۱۰سال و در غیر این صورت بین ۱۲ تا ۱۵سال می‌باشد. هر گونه آراستن برای آنها مناسب می‌باشد. برس کشیدن و شانه زدن منظم و استحمام در مواقع ضروری پیشنهاد می‌شود. این



تصویر ۳: سنگ‌نگاره گلپایگان مربوط به ۱۰۰۰۰-۱۲۰۰۰ سال پیش که سگ تازی را در پشت اسب به همراه شکارچی و قوش نشان می‌دهد.
عکس: محسن جمالی، محقق سنگ‌نگاره‌های خمین و گلپایگان.

سگ‌ها دارای قدمت خیلی زیادی در ایران هستند و به نام ماستیف ایرانی نیز شناخته می‌شوند. در واقع می‌توان سر منشا اصلی نژادهای کانگال و قفقازی را این سگ دانست. جزء سگ‌های کاری گله دسته بندی می‌شوند. تصویر ۱ این سگ و نواحی‌ای از ایران که در آن زندگی می‌کنند را نشان می‌دهد.
قبل از معرفی یکی دیگر از سگ‌های ایران لازم به ذکر است واژه نژاد نباید برای سگ‌های گله ایران به کار برود و واژه درست اکوتیپ است.

سگ‌های سنگسری

یکی دیگر از اکوتیپ‌های اصیل سگ گله ایران، توده سگ‌های سنگسری است. این سگ در گذشته نه چندان دور، ۲۰ سال پیش معروف ترین سگ گله در بین گله داران سنگسر دامغان و ورامین بود. این سگ بدین صورت تعریف می‌شده است: سگی که مانند راتوایلر دارای قدبلندی بوده است البته از راتوایلر بلندتر است، بدن چهارگوش و بسیار پهنی دارد که کوتاهی قامت حیوان را بسیار حجیم نشان می‌دهد. ارتفاع جد او گاه تا زمین ۶۵ الی ۷۰سانتیمتر است، سربزرگ بوده و موی ناحیه‌ی سر و گردن بلند می باشد. استخوان ساق دست پهن و پنجه ها کلفت می باشد، سینه پهن و کاملا عضلانی می‌باشد که در مبارزه با گرگ معمولاً از ضربات سینه استفاده می‌کنند. وزن حدود ۵۵ الی ۶۰ کیلوگرم می‌باشد. رنگ قالب سفید و قرمز، سفید و زرد و سفید و سیاه می‌باشد. از نکات جالب این سگ رنگ چشمان این حیوان است که رنگ عسلی روشن و بعضا سبز دارند.
نام‌های ایرانی: سگ شاهسون، سگ سرابی، سگ سنگسری
نام‌های بین المللی:
Caucasian Owcharka, Caucasian mountain dog
پراکندگی در ایران: شمال غرب و غرب کشور
قدیمی ترین مدرک از وجود آن در ایران: ۱۹۱۲
اولین تحقیق در مورد وجود این نژاد در ایران: سال ۲۰۰۰ توسط سایت ایران زو.
تازه ترین گزارش از وجود آن در ایران: سال ۲۰۰۹.
وضعیت کنونی: این سگ به تعداد زیاد در بین دامداران و عشایر بخصوص عشایر شاهسون در شمال غرب ایران یافت می‌شود.

در استاندارد جهانی سگ‌های قفقازی به سه رده دسته بندی می‌شوند:
۱- گرجستانی که بزرگترین جثه و جمجمه را داشته و به سگ‌های خرسی معروفند.
۲- ارمنی که کمی از نوع اول کوچک‌تر است با بدنی مربع شکل و موهای بلند (به مراتب کوتاه‌تر از نوع اول) ولی به هر حال موهای بلند آن در پشت دست و پا و مخصوصا دم آن کاملا مشخص است. رنگ آمیزی آن متفاوت بوده و می‌تواند به رنگ خاکستری و یا ترکیب چند رنگ باشد.
۳- آذری که خود آن به دو زیر دسته قله‌ای وکوهپایه‌ای تقسیم می‌گردد. نوع قله‌ای پاهای بلندتری دارد و همیشه به رنگ زرد روشن یا نارنجی بوده و دارای پوزه‌ای با ماسک سیاه رنگ است. این گونه از شکل ظاهری به نوع گرجستانی نزدیک‌تراست. نوع کوهپایه‌ای از همه کوچکتر و کم موتر است. سگ شناسان به این نمونه خاص





اصطلاحا "گامپر" می‌گویند ولی این نمونه در نقاط مختلف پرورش آن در کشورهای همجوار نظیر ایران و ترکیه به اسامی مختلف و مخصوصا مناطق محلی‌اش خوانده می‌شود.

به علت وضعیت خاص جغرافیائی ایران، هر سه نوع این نژاد در ایران در سرتاسر استان‌های آذربایجان شرقی و غربی از سراب و سنگسر و تبریز گرفته تا رضائیه و حتی استان فارس و لرستان نیز یافت می شود. وجود این سگ‌ها در استان‌های غربی کشور که صدها کیلومتر با اراضی اصلی آن فاصله دارد را از این طریق می‌توان توجیه نمود که طی سالیان متمادی قبایل و عشایر ایرانی همراه با دام‌های خود به اجبار و یا به خواست خود به دیگر مناطق کشور کوچ نموده‌اند که بهترین و بارزترین نمونه آن وجود عشایر ترک زبان قشقائی در استان فارس می‌باشد. همین امر باعث گردیده که مطمئن نباشیم که درصد این سگ‌ها خالص و نژاد دار بوده و چه مقدار آنها با دیگر نژادهای عشایری و محلی ترکیب شده‌اند ولی از تعصبی که بعضی از پرورش دهندگان محلی در اصالت خون سگهای خود در ایران بخرج داده و نیز از عکس‌های بدست آمده می‌توان حدس زد که سگ های‌خالص خوبی را می‌توان در ایران یافت که مطمئناً برای نسل آفرینی و مقایسه با سگ‌های دیگرکشورها نمونه بسیارخوبی باشند.

سگ قفقازی در ایران را می‌توان هم با گوش‌های بریده و هم نبریده دید ولی همانند دیگر مناطق پرورش این نژاد در دنیا، بریدن دم آن در ایران نیز معمول نیست.

سگ سالوکی (تازی)

سالوکی سگ سلطنتی مصر، احتمالاً قدیمی ترین نژاد اهلی شده سگ‌ها است. وجود آن از سوی برخی از مورخین از سال ۳۲۹ قبل از میلاد گزارش شده است. در واقع حکاکی‌های قدیمی سگ‌ها بیش از هر نژاد دیگری به سالوکی شبیه هستند. این تصاویر بدن یک گریهاند است که دارای گوش ها، دم و پاهایی است که موهایی پر مانند دارند. دقیقا تصاویری که در آرامگاه مصریان در۲۱۰۰ سال قبل از میلاد و حتی قبل از آن درکاخ‌های سومری‌های قدیم یعنی ۶۰۰۰ الی ۷۰۰۰ سال قبل از میلاد کشف شده‌اند، شباهت بسیار زیادی به سالوکی دارند. ادعائی وجود دارد که منظور از کلمه سگ که در انجیل به کاررفته، همان سالوکی است.

سالوکی تنها سگ تاریخ است که اجازه داشت بر روی فرش خیمه‌های سلاطین بخوابد. آن قدر احترام داشت که بدن آن را مثل فرعون مومیائی می‌کردند. بازمانده‌هایی از این مومیائی‌ها در مقبره‌های قدیمی اطراف نیل یافته شده است. نظر به اینکه قبایل بیابان نشین زندگی عشایری دارند محل سکونت سالوکی شامل تمام نواحی درامتداد دریای خزر تا خاورمیانه که شامل مصر، عربستان، فلسطین، سوریه، بین النهرین، آناتولی و ایران می‌شود. اشکال این

سگ به طورطبیعی و از لحاظ اندازه و شکل موها بسته به مکان جغرافیائی آنها تفاوت می‌کند. به طوری که کوچکترین نوع آن سالوکی عرب است که پاها وگوش‌های آن نسبت به نوع ایرانی آن از موهای پرمانند کمتری برخوردار می‌باشد. خروج سالوکی از ایران به انگلستان درسال ۱۸۴۰ باعث گردید که بعدها این نژاد را تحت عنوان Persian Grey Hound بنامند. با داشتن سرعت بسیار زیاد، اعراب از سالوکی اساساً برای شکار و آوردن بز وحشی که سریع ترین نوع بز می‌باشد، استفاده می کردند. همچنین این سگ قادر به شکار شغال، روباه و خرگوش‌های وحشی است. در انگلیس استفاده های زیادی از این سگ برای شکار خرگوش می‌شود و مسابقات شکار آن در این کشور طرفداران زیادی دارد. امروزه در این مسابقات از خرگوش‌های مصنوعی و مکانیکی استفاده می‌کنند. سالوکی برای شکار بیشتر از قوه بینائی خود بهره می‌گیرد. اگرچه بینی این حیوان نیز نسبتاً قوی است. زیبائی آن باعث شده که از آن به عنوان یک سگ نمایشی استفاده شود. سالوکی دارای رنگ‌های متنوعی است که عبارتند از سفید، کرم، طلائی، قرمز، حنائی، خاکستری و برنز، سیاه و برنز و سه رنگ (سفید، سیاه و برنز).

سالوکی سگی است که از صاحب خود کاملا اطاعت می‌کند. سگ نگهبان خوبی است که حالت تهاجمی ندارد. سر، دراز و باریک. جمجمه در حد فاصل بین گوش‌ها به طورمتوسطی پهن است. بینی سیاه یا جگری رنگ است. گوش‌ها بلند و پوشیده از موهای ابریشمی بلندی است. گوش‌ها از سر آویزان و متحرک هستند. چشم‌ها به رنگ تیره تا میشی و براق. بزرگ و تخم مرغی شکل است اما بیرون زده نیست.گردن، دراز و کاملا عضلانی عمیق و به طور متوسط باریک. دست‌ها، شانه‌ها شیب دار و عضلانی است و به خوبی رو به عقب قرار می گیرد. از آرنج تا انگشتان بلند وعمودی است. پاها، قوی است، زانو به طور متوسطی خمیدگی دارد و به آن قدرت پریدن و تاختن می‌دهد. پشت، نسبتاً پهن است. عضلات بالای کمر تا حدودی انحنا دارند. انگشتان، طول متوسطی دارند. پنجه ها طویل و انحنادار. موهای پرماننددی بین پنجه ها قرار دارد. دم، بلند رو به پایین و در حالت نرمال به صورت منحنی نگه داشته می شود. موهای سطح زیرین آن پرمانند است اما پرپشت نیست. موها، صاف و مثل ابریشم نرم. در ناحیه پاها مختصراً پر مانند است اما در نواحی پشت ران بارزتر می‌شود.

اندازه سگ‌های نر در حدود ۵۷ الی ۷۰ سانتیمتر و سگ‌های ماده ممکن است به طرز محسوسی کوچکتر باشند که این امر از مشخصات تیپیک این نژاد است. یک نوع موصاف (Smooth Variety) از این نژاد وجود دارد که به استثناء موها که حالت پرمانند ندارند، دارای ویژگی های یکسانی با نوع اصلی است.

مشکلات سلامتی

این اکوتیپ به طور ژنتیکی دارای بیماری‌ها چشمی و سرطان می‌باشد. سالوکی می‌تواند دچار آفتاب سوختگی خصوصاً در ناحیه بینی شود.

سالوکی به فعالیت بدنی زیادی نیاز دارد. هنگام دویدن خوشحال‌ترین است و بسیاری از آنها در زمان آزاد بودن گمشده اند و یا در اثر سانحه کشته شده‌اند. در سکوت و به آرامی شکار می‌کند، هنگامی که چیزی را تعقیب می‌کند دیگر هیچ توجهی به قلاده و صاحبش ندارد، چنانچه در برخی از کشورها رها کردن آن از قلاده ممنوع می‌باشد و بهترین ورزش برای آنها دویدن همراه دوچرخه می‌باشد.

در ایران چند نوع سگ سالوکی (تازی) وجود دارد، تازی کردی در غرب و شمال‌غرب دیده می‌شود و معمولاً ظریف است و سریع و برای شکار خرگوش و آهو از آن استفاده می‌شود. تازی شرق ایران که در استان‌های خراسان و سیستان دیده می‌شود، شباهت بسیاری به تازی کردی دارد و درشت‌اندام است و با آن گراز، خرگوش، آهو و... شکار می‌شود. تازی کوسه در مناطق جنوب غربی و همچنین برخی مناطق جنوب شرقی دیده می‌شود و بدن و گوش آن کم‌موتر است. تازی بلوچی در جنوب استان سیستان و در ملک بلوچستان دیده می‌شود. با بدنی مو دار و با موهایی بسیار بلند که در هم تنیده می‌شوند.

در شمال شرق ایران (برای مثال استان گلستان) نیز از دیرباز تازی وجود داشته و برای شکار به‌کار برده می‌شده است. این تازی با تازی‌های کرد و بعضی مناطق شرق ایران شباهت بسیار دارد.

تازی‌ها امروزه در مناطق روستایی و یا نزد بادیه نشین‌های مناطق مرزی ایران نیز وجود دارند که هر منطقه جثه و رنگ ویژه‌ای دارد اما همه این انواع به عنوان تازی ایرانی و در یک گروه قرار می‌گیرند. کما این که به جز انواع بسیار پرموی بلوچی بقیه انواع تقریبا در کلیه مناطق یاد شده به صورت موردی قابل رویت هستند.

شیرک (سگ گله نواحی کرد نشین ایران)

شیرک بمعنای شیرکوچک (بچه شیر) است و از قرار اطلاع اهالی کرد ایران این سگ گله بزرگ جثه را از این رو بدین نام می‌خوانند که صورتی شبیه به شیر دارد. در ناحیه سنندج واقع در کردستان ایران قابل مشاهده است. مطمئن نیستند که آیا شیرک واقعا یک نژاد متفاوت و اصیل ایرانی است یا این که این سگ زیر مجموعه‌ای از نژادهای محلی ما نظیر سگ‌های عشایری و مازندرانی (نژاد محلی سگ گله آسیای مرکزی در ایران) و قفقازی است که همانند دیگر سگ‌های ایران در هر ناحیه ای اسم و شهرت دیگری را بدنبال می‌کشد. این نژادها در مناطق مختلف کردنشین کشور ما بوفور یافت می‌شوند که اسامی گوناگونی نظیر گمل، سگ کردی، سگ عراقی و غیره به آنها نیز اطلاع می‌گردد. دارای جثه‌ای بزرگ است، پراکندگی اش در مناطق کردستان ایران است و دارای موهای متوسط و با رنگ آمیزی خاکستری یا ترکیب رنگ‌ها است.

سگ افشار

رد این سگ بزرگ جثه را از زنجان گرفتند و به گفته‌ی مردم بومی و کسانی که از آنها پرسیده شده این سگ بسیار بزرگ جثه با میانگین قد ۸۰ و وزن متوسط ۷۰ و شبیه ۳ نژاد سرابی موبلند - الابای و قفقازی و بسیار نایاب وگمنام است که اگر معرفی شود احتمالاً سرابی و پزدارکرد را عقب زده و لقب ماستیف ایران را به خودش می‌گیرد. به گفته‌ی چوپانان بومی باقیمانده‌ی این اکوتیپ نادر در روستاهای دور افتاده و کوهستانی غرب و جنوب غرب زنجان یافت می‌شود. به تازگی دیده شده سگ‌های میکس و درجه ۲-۳ را به نام افشاری در سایت‌های مختلف به فروش می‌رسانند.

به گفته بعضی محققین افشاری از بین رفته و در مورد ظاهر آن هرکس توصیف متفاوتی دارد ;در هر حال اول باید از ظاهر آن اطلاع داشته باشیم و بعد دنبال آن بگردیم. ضمنا این امکان وجود دارد که افشاری همان قفقازی باشد (شباهت به شیر به دلیل داشتن یال و جثه درشت). تصویر ۴ اکوتیپی از سگ افشار را نشان می‌دهد.

فیندو (سگ شکاری پاکوتاه ایرانی)

این سگ باستانی و اصیل ایرانی به صورت بسیار محدودی در کردستان و آذربایجان وجود دارد. اطلاعات زیادی در مورد این سگ شکاری کوچک در ایران



تصویر۴: سگ افشار با جثه‌ای بزرگ

وجود ندارد و حتی بسیاری از محققین غربی و یا خود ایرانیان نیز نمی‌دانند که این اکوتیپ باستانی در ایران موجود است. چند سال گذشته تعدادی محقق با هدف تحقیق بیشتر در رابطه با سگ تازی در ایران و اثبات اصلیت آن به عنوان یک سگ ایرانی و نه عرب، به اسناد تاریخی و به خصوص مینیاتورهای قدیمی دسترسی پیدا کردند و دریافتند که شکارچیان ایران در ادوار گذشته در کنار سگ‌های تازی یک سگ دیگری را نیز همراه با خود داشته‌اند.

این سگ‌ها عموماً دارای جثه‌ای کوچک با موهای کم پشت، دم بلند، گوش‌های آویزان بوده اند که اغلب نیز با رنگ‌های سفید قهوه‌ای و یا ترکیب این دو رنگ به ثبت رسیده اند.

این نقاشی ها اولین قدم برای تحقیق در مورد این اکوتیپ محلی قدیمی و فراموش شده ایرانی بود با امید به اینکه هنوز نیز آثاری از آن در اقصی نقاط کشور پیدا شود، چرا که تمامی این مینیاتورها طی قرون ۱۶ الی ۱۸ مسیحی نقاشی گردیده بود و در هیچ منبع داخلی و یا خارجی نیز نام این سگ شکاری کوتاه قد ایرانی با قاطعیت به ثبت نرسیده بود. خوشبختانه طی تکمیل بخش تازی‌های ایران و در تماس‌ها و مصاحبه‌هایی که با چند تن از متخصصین و پرورش دهندگان ایرانی تازی بر قرار شد دریافتند که واقعاً چنین اکوتیپ سگ شکاری مینیاتوری در ایران موجود می‌باشد. دکتر مونیکا دانکه در یک تماس تلفنی یادآور شدند که خود شخصاً تعدادی از این سگ‌های کوچک سفید رنگ را در ناحیه کردستان ایران طی سال‌های ۱۹۷۷-۱۹۷۸ میلادی مشاهده نموده است. همچنین جناب سیروس



تصویر ۵: سگ فیندو با جثه‌ای کوچک که در کردستان زندگی می‌کند.

ستارزاده از معروف ترین تازی بان‌های ایران و جهان نیز این ادعا را تائید کرده و اضافه نمودند که به زبان محلی مردم کردستان ایران به این سگ "فیندو" می گویند. احتمالا معنی لغوی این کلمه به زبان فارسی توله یا سگ کوچک می باشد. معمولا از آن برای شکار حیوانات کوچکی چون روباه و خرگوش استفاده می شده است.

نام های ایرانی: فیندو، توله فرنگی، کیلسگ
نام های ثبت شده بین المللی: -
رنگ آمیزی: سفید قهوه‌ای یا ترکیب این دو رنگ
موها: دو نوع کوتاه مو و مو بلند
اندازه: دارای جثه‌ای کوچک (تصویر ۵)
اولین مدرک تاریخی: حدود ۴۰۰ سال قبل (بر اساس مینیاتورهای موجود)
اولین گزارش تحقیقاتی در مورد این نژاد: سال ۲۰۰۰
وضعیت کنونی: نژادی بسیار کمیاب می باشد که تنها در بخشی از کردستان ایران پرورش می‌یابد.

استخراج DNA و ثبت بخشی از ژنوم سگ‌های گله ایرانی در بانک جهانی NCBI

مهندس الله یاری به عنوان کارشناس امور دام در خصوص پروژه تحقیقاتی ثبت ژنوم سگ های ایرانی چنین اشاره می‌نماید:

این پروژه تحقیقاتی برای اولین بار در کشور در سال ۸۶ به عنوان پروژه بنیادین با هدف بررسی تفاوت‌ها، شباهت‌ها، روابط ژنتیکی در سه اکوتیپ سگ‌های گله (سرابی، سنگسری، کردی) آغاز شد. در ابتدا سه جمعیت سگ گله مذکور کلاً ۶۰ قلاده تعیین فنوتیپ و سپس خون‌گیری انجام شد. با کمک علم ژنتیک مولکولی بخشی از ژنوم سگ‌های مذکور در حال ثبت در بانک جهانی ژن NCBI می‌باشد. در ادامه از مزایای این طرح می‌توان به جلوگیری از ورود غیر علمی و غیر اصولی سگ‌های خارجی، معرفی توده‌های ارزشمند بومی به عنوان جایگزین‌های مناسب، ایجاد لاین برای به نژادی و به گزینی و در نهایت به پرورش ارزآوری و کارآفرینی در این بخش اشاره نمود. در پایان این پروژه مطالعاتی، استانداردهایی برای تعیین صفات تیپ و ریخت سگ‌های گله ایرانی به عنوان منابع بومی کشور، ثبت و به رسمیت خواهد رسید.

References

1) **Parker, H. G., Kim, L. V., Sutter, N. B., Carlson, S., Lorentzen, T. D., Malek, T. B., ... & Kruglyak, L.** (2004). Genetic structure of the purebred domestic dog. science, 304(5674), 1160-1164.

2) **Diamond, J.** (2002). Evolution, consequences and future of plant and animal domestication. Nature, 418(6898), 700-707.

3) **Honey cutt RL.** (2010). Unraveling the mysteries of the Dog Evolution. BMC Biol; 90: 263-4321.

4) **Young, J.Z.** (1981) .The life of Vertebrates. British Library Cataloguing in Publication Data .3 rd ed; 508-509.

5) **Orr, Robert .** (1982) .Thomas Vertebrate biology. Library of Congress cataloging in Publication Data. 5 rd ed; 255-256.

6) **Ostojić, L., & Clayton, N. S.** (2014). Behavioural coordination of dogs in a cooperative problem-solving task with a conspecific and a human partner. Animal cognition, 17(2), 445-459.

فصلنامه علمی-تخصصی
انجمن های علمی دانشکده علوم زیستی
سال سوم، شماره نهم، بهار ۱۳۹۵

روش‌های سنجش آپوپتوز

مریم هزاوه ای (دانشجوی دکتری زیست شناسی سلولی تکوینی جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی)
آدرس مکاتبات: m_hezavehi@yahoo.com

چکیده: *در شماره پیشین، با پدیده آپوپتوز به صورت تفصیلی آشنا شدیم. در این مقاله به بررسی روش‌های سنجش آپوپتوز سلولی (مرگ برنامه ریزی شده سلول) می‌پردازیم. سلول آپوپتوز شده متحمل تغییرات مورفولوژیکی و بیوشیمیایی می‌شود که بر اساس این تغییرات روش‌های مختلفی برای تشخیص سلول آپوپتوتیک شده وجود دارد، با استفاده از این روش‌ها می‌توان سلولآپوپتوتیکه را از سلول نکروز شده (تخریب سلولی ناشی از التهاب) تمیز داد.*

واژگان کلیدی: *سنجش، آپوپتوز، نکروز*

مقدمه

در حال حاضر تمایز بین انواع مختلف مرگ سلولی از قبیل آپوپتوز یا نکروز به ویژگی‌های بیوشیمیایی و مورفولوژیکی بعلاوه شرایط یا رویدادهایی که به این فرایندها منجر می‌شود، وابسته است. پدیده نکروز شامل تورم غشای پلاسمایی و ارگانل‌های دیگر می‌باشد که سرانجام منجر به گسیختگی و ترکیدن آنها می‌شود. سلول‌هایی که دستخوش فرایند آپوپتوز می‌شوند چروکیده شده در حالیکه تمامیت ارگانل‌ها تا زمان نسبتاً طولانی حفظ می‌شود. غشاء پلاسمایی سلول‌های آپوپتوزی برآمدگی‌های جوانه مانندی تشکیل می‌دهد که سرانجام بصورت وزیکول‌های محدود به غشا (مجاور غشایی) جدا می‌شوند که حاوی بقایای سلولی می‌باشد و از آن ها به عنوان اجسام آپوپتوتیک یاد می‌شود. کروماتین در هسته این سلول‌ها دچار تغییرات قابل توجهی می‌شود که منجر به متراکم شدن کروماتین و سرانجام تجزیه و از بین رفتن هسته می‌گردد. قطعات هسته‌ای بصورت اجسام آپوپتوتیک حذف می‌شود. از نظر بیوشیمیایی، DNA هسته‌ای در سلول‌های آپوپتوتیک بوسیله اندونوکلئازهای فعال به قطعات ۲۰۰ تا ۳۰۰ kb و ۳۰ تا ۵۰ kb شکسته می‌شود [۱،۵].

تشخیص و شناسایی مرگ سلولی آپوپتوز در سلول ها و بافت ها اهمیت بسیاری در زمینه های زیست شناسی مدرن از جمله مطالعات تکوینی جنین، بیماری های دژنراتیو و زیست شناسی سرطان دارد. روش هایی که قابلیت حیات (Viability) سلول‌هایی که دستخوش آپوپتوز می‌شوند را تشخیص و ارزیابی می‌کنند، بر مبنای a) تمامیت و سالم و بودن غشای سلول b) وضعیت مورفولوژیکی هسته c) آنزیم‌های خاص و ویژه سلولی یا عملکرد بیوشیمیایی آن ها هستند. رنگ‌های غیر قابل نفوذ به غشاء از قبیل تریپان بلو، اتیدیوم بروماید یا پروپیدیوم آیوداید (PI) در سنجش‌هایی که بر اصول دفع رنگ یا Dye Exclusion هستند، استفاده می‌شوند. سلول‌هایی با غشاء پلاسمایی آسیب دیده به این رنگ‌ها اجازه ورود می‌دهند. در حالی‌که سلول‌های زنده با غشای پلاسمایی سالم آنها را دفع می‌کند. رنگ‌های هسته‌ای نفوذپذیر به غشا نیز از قبیل آکریدین اورنژ و رنگ هوخست (Hoechst 33258) برای شناسایی سلول‌های آپوپتوتیک کاربرد دارند که فقط بر اساس توانایی‌شان برای رنگ آمیزی هسته ها بوسیله Che-lating کردن DNA و بنابراین تمایز دادن یک هسته نرمال از هسته‌های که در اثر آپوپتوز متراکم یا کاندنس شده اند کاربرد دارد [۱،۲].

سنجش‌های Viability بر مبنای کمیت عملکرد بیوشیمیایی از قبیل سنجش MTT 3-(4,5-dimeth-ylthiazol-2-yl)-2,5- diphenyltetrazolium bromide و سنجش آزادسازی LDH یا lactate dehydrogenase می‌باشد. سنجش MTT بر مبنای ارزیابی قابلیت حیات سلول توسط کمیت فراورده متابولیک فورمازان (Formazan) از نمک تترازولیوم، MTT است. فورمازان MTT یک رنگ آبی تیره دارد و می‌تواند براحتی با استفاده از یک اسپکترومتر اندازه گیری شود. سنجش LDH از نظر عملکردی بر مبنای این است که سلول‌های آسیب دیده یا غیر سالم تمایل به نشت

آنزیم سیتوزولی LDH به محیط اطراف دارند. آنزیم LDH، در حضور NADH و نیکوتین آمید دی نوکلئوتید، پیروات را به لاکتات تبدیل می‌کند. رهایی یا آزاد سازی LDH سپس توسط اسپکترومتر با کاهش در جذب NADH اندازه گیری می شود [۲].

روش‌های هیستوشیمیایی موجود برای تشخیص آپوپتوز بر مبنای نشاندار کردن درجا DNA شکسته شده هسته‌ای می‌باشد. روش تانل (TdT mediated dUTP Nick End Labeling) توانایی آنزیم (Ter-mina Deoxynucleotidyl Transferase TdT) برای اتصال دی اکسی یوریدین (dUTP) در جایگاه های 3´-OH انتهای شکسته DNA کاربرد دارد. dUTP برای شناسایی نشاندار می‌شود. شناسایی نهایی می‌تواند توسط یک معرف رنگ از قبیل DAB (3, 3'-diami-nobenzidine) یا توسط فلورسنس انجام شود. تکنیک نشاندار کردن دوتایی (Double–Labeling Techniques) در ترکیب با روش تانل همچنین در ارتباط با آپوپتوز با بیان پروتئین‌های مختلف در سلول مفید است. بالاخره روش دم دست و راحت شناسایی DNA شکسته شده توسط الکتروفورز DNA Laddering می‌باشد. در این تحقیق به تمامی سنجش های ذکر شده می پردازیم [۲].

روش‌های بررسی آپوپتوز

جهت سنجش آپوپتوز و بررسی مکانیسم آن روش‌های متعددی بر مبنای تغییرات مورفولوژیکی و بیوشیمیایی سلول‌های آپوپتوزی طراحی و معرفی شده اند. مهم ترین نکته‌ای که می‌بایست در نظر گرفته شود، انتخاب درست تکنیک سنجش آپوپتوز بر مبنای نوع مطالعه (روی سلول یا بافت)، القاء کننده مورد نظر، مکانیسم مورد بررسی و سازگاری حساسیت و اختصاصی بودن نتایج بر مبنای تعداد سلول یا غلظت آنالیت مورد سنجش است.

شرح مفصلی از تمام روش ها و سنجش‌ها برای تشخیص آپوپتوز فراتر از محدوده این تحقیق است. با این حال، برخی از رایج‌ترین سنجش‌ها دراینجا ذکر شده و به طور خلاصه شرح داده می‌شود.

روش های سنجش قابلیت حیات سلول

روش های مبتنی بر اصول Dye Exclusion

ارزیابی قابلیت حیات سلول با استفاده از رنگ‌های با وزن مولکولی بالا از قبیل تریپان بلو می‌باشد که این روش ها می تواند سلول‌های زنده (Viable) را از سلول‌های آسیب دیده تمایز دهد. سلول‌های نرمال یا سلول‌هایی که در مراحل اولیه آپوپتوز هستند، غشای پلاسمایی سالم و دست نخورده دارند و بنابراین تریپان بلو را دفع می کند و به داخل سلول راه نمی‌دهند. در حالی‌که سلول‌های مرده یا سلول‌هایی که در مراحل نهایی آپوپتوتیک هستند دارای غشاهای لیز شده و قابل نفوذ به رنگ می‌باشند. سنجش تریپان بلو برای قابلیت حیات سلول یک روش ارزان، معتبر و قابل اطمینان است و بنابراین یکی از رایج‌ترین روش‌های استفاده شده برای سنجش قابلیت حیات سلول می‌باشد. سلول‌های بهم چسبیده و سوسپانسیون سلولی به راحتی می‌توانند با تریپان بلو رنگ آمیزی شده و با استفاده از لام هموسیتومتر (Hemocytometer) زیر میکروسکوب نوری شمرده شوند. سلول‌های زنده رنگ را جذب نمی‌کنند بنابراین سفید به نظر می رسند. در حالی‌که سلول‌های مرده رنگ را جذب می‌کنند و آبی رنگ می شوند.

معایب این رنگ این است که تعداد سلول‌های مرده بطور مصنوعی در طول این سنجش افزایش می‌یابد. برای غلبه بر این مشکل، انکوبه کردن نمونه‌های سلولی را می‌توان در لحظه‌های زمانی متفاوتی انجام داد و بلافاصله قبل از شمارش آنها را بلافاصله رنگ آمیزی کرد. بنابراین با این روش نتایج قابل اطمینانی بدست می آید [۲].

سنجش هایی بر مبنای دفع رنگ (Dye Ex-clusion) و رنگ آمیزی هسته‌ای

سنجش قابلیت حیات بوسیله رنگ آمیزی سلول‌های آپوپتوتیک با رنگ فلورسنت اتیدیوم بروماید بر مبنای اصول دفع رنگ می‌باشد. اتیدیوم بروماید می‌تواند از سلول‌های مرده نفوذ کند و هسته‌ها رنگ فلورسنت را بخود بگیرند. هنگام مشاهده با میکروسکوب فلورسنت، هسته‌های سلول مرده رنگ قرمز روشن فلورسنس دارند. رنگ فلورسنت دیگر که فراوان استفاده می‌شود، پروپیدیوم آیوداید (Propidium Io-dide PI) می‌باشد. PI نیز یک رنگ هسته‌ای غیر قابل نفوذ به غشاء می‌باشد و زیر میکروسکوپ فلورسنت، سلول‌های مرده در زیر نور فلورسنت سبز، رنگ قرمز فلورسنس از خود ساطع می‌کنند. مزایای استفاده از این دو رنگ برای سنجش قابلیت حیات این است که علاوه بر تمایز سلول‌های زنده و مرده بر اساس تمامیت غشاء سلول، همچنین هسته را رنگ می‌کنند و بنابراین می‌توان یک هسته نرمال را از یک هسته متراکم و کاندنس شده و آپوپتوتیک

متمایز کرد. یکی از مزیت‌های استفاده از رنگ‌های فلورسنت برای سنجش قابلیت حیات سلول نسبت به تریپان بلو این است که شمارش سلول‌های رنگ گرفته با گذشت زمان ثابت باقی می‌ماند. با این حال با شمارش سلول زیر میکروسکوب فلورسنت، رنگ فلوئورسنت تمایل به سفید شدن (Blesch) دارد. این مشکل توسط فیلدهای متعدد عکس‌برداری و شمارش سلول‌های رنگ گرفته از فتوگراف‌ها برطرف می‌شود [۲و۳].

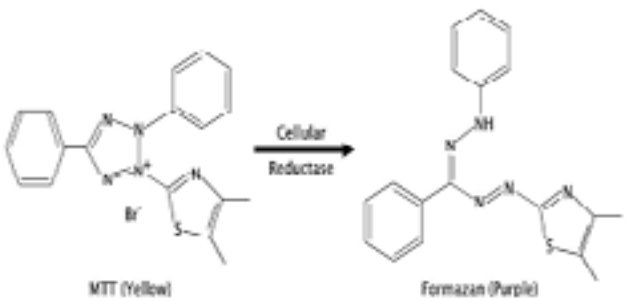
تکنیک‌هایی بر مبنای مورفولوژی هسته‌ای

هسته‌های آپوپتوتیک، کروماتین متراکم یا کاندنس دارند که در محیط غشای هسته‌ای توده‌های هلالی شکل تشکیل می‌دهد. این تغییرات مورفولوژی مشخص در هسته‌های سلول‌های آپوپتوتیک می‌توانند بوسیله رنگ‌آمیزی با رنگ‌های قابل نفوذ (نفوذ پذیر به غشاء) از قبیل آکریدین اورنژ (AO) و هوخست (Hoechst) قابل تشخیص و شناسایی باشد. این رنگ‌ها به DNA هسته‌ها متصل می‌شود و موقعی که فلورسنت UV تابانده می‌شود، رنگ فلورسنس از خود ساطع می‌کند. AO رنگ فلورسنس سبز-زرد و رنگ هوخست فلورسنس آبی ساطع می‌کند. هسته‌های متراکم در سلول‌های آپوپتوتیک بطور واضح با این روش رنگ آمیزی قابل تشخیص هستند که در مقایسه با هسته‌های نرمال، اجسام هموژن و چروکیده دارند. روش‌های سنجش قابلیت حیات بر اساس رنگ آمیزی هسته‌های همچنین می‌توانند با رنگ‌های غیر قابل نفوذ به غشاء از قبیل پروپیدیوم آیوداید (PI) نیز انجام شود. این روش معمولاً یا بوسیله فیکس کردن سلول‌ها بدنبال رنگ‌آمیزی یا بوسیله رنگ آمیزی با PI در حضور یک دترجنت از قبیل تریتون X-100 انجام می‌گیرد. بعلاوه برای استفاده وسیع از این رنگ‌های فلورسنت برای سنجش قابلیت حیات می‌توان از ترکیبی از رنگ‌های exclu-sion و inclusion از قبیل اتیدیوم بروماید یا PI exclusion و AO inclusion استفاده کرد[۳].

روش های سنجش بر مبنای عملکرد بیو شیمیا یی

روش سنجش MTT

اندازه گیری قابلیت حیات سلول توسط روش MTT اغلب برای سنجش بقاء سلول در طی فرایند آپوپتوز بکار می‌رود. این روش بطور کلی برای اندازه گیری تکثیر سلولی در سنجش‌های سیتوتوکسیک بکار می‌رود. این روش بطور وسیع در غربالگری دارو و تست حساسیت دارویی برای رده‌ها یا دودمان‌های مختلف سلولی تومورها استفاده می‌شود. مزیت اصلی این روش این است که یک روش کمی و سریع (رنگ سنجی) برای اندازه گیری تعداد سلول‌های زنده می‌باشد. این سنجش بر مبنای توانایی سلول‌های زنده برای کاهش نمک زرد رنگ تترازولیوم محلول در آب (MTT) به یک فراورده آبی تیره نامحلول (فورمازان MTT) که بصورت اسپکترومتری توسط اندازه گیری جذب در ۵۷۰ نانومتر سنجیده می‌شود، می‌باشد (تصویر ۱). احیاء سلولی MTT هم در میتوکندری توسط آنزیم سوکسینات دهیدروژناز و همچنین خارج میتوکندری توسط کوفاکتور های نوکلئوتید پیریدین NADPH، و NADH اتفاق می‌افتد. کریستال های فورمازون MTT تولید شده از واکنش احیاء به راحتی در یک حلال ارگانیک از قبیل DMSO حل می‌شود و سپس بوسیله اندازه‌گیری جذب در طول موج ۵۷۰ نانومترسنجیده می‌شود. بنابراین افزایش یا کاهش در تعداد سلول‌های زنده باعث افزایش یا کاهش در مقدار جذب خواهد شد. احیاء MTT به فراورده فورمازون بوسیله پارامتر های زیادی تحت تاثیر قرار می‌گیرد. فقط برخی از آنها می‌توانند بوسیله تغییر رشد سلولی و پارامتر های سنجش کنترل شوند. این سنجش نمی‌تواند در همه رده‌های سلولی بکار رود. چونکه برخی از سلول‌ها نمی‌توانند MTT را متابولیزه کنند برای مثال رده‌های سلول سرطان پستان (VACC812, VACC732) و رده سلولی کارسینوما کلون (HCT-8). جذب در ۵۷۰ نانومتر نیز که مستقیماً با میزان فراورده فورمازون MTT در ارتباط است، بطور



تصویر ۱: فرایند MTT. این روش بطور کلی برای اندازه گیری تکثیر سلولی در سنجش‌های سیتوتوکسیک بکار می‌رود. این روش بطور وسیع در غربالگری دارو و تست حساسیت دارویی برای رده‌ها یا دودمان‌های مختلف سلولی تومور استفاده می‌شود.

قابل توجهی در بین رده‌های مختلف سلولی متفاوت است. این روش سریع، ارزان و برای نمونه‌های زیاد مناسب است[۲و۳].

سنجش LDH

روش سنجش LDH، سنجش آزاد سازی آنزیم حساسی است که بر مبنای تراوش یا نشت LDH به خارج سیتوزول در سلول‌هایی با غشاء آسیب دیده می‌باشد. سنجش انتشار به خارج LDHکه اصولاً برای اندازه گیری سیتوتوکسیسیتی بکار می‌رود، برای سنجش کمی سلول‌های آسیبِ دیده نیز کاربرد دارد. LDH آزاد شده می‌تواند سریعاً به روش اسپکترومتری توسط یکی از دو روش زیر اندازه گیری شود. آنزیم LDH، در حضور NADH که به NAD+ اکسید می‌شوند، پیرووات را به لاکتات احیاء می‌کند. میزان LDH اغلب توسط کنترل کاهش جذب NADH در ۳۴۰ نانومتر اندازه گیری می‌شود. بجای اندازه گیری جذب NADH، اندازه گیری همچنین می‌تواند در فلورسنت ۴۶۰ نانومتر با انتشار امواج ۳۶۰ نانومتر انجام شود. افزایش حساسیت اندازه گیری فلورسنس بیش از جذب، بعنوان مزیت اصلی این روش تشخیص در نظر گرفته می‌شود. روش دوم تشخیص LDH بر مبنای توانایی LDH برای کاتالیز واکنش معکوس ((reverse reaction می‌باشد. مانند اکسیداسیون لاکتات به پیرووات با استفاده از NAD+ که به نوبه خود به NADH احیاء می‌شود. این واکنش با واکنش آنزیمی دیگر توام می‌شود که درآن ،NADH p-nitrophenyl)-5-phen-)-۳-(-INT(2-(p-iodophenyl yltetrazoliumchloride را به یک فراورده فورمازان قرمز که می‌تواند با اسپکتروفتومتری بین ۴۹۰-۴۵۰ نانومتر اندازه گیری شود، احیاء می‌کند. هر دو روش اندازه گیری MTT و LDH برای اندازه گیری قابلیت حیات سلول، سریع و قابل اطمینان هستند. در آزمایش برای حساسیت دارویی ارتباط خوبی بین این دو روش یافت شده است. روش MTT، همانطور که قبلاً توصیف شد برای همه انواع سلول‌ها نمی‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. مزیت اصلی سنجش LDH این است که خیلی حساس است. در نورون‌هایی که میزان نسبتاً بالایی آنزیم LDH دارند، معمولاً برای ارزیابی قابلیت حیات از این روش استفاده می شود[۲].

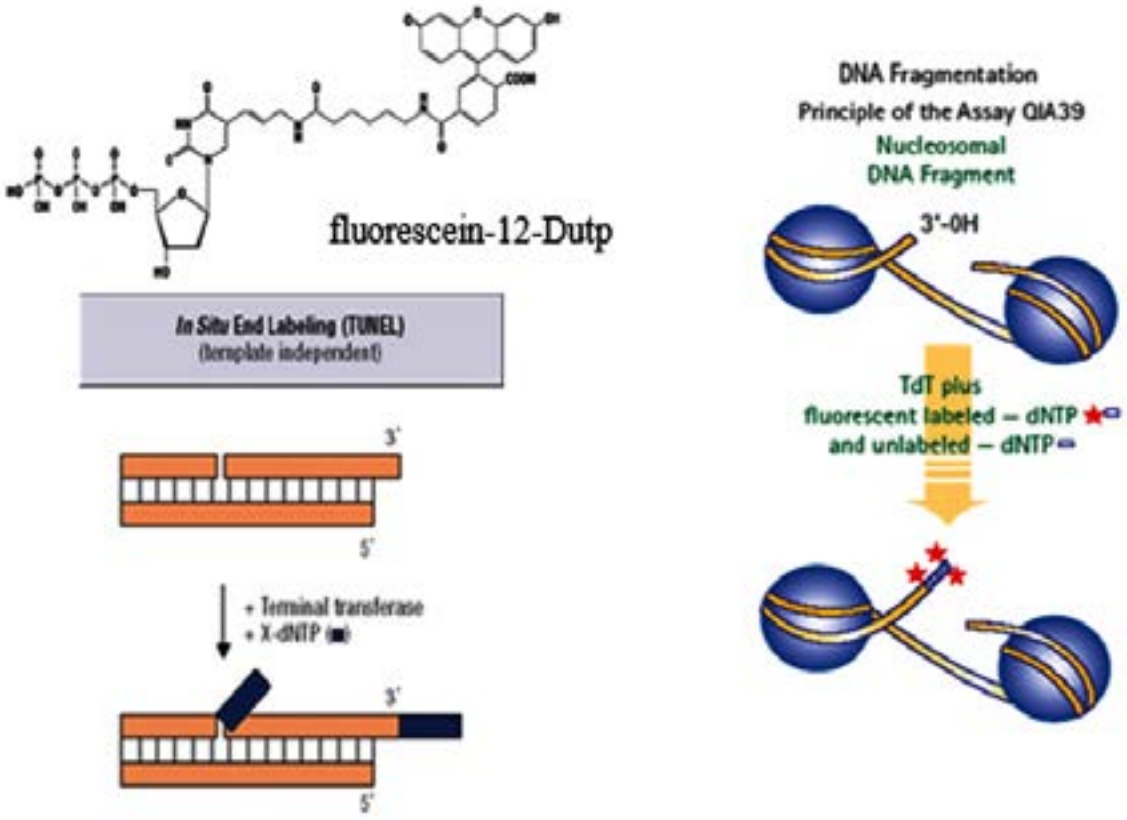
روش های هیستوشیمیایی برای تشخیص آپوپتوز

بررسی حیات سلول به روش نشان دار کردن با آنزیم باند شونده به DNA

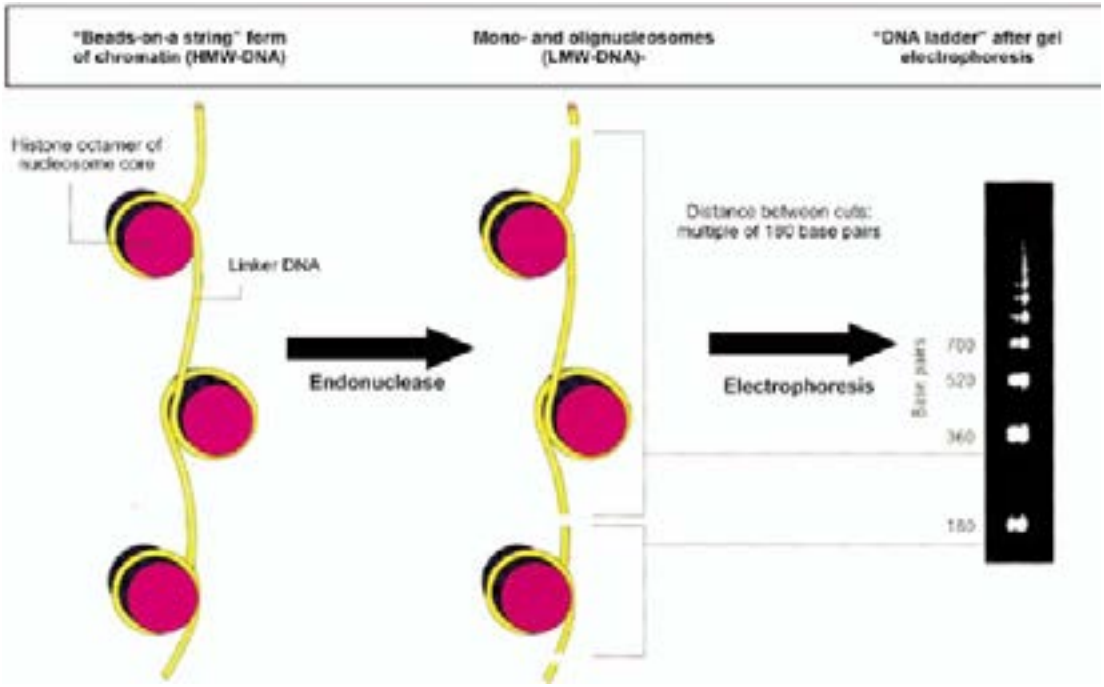
تغییرات عمیق دخیل در هضم DNA هسته‌ای در آپوپتوزدر آزمایشات اولیه روی thymocytes نشان داده شده است. مشخص شده است که هضم DNA در دو فاز اتفاق می‌افتد. یکی از آنها شکستن DNA ژنومی به قطعات بزرگ ۳۰۰-۲۰۰ و kb ۵۰-۳۰ و دوم شکستن بیشتر DNA به قطعات با اندازهbp ۲۰۰-۱۸۰ می‌باشد. قطعات نهایی DNA ایجاد شده اغلب واحدهای نوکلئوزومی هستند که توسط الکتروفورز در ژل آگارز، بصورت DNA نردبانی نشان داده می‌شود و بعنوان الگوی نردبانی در اولیگو نوکلئوزومی نامیده می‌شود، مشخص می‌گردد. شناسایی نوکلئاز های دخیل در قطعه قطعه شدن DNA در طی آپوپتوز مورد بحث است. نوکلئازهای دخیل در تولید قطعات اینتر نوکلئوزومی (Internucleosomal)، به طول bp۲۰۰ مانند DNaseII، DNaseI و چندین پروتئین دیگری شناسایی شده اند. با این حال مشاهده‌ای که قابل بحث نیست، ایجاد گروه OH-´3 روی DNA قطعه قطعه شده است. این گروه OH-´3 جدید می‌تواند بوسیله نشاندار کردن in-situ شناسایی شود که اساس هیستو شیمیایی روش ISEL =In situe end labeling را در تشخیص سلول‌های آپوپتوتیک تشکیل می‌دهد. در تکنیک ISEL برای نشاندار کردن DNA از ترمینال داکسی نوکلئوتیدیل ترانسفراز (TdT) یا DNA پلیمراز استفاده می‌شود. بر اساس آنزیمی که برای نشاندار کردن DNA استفاده می‌شود، این روش یا تانل TdTmediated dUTP nick endlabeling نشاندار کردن انتهای شکاف با dUTP میانجیگری شده با TdT و یا in situe nick translation=ISNT نامیده می‌شود. تفاوت‌های قابل توجهی در نشاندار کردن در مقایسه دو تکنیک ISEL مشاهده شده است. تکنیک تانل در مقایسه با تکنیک ISNT ارجحیت دارد برای اینکه این روش حساسیت بیشتری دارد و همچنین تعداد زیادی از سلول‌ها را نشاندار می‌کند. تفاوت در نشاندار کردن بر مبنای فعالیت دو آنزیم دخالت کننده است. آنزیم DNA پلیمراز فقط انتهاهای OH-´3 را شناسایی می‌کند در حالیکه آنزیم TdT انتهاهای OH-´3 و همچنین انتهای blunt را شناسایی می‌کند. بنابراین انتهاهای نشاندار شده با TdT قوی‌تر از آنهایی هستند که با DNA پلیمراز نشاندار می‌شوند. بعلاوه برخی نمونه‌های بافتی (سرطان پستان) که تانل مثبت هستند هرگز با روش ISNI نشاندار نمی‌شوند. که در این مورد، این فرضیه وجود دارد که شکستگی های DNA در این مورد از آپوپتوز احتمالاً انتهای ´3-OH ایجاد نمی کند [۱].

تکنیک TUNEL

تکنیک تانل اولین بار در سال ۱۹۹۲ توسط Gavrieli و همکاران معرفی شد. تکنیک تانل برای سنجش فراورده شکست اندونوکلئازی که بطور آنزیمی انتهای شکستگی‌های رشته DNA را نشاندار می‌کند، استفاده می‌شود. این روش برای مشخص کردن چگونگی وضعیت هسته‌ی سلول‌های آپوپتوتیک کاربرد دارد. در این روش از آنزیمTdT به منظور اضافه کردن نوکلئوتیدهای بیوتینیل‌دار به رشته‌های شکسته DNA در طی آپوپتوزیس، استفاده می‌گردد. تکنیک نشاندار کردن به روش تانل عملاً بر مبنای فعالیت آنزیم TdT می‌باشد که dUTP را به گروه‌های OHDNA-´3 قطعه قطعه شده انتقال می‌دهد. پس از آن dUTP می‌تواند بصورت شیمیایی با پروب های متعددی نشاندار می‌شود که منجر به نمایان شدن و تشخیص سلول‌های آپوپتوزی توسط میکروسکوپ نوری، میکروسکوپ فلورسانس و یا به روش فلوسیتومتری می‌شود. هسته‌های نرمال میزان خیلی پایینی از شکستگی‌ها و انتهای 3'-OH دارند و تقریباً سیگنال محسوسی آنچنانکه که در مورد هسته‌های آپوپتوز توصیف شد، ایجاد نمی‌کنند. در این روش dUTP با بیوتین نشاندار می‌شود و تشخیص با پراکسیداز-avidin بعد از یک رنگ آمیزی میسر می‌شود (تصویر ۲). متعاقباً تغییرات متعددی در روش اصلی ایجاد شده است. یکی از این تغییرات، تغییر شیمیایی dUTP به digoxigenin-dUTP است که با استفاده از یک آنتی بادی که گروه digoxigenin را شناسایی می‌کند، تشخیص داده می‌شود. این آنتی بادی می‌تواند خودش با فلورسنت نشاندار شده باشد یا بوسیله اضافه کردن یک آنتی بادی ثانویه کنجوگه شده با پراکسیداز Horseradish (Horserad-ish peroxidase) و رنگ آمیزی DAB که هسته‌های



تصویر۲: فرایند رنگ آمیزی با تکنیک تانل. این روش دو بار نشاندار کردن می تواند یا با استفاده از DAB یا روش فلورسنت هم برای آپوپتوز و هم پروتئین بکار رود.



تصویر ۳: الگوی نردبانی DNA در روند آپوپتوز

آپوپتوتیک را قهوه‌ای می‌کند، شناسایی شود. تکنیک ساده و جدید شامل نشاندار کردن مستقیم dUTP با مولکول فلورسنت، فلوئورسئین (Fluorescein) می‌باشد. این تغییر بطور قابل توجهی زمان مورد نیاز برای نشاندار کردن سلول های آپوپتوزی را کاهش می‌دهد. بعلاوه تکنیک تانل فلورسنت مستقیم، میزان پایین‌تری از بک گراند فلورسنس در مقایسه با روشی که آنتی بادی Antidigoxigenin نشاندار شده فلورسنت را استفاده می‌کند ایجاد می‌کند. در آزمایشاتی که تشخیص بر مبنای واکنش رنگ می‌باشد سلول‌ها با یک معرف رنگی از قبیل متیلن بلو متمایز می شوند [۲].

این روش بسیار حساس است و تشخیص یک سلول منفرد از طریق میکروسکوپ فلورسانس و یا تقریباً ۱۰۰ سلول را از طریق فلوسیتومتری امکان پذیر می‌سازد. همچنین این تکنیک یک تکنیک سریع است که می‌توان آن را ظرف مدت سه ساعت به اتمام رساند.

روش Double labeling برای TUNEL و سایر پروتئین ها

یک واریته از تکنیک تانل برای شناسایی آپوپتوز و پروتئین‌های دیگر، شامل دو بار نشاندار کردن می‌باشد. این روش می‌تواند برای نشان دادن اینکه آیا آپوپتوز و پروتئین مورد نظر به سلول یکسانی، متمرکز می‌شوند (Colocalized) یا نه، بکار رود. روش دو بار نشاندار کردن می تواند با استفاده از DAB یا روش فلورسنت هم برای آپوپتوز و هم پروتئین بکار رود. این روش بطور معمول در سیستم‌های مختلفی استفاده می‌شود برای مثال تانل با ایمونوسیتوشیمی immunocytochemistry، برای رنگ آمیزی GFAP=Gli- al Fibrillary Acidic Protein در آستروسیت‌ها و ترانسفرین در الیگودندروسیت‌ها بدنبال آسیب اعصاب محیطی در CNS ترکیب می‌شود. DAB برای تکمیل رنگ هم برای تانل و هم برای immunolabeling استفاده می‌شود.

شناسایی سلول‌های آپوپتوتیک با روش تانل، روش هیستوشیمیایی است که اغلب بطور وسیع استفاده می‌شود. مزایای اصلی آن توانایی تشخیص و شناسایی آپوپتوز در سطح سلول‌های منفرد است، مزایای دیگر این تکنیک از قبیل شناسایی همزمان وقوع آپوپتوز و بیان پروتئین‌های ویژه، این روش را بویژه برای انواع مختلف تحقیقات آپوپتوز جالب می‌کند[۲].

الگوی نردبانی DNA (DNA Laddering)

از مشخصه های بارز بیوشیمیایی آپوپتوز شکست بین نوکلئوزومی توسط اندونوکلئازها است که منجر به ایجاد قطعات ۱۸۰ تا ۲۰۰ جفت باز می‌شود. در این روش DNA از سلول یا هموژن بافتی استخراج

و سپس در ژل آگاروز (۲% تا ۱/۸) الکتروفورز می شود. الگوی نردبانی اینترنوکلئوزومی DNA فقط در سلول‌های آپوپتوتیک مشاهده می‌شود (تصویر ۳). در نکروز شکست تصادفی DNA اتفاق می‌افتد و در ژل آگاروز به صورت اسمیر دیده می‌شود.

یک سری تغییرات در روش اصلی، شناسایی الگوی نردبانی DNA را آسان‌تر کرده است. این تغییرات شامل فقط استخراج قطعات با وزن مولکولی پایین DNA می‌باشد. این روش زمان مورد نیاز برای آنالیز سلول‌ها را بویژه موقعی که مقدار زیادی نمونه باید تست شود، کاهش می‌دهد. تغییر دیگری که حساسیت شناسایی لدر را افزایش می‌دهد، استفاده از روش ساترن بلات (Southern Blotting) بعد از مرحله الکتروفورز ژل می‌باشد. در چنین بررسی‌هایی DNA ژنومی که بطور رادیواکتیو نشاندار می‌شود بعنوان پروب استفاده می‌گردد. این تغییرات در مواقعی که میزان DNA قطعه قطعه شده بسیار پایین تر از مقداری است که بتوان توسط رنگ آمیزی اتیدیوم بروماید تشخیص داد، بسیار مفید است. تشکیل الگو نردبانی DNA نشانی از فرایند آپوپتوز در نظر گرفته می‌شود، متعاقباً کلیت یا عمومیت تشکیل واحدهای الیگو نوکلئوزومی در طول آپوپتوز مورد سوال واقع می‌شود. همانطوری که می دانیم موقعی که بعد از شروع شکستگی DNA هسته‌ای به قطعات بزرگتر Kb ۳۰۰-۲۰۰ و Kb ۵۰-۳۰، ممکن است ضرورتی نباشد هر قطعه DNA به قطعات با وزن مولکولی کم وجود داشته باشد. بطور رایج و معمول، عدم وجود DNA Laddering با عدم وقوع آپوپتوز برابری نمی‌کند. بنابراین سنجش لدر DNA برای ارزیابی آپوپتوز باید تنها مواقعی استفاده شود که شواهد مشابه دیگری از سنجش‌های دیگر از قبیل توان زیستی سلول و هیستوشیمی بدست آمده است.

محدودیت این روش در این است که برای مشاهده الگوی نردبانی به میزان بالایی DNA نیاز است و در برخی از رده‌های سلولی آپوپتوز بدون فراگمنتاسیون بین نوکلئوزومی DNA صورت می‌گیرد. بنابراین فقط با بررسی الگوی نردبانی DNA نمی‌توان نکروز را از آپوپتوز تمایز داد [۱].

تشخیص کاسپاز ها، سوبستراهای شکافته شده (Cleaved Substrates)، تنظیم کننده‌ها و مهارکننده‌ها بیش از ۱۳ نوع کاسپاز شناخته شده (پروکاسپازها یا کاسپازهای سیستئین فعال) وجود دارد که می‌تواند با استفاده از انواع مختلف از سنجش‌های فعالیت کاسپاز تشخیص داده شوند. همچنین سنجش‌های ایمونوهیستوشیمی می‌تواند سوبستراهای شکسته شده مانند PARP و تغییرات شناخته شده در سلول از قبیل هیستون‌های فسفریله شده را تشخیص دهد. مهارکننده‌های کاسپاز کونژوگه شده با مواد فلورسانس همچنین می‌تواند برای نشاندار کردن کاسپاز فعال در درون سلول استفاده شود. فعال شدن کاسپاز می‌تواند با روش‌های مختلفی از جمله روش وسترن بلات، Im-munoprecipitation و ایمونوهیستوشیمی شناسایی شود. هر دو آنتی بادی‌های پلی کلونال و مونوکلونال به هر دو پروکاسپازها و کاسپازهای فعال قابل دسترس هستند [۲].

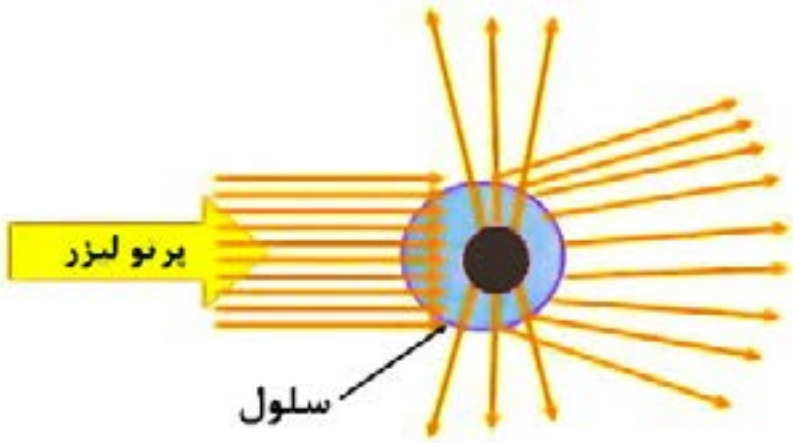
تشخیص آپوپتوز با روش PCR Microarray

PCR Microarray روش نسبتاً جدیدی است که از Re-al-time PCR استفاده می‌شود تا بیان دست کم ۱۱۲ ژن دخیل در آپوپتوز را نمایش دهد. این روش برای تعیین پروفایل بیان ژن‌هایی که لیگاندهای کلیدی، گیرنده‌ها، تعدیل کننده‌های درون سلولی و عوامل رونویسی دخیل در تنظیم مرگ سلولی برنامه ریزی شده را رمزگذاری می‌کنند، طراحی می‌شود. ژن‌های دخیل در آنتی آپوپتوز همچنین می‌تواند با این روش ارزیابی شود. مقایسه بیان ژن در سلول یا بافت‌ها می‌تواند بین نمونه آزمون و گروه شاهد انجام شود. هر mRNA یا رونوشت، با مارکر، مانند رنگ فلورسنت نشاندار می‌شود. برای تایید آپوپتوز، تست PCR Microarrayباید با چند روش‌های مختلف انجام شود [۲].

تغییرات غشایی

انتقال رزیدو فسفاتیدیل سرین به غشای پلاسمایی خارجی سلول‌های آپوپتوز باعث تشخیص آن از طریق Annexin V در بافت‌ها، جنین‌ها یا سلول‌های کشت شده می‌شود. هنگامی که سلول آپوپتوز به An-nexin V نشاندار شده با FITC متصل می‌شود که با میکروسکوپ فلورسنت قابل شناسایی هست. مزایای این روش حساسیت آن (شناسایی یک سلول منفرد آپوپتوزی) و توانایی برای تایید فعالیت کاسپاز های آغازگر می‌باشد. معایب آن این است که غشاهای سلول‌های نکروزتیک نیز نشاندارمی‌شوند. از آنجا که از دست دادن تمامیت غشاء یکی از ویژگی‌های شاخص مرگ سلول نکروتیک است، سلول‌های نکروزه با رنگ‌های ویژه اسید نوکلئیک غیر قابل نفوذ به غشاء مانند PI (پروپیدیوم آیوداید) و تریپان بلو رنگ خواهند شد. به این ترتیب، تمامیت غشاء

سلول آپوپتوز می‌تواند توسط دفع این رنگ‌ها نشان داده شود. انتقال فسفاتیدیل سرین به غشای سلولی خارجی موجب انتقال رنگ‌های خاصی به داخل سلول بصورت یک جهته می‌شود. همچنان که رنگ در سلول تجمع پیدا می‌کند و حجم سلول چروکیده می‌شود، محتوای رنگ سلول تغلیظ می‌شود و با میکروسکوپ نوری قابل شناسایی هست [۱].



تصویر ۴: در این شکل منشاء نور منتشر شده از سلول در واقع ناشی از پراکندگی پرتو لیزر می باشد.

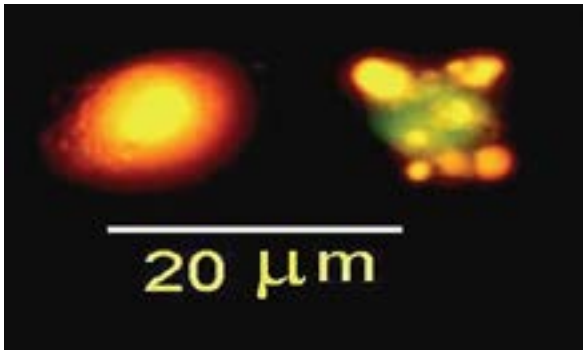
مقدمه ای بر فلوسایتومتری

فلوسایتومتری روش دستگاهی بسیار سریع و قدرتمندی است که برای شناسایی ذرات (سلول‌ها) و ارزیابی خصوصیّات آنها به کار می‌رود. ذرات مورد آزمایش به صورت معلق در مایع با سرعتی حدود ۵ تا ۵۰ متر در ثانیه از میان منفذی باریک و از مقابل پرتوی باریک از نور لیزر عبور می‌کنند، بدین ترتیب امکان جمع‌آوری اطلاعات مربوط به ۵۰۰۰ تا ۵۰۰۰۰ سلول در هر ثانیه فراهم می‌شود. غالباً حجم مورد نیاز از نمونه مورد آزمایش نیز خیلی کم و حدود ۱۰۰ میکرولیتر می‌باشد. در مورد دقت آن نیز باید گفت که قادر است تعداد یک سلول سرطانی در میان ۱۰۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰ سلول عادی موجود در نمونه مغز استخوان را شناسایی کند. فلوسایتومتری در بخش‌های تحقیقاتی و در آزمایشگاه‌های تشخیصی کاربرد وسیعی دارد و برای تشخیص بیماری‌ها، تعیین پیش آگهی و همچنین برای ارزیابی درمان بدخیمی‌ها کاربرد دارد.

این روش بر خصوصیات پراکنده سازی نور توسط سلول‌ها (تصویر ۴) و نیز بر نشر فلورسانس از آن ها (تصویر ۵) استوار است. نشر فلورسانس می‌تواند با استفاده مستقیم از مواد رنگ‌کننده فلورسنت حاصل شود (مثل رنگ کننده‌های DNA یا RNA که هم خصوصیت فلورسانس بودن را دارا هستند و هم خود انتخاب می‌کنند که به کدام جزء سلولی متصل شوند) یا ترکیبی از رنگ فلورسنت با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال تحت نام عمومی کونژوگه مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این حالت انتخاب محل اتصال به سلول، توسط جزء آنتی‌بادی موجود در کونژوگه صورت می‌گیرد و این آنتی‌بادی است که به صورت کاملاً اختصاصی آنتی‌ژن هدف را بر روی سلول یا در داخل آن شناسایی کرده و به آن متصل می‌شود و جزء فلورسنت موجود در کونژوگه ابزاری برای ردیابی محل و میزان آنتی‌بادی‌های متصل شده به هدف می‌باشد.

اگر چه سلول‌ها به خودی‌خود دارای فلورسانس اندکی در برخی طول موج‌ها هستند اما بدون بکارگیری نور تهییج کننده که غالباً لیزر می‌باشد هیچ سیگنالی تولید و به ردیاب‌های دستگاه ارسال نخواهد شد. سیگنال‌های ردیابی شده توسط دستگاه یا از منشاء نور لیزر دستگاه می‌باشد که پس از برخورد به سلول در جهات مستقیم (Forward Scatter) یا عمود بر محور تابش لیزر (Side Scatter) پراکنده شده و به ردیاب‌ها می‌رسد و یا از منشاء فلوروکروم متصل به سطح ذره می‌باشد. فلوروکروم‌های متصل شده به سطح یا داخل سلول بر اثر تابش نور لیزر تهییج شده و انرژی نور تابیده شده را جذب می‌کنند و سپس در طول موج دیگری به صورت تابش فلورسانس آزاد می‌سازند [۱،۲،۴]. سلول‌ها از اجزاء مختلفی مثل غشاء سیتوپلاسمی، غشاء هسته‌ای، هسته و سیتوپلاسم تشکیل می‌شود و تقریباً همه مولکول‌های موجود در قسمت‌های مختلف سلول را می‌توان با استفاده از فلوسایتومتری ردیابی و تعیین مقدار نمود. معمولاً مولکول‌های سطحی موجود در غشاء سیتوپلاسمی براحتی در دسترس آنتی‌بادی قرار می‌گیرند، ولی برای رسیدن آنتی‌بادی یا مادهٔ

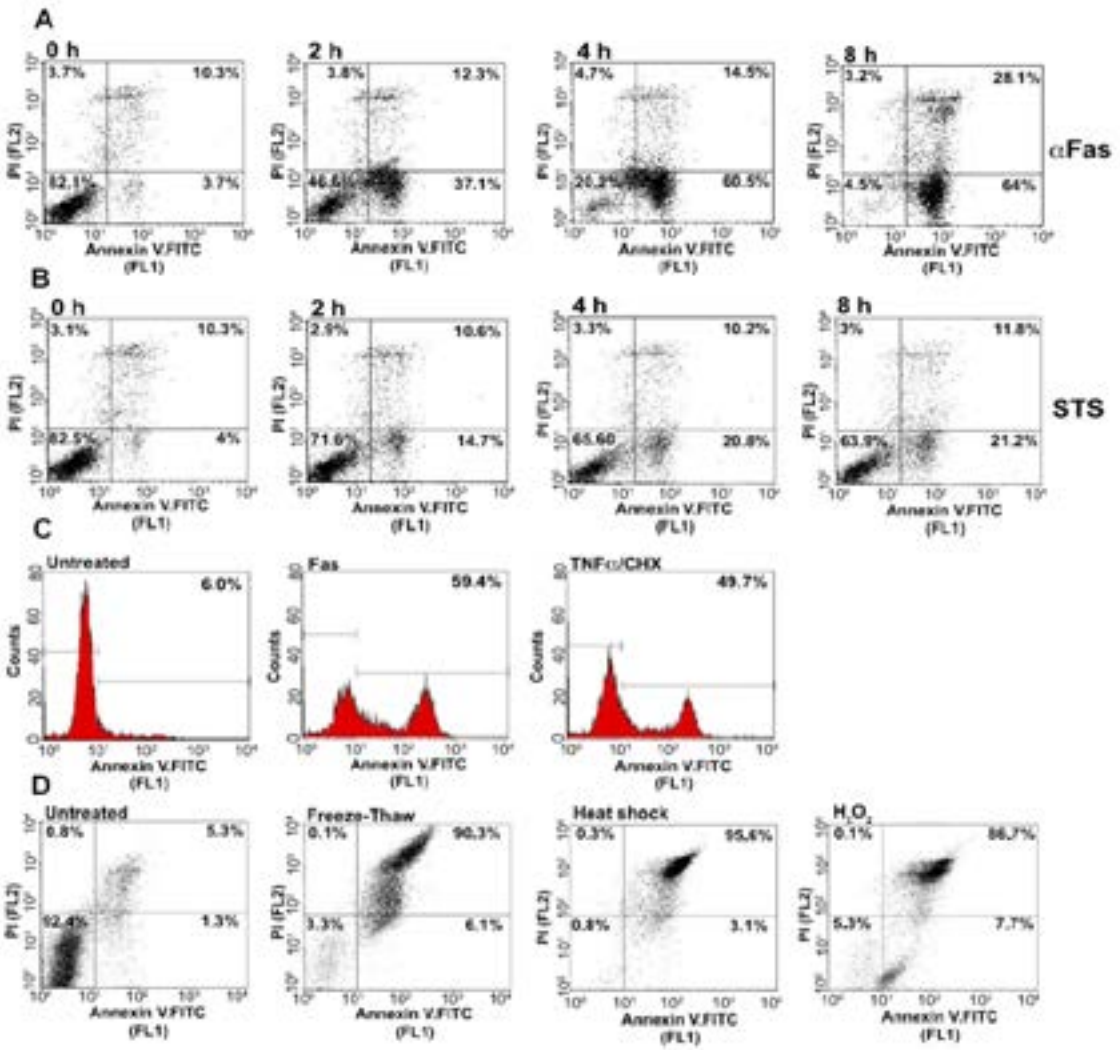
فلورسانس به مولکول‌های درونی سلول روش‌های مطمئن و موثری لازم است [۴].
هر سلولی بر حسب نوع و تخصصی که به عهده دارد مولکول‌های مختص به خود را بیان می‌کند، بدین معنی که همهٔ ژن‌ها در همه سلول‌ها بیان نمی‌شوند بلکه برحسب وظیفه‌ای که در طی تمایز بر عهده سلول گذاشته شده است و بر حسب محیطی که در آن قرار می‌گیرد هر سلولی خود انتخاب می‌کند که در پاسخ به شرایط محیطی کدام ژن را فعال سازد. بنابراین ردیابی پروتئین‌های سلولی حاصل از بیان ژن‌ها هم در سطح و هم در درون سلول می‌تواند وسیله‌ای بسیار مفید برای شناسایی سلول باشد.
با استفاده از فلوسایتومتری محصولات پروتئینی ژن‌ها در داخل سلول نیز قابل ردیابی هستند و نامگذاری آنتی‌بادی‌های مورد استفاده براساس نام پروتئین مورد نظر صورت می‌گیرد. فلوسایتومترهای اولیه قادر بودند فقط یک یا دو رنگ فلورسانس را تجزیه و تحلیل کنند. اما امروزه دستگاه‌هایی عرضه شده‌اند که قادرند یازده رنگ فلورسانس را به طور هم‌زمان ردیابی و تجزیه و تحلیل کنند. اساس و نحوه کار فلوسایتومتر بحث پایه‌ای برای درک روش‌های مختلف فلوسایتومتری است [۴].
برای انجام فلوسایتومتری لازم است که ابتدا سلول‌ها با فلوروکروم‌ها نشاندار شوند. از طرفی برای نشاندار کردن اجزاء داخلی سلول باید اقدامات خاصی را انجام داد تا آنها در دسترس آنتی‌بادی یا ماده فلورسنت قرار گیرند. تعداد فلوروکروم‌های مورد استفاده برای فلوسایتومتری در طی سالیان متمادی مرتباً افزایش یافته است و این احتمال وجود دارد که در آینده، تعداد فلوروکروم‌های مورد استفاده برای آنالیز سلول‌ها بیش از این نیز افزایش یابد. شناخت انواع فلوروکروم‌ها و آگاهی از مزیت‌ها و معایب هر کدام تنها راه استفاده بهینه از آنها برای دستیابی به مقاصد علمی تحقیقاتی است.
برای انجام هر نوع فلوسایتومتری ابتدا باید سلول‌ها را آماده کرد به طوری که سلول‌ها به صورت تکی در آمده و در محیط مناسبی معلق شده باشند. بعضاً یک مرحله تخلیص برای بالا بردن غلظت سلول‌های مورد نظر در نمونه ضرورت پیدا می‌کند. روش‌های مختلفی برای تهیه، تخلیص و آماده سازی سلول وجود دارند و روش انتخاب شده به نوع سلول مورد ارزیابی بستگی دارد [۴].
پس از تهیه سوسپانسیون مناسب، سلول‌ها باید با مواد فلورسانس رنگ شوند و یا با آنتی‌بادی‌های کونژوگه با فلوروکروم نشاندار شوند. روش نشاندارکردن تحت تاثیر فاکتورهای زیادی قرار می‌گیرد از جمله: میزان اختصاصی بودن آنتی‌بادی و غلظت آنتی‌ژن در سطح یا داخل سلول، مناسب بودن غلظت آنتی بادی مورد استفاده و به کار بردن کنترل‌های مثبت و منفی مناسب در آنالیز سلول‌ها.
داشتن برنامه‌های کنترل کیفی برای روش‌ها و تجهیزات در هر نوع فلوسایتومتری ضروری بوده و یک نیاز اساسی محسوب می‌گردد. این برنامه‌ها برای اطمینان از کیفیت نتایج بدست آمده به کار برده می‌شوند. همچنین برنامه‌های کنترل کیفی بایستی مرتباً و در حد کفایت انجام شوند تا تشخیص نقاط خطا به آسانی ممکن گردد. بدین منظور، برنامهٔ کنترل کیفی در هر دو زمینه، کنترل کیفی داخلی و روش‌های ارزیابی کیفی خارجی، باید به اجرا گذاشته شوند.
در فلوسایتومتری طی دو مرحله جمع‌آوری اطلاعات و مرحله آنالیز اطلاعات امکان خطا وجود دارد که با به کارگیری روش صحیح تهیه نمونه سلولی و تنظیم دقیق دستگاه می‌توان از خطاهای مربوط به مرحله جمع‌آوری اطلاعات جلوگیری کرد. اما توانایی اپراتور در طراحی صحیح آزمایش، تنها جنبه‌ای از کسب اطلاعات است که برای آن روش‌های کنترل خطا وجود ندارد. بدین معنی که انتخاب آنتی‌بادی مناسب و انتخاب فلوروکروم متناسب با غلظت و موقعیت آنتی‌ژن نیازمند تجربیات و اطلاعاتی است که باید توسط محقق کسب شوند.
دسترسی به رنگ‌های فلورسنتی که به صورت خطی و متناسب با غلظت به DNA سلولی متصل می‌شوند، فلوسایتومتری را برای آنالیزDNA توانمند ساخته است. امروزه تعیین کمی مقدار DNA، شناسایی



تصویر ۵: در این شکل منشاء نور منتشر شده از سلول ماده فلورسانس متصل به آن می‌باشد که در اثر تابش لیزر برانگیخته شده است.

سلول‌های دیپلوئید نرمال در حالت استراحت، شناسایی سلول‌هایی که به طور فعال DNA سنتز می‌کنند و شناسایی سلول‌هایی که در مرحله پیش میتوز و یا میتوز هستند توسط فلوسایتومتر امکان پذیر شده است. هنگامی که فازهای مختلف چرخه زندگی سلول‌ها مشخص شدند، می‌توان با توام کردن روش‌های ردیابی پروتئین‌های مؤثر در چرخهٔ سلولی به وسیله آنتی‌بادی‌های اختصاصی و روش تعیین مقدار DNA بیان پروتئین‌ها را در فازهای مختلف زندگی سلول‌ها بررسی کرد. اضافه نمودن آنالوگ تیمیدین یا بروموداکسی یوریدین به محیط کشت سلولی امکان شناسایی سلول‌هایی را فراهم می‌کند که فعالانه در حال سنتز DNA هستند. با استفاده از روش تعیین مقدار DNA همچنین می‌توان تعداد کروموزوم‌ها (هنجار یا ناهنجار) را مشخص کرد. سلول‌هایی که به حالت پلوئیدی (برای مثال در مگاکاریوسیت‌ها) و یا آناپلوئیدی (برای مثال در بیماری‌های بدخیم) می‌باشند نیز با این روش قابل شناسایی هستند (تصویر ۶ و ۷) [۲و۴].

روش فلوسایتومتری در سایه افزایش روزافزون تعداد آنتی‌بادی‌ها، تترامرها و رنگ‌های تولید شده برای استفاده در ارزیابی فعالیت سلول‌ها به عنوان یک ابزار مهم در مطالعه سلول‌های سیستم ایمنی در آمده است. فلوسایتومتری چند رنگی این امکان را فراهم



تصویر ۶: قسمت A: در طی تیمار در صد سلولهایی که مثبت Anexcin-V و PI منفی هستند و سلول‌های نکروتیک که هر دو مثبت هستند افزایش می‌یابد. قسمت B: در طی آپوپتوز با STS تعداد سلول‌هایی که مثبت Anexcin-V و PI منفی هستند در حال افزایش است. قسمت C: نمونه ها آنالیز شدند بوسیله هیستوگرام. قسمت D: سلول‌های نکروزه با یخ وگرم شدن و شوک حرارتی و H2O2 را نشان می‌دهد [۱].

آورده است که انواع سلول‌های موجود در نمونه خون یا سلول‌های کشت شده به تفکیک، مورد ارزیابی قرار گیرند. سلول‌های تحت مطالعه با استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی معرف زیر گروه‌های سلولی، شناسایی می‌شوند و خصوصیات رفتاری آنها نیز با استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی (مثلاً ضد سایتوکین) و یا رنگ‌های ارزیابی کننده حیات سلولی تعیین می‌شوند. با استفاده همزمان از دو روش آنالیز سلولی و جداساز سلولی (Cell Sorter) امکان مطالعه بیشتر و کشت سلول‌های کاملاً شناخته شده از نظر فنوتیپی یا رفتاری فراهم می‌گردد.

در حضور یون‌های کلسیم خصوصیات طیفی برخی از رنگ‌های فلورسنت تغییر می‌یابد. از این رنگ‌ها برای اندازه‌گیری تغییرات غلظت کلسیم اجزاء سلولی در هنگامی که سلول‌ها بوسیله انواع محرک‌ها تحریک می‌شوند، استفاده می‌شود.

بیشترین مورد استفاده از فلوسایتومتری ارزیابی آنتی‌ژن‌های سطحی بیان‌شده بر روی سلول‌ها می‌باشد. اما علاوه بر آن، سلول‌ها ممکن است با روش‌های مختلف برای اندازه‌گیری خصوصیات عملکردی بوسیله فلوسایتومتری مورد بررسی قرار گیرند. می‌توان تغییرات زمانی بیان گیرنده‌ها را تعیین کرد یا برهمکنش یک نوع سلول را با سلول دیگر اندازه‌گیری نمود. بعلاوه، امکان ارزیابی تغییرات در فعالیت آنزیم‌ها و پتانسیل غشایی وجود دارد. همچنین می‌توان آزمایشاتی برای نشان دادن فاگوسیتوز و آزادسازی مولکول‌های فعال زیستی (Bioactive) انجام داد.

روش جداسازی سلول‌ها با استفاده از خصوصیات فلورسانس آنها توسط ایمونولوژیست‌هایی ابداع شد که تلاش می‌کردند جمعیت‌های خالص سلول‌ها را از نمونه‌های مختلط تهیه کرده و پس از تکثیر آنها در محیط کشت سلولی، نقش مجزای هر سلول را در سیستم ایمنی بررسی نمایند. روشی که آنها به کار بردند Fluorescence Activated Cell Sorting یا به طور خلاصه FACS نامیده شد. جداسازهای جریانی (Flow Sorter) وسایلی ضروری و پرطرفدار در علوم بیولوژیکی و علوم دیگر هستند. کارآیی اصلی این جداسازها، چنانچه از نامشان بر می‌آید، جدا کردن جمعیت‌های سلولی دلخواه از میان جمعیتی هتروژن از سلول‌ها برای مطالعه بیشتر می‌باشد. بطور کلی اگر سلول یا ذره‌ای دارای خصوصیات منحصر به فردی از نظر فیزیکی یا شیمیایی باشد با استفاده از آن خصوصیات می‌توان براحتی آن را شناسایی کرده و توسط Flow sorter از دیگر سلول‌های همراه جدا کرد [۲و۴].

مبحث مهم دیگر نرم افزارهای مورد استفاده در فلوسایتومتری هستند. در اوایل، دستگاه‌های فلوسایتومتر اطلاعات سلولی جمع‌آوری شده توسط دستگاه را با فرمت خاصی ذخیره می‌کردند که استفاده مجدد از اطلاعات ذخیره شده در کامپیوترهای معمولی (PC) غیرممکن می‌شد، اما امروزه نسل سوم استانداردهای فایل فلوسایتومتری (FCS3) تنظیم و تصویب شده است و رعایت این استانداردها توسط تولید کنندگان دستگاه‌ها سبب شده است تا فایل‌های اطلاعات ذخیره شده فلوسایتومتری کاربرد عمومی‌تری پیدا کند. نرم افزارهای مورد استفاده می‌توانند برای جمع‌آوری اطلاعات و پردازش آنها، ترسیم نمودارهای یک، دو یا سه بعدی از اطلاعات و یا برای انجام محاسبات ریاضی و آماری بر روی اطلاعات به کار برده شوند [۲،۴].

آپوپتوز و فلوسایتومتری

به نظر می‌رسدکه توانایی فلوسایتومتری برای تجزیه و تحلیل سریع و انفرادی تعداد زیادی از سلول‌ها، آن را برای مطالعه مرگ سلولی ایده ال می‌سازد. توجه بسیاری برای استفاده از فلوسایتومتری در نمایان کردن تغییرات مولکولی ـ بیوشیمیایی و مورفولوژیکی که در طی آپوپتوزی اتفاق می‌افتد، وجود دارد. همانطور که در جدول شماره ۱ نشان داده شده است بسیاری از مشخصات و ویژگی‌های آپوپتوز در حال حاضر می‌توانند توسط دستگاه فلوسایتومتری اندازه گیری شود. کاربردهای زیادی از فلوسایتومتری و Cell Sorting در مطالعه آپوپتوز وجود دارد. افزایش کاربرد فلوسایتومتری در بررسی و تحقیقات روتین و کاربرد های بالینی بیش از دو دهه گذشته مبنای پیشرفت سنجش‌های فلوسیتومتری برای آپوپتوز می‌باشد. آپوپتوز توسط یک سری حوادث و فرایندهای سلولی شناخته می‌شود که قابل اندازه‌گیری با فلوسایتومتری می‌باشند. این نشانه‌ها عبارتند از تغییراتی در حجم سلول، تغییرات در غشاء پلاسمایی سلول و گسیختگی غشای سلولی، تغییرات در نفوذپذیری غشاء پلاسمایی، تغییرات در نفوذپذیری غشاء میتوکندری، فعال‌سازی کاسپازها و شکستگی‌های DNA سلولی، متراکم شدن کروماتین، بیان فراورده های ژنی ویژه و تولید اجسام آپوپتوتیک شناسایی هر یک از این تغییرات به تنهایی یا ترکیبی از آنها به وسیله فلوسایتومتری، امکان شناسایی و اندازه‌گیری سلول‌های آپوپتوتیک را از میان مخلوطی از سلول‌های دیگر فراهم می‌کند همچنین اطلاعات با ارزشی درباره مسیر مولکولی

جدول ۱: برخی مشخصات آپوپتوزکه می‌تواند بوسیله فلوسایتومتری اندازه گیری شود.

Characteristics of Apoptosis	Some Relevant Citations
Changes in cell volume	4–7
Changes in cell granularity	4–7
Changes in plasma membrane permeability	7–12
Alterations in cellular calcium concentration and pH	13–14
Expression of apoptosis-specific and survival-specific gene products	15–22
Apoptosis and cell cycle position	23–26
Internucleosomal DNA degradation	
Detection of hypodiploid cells	25, 27–32
Labeling DNA strand breaks	4,23,33–34
Phagocytosis of membrane-enclosed apoptotic bodies	35
Production of intracellular peroxides	36–37
Phospholipid membrane asymmetry	4,20,38

مـرگ سـلول‌ها بـه دسـت می‌آیـد[۳،۴،۵].
فلوسـایتومتری روشـی اسـت کـه طـی آن جریـان یکنواخت و خطـی از سـلول‌ها در حضـور مـاده نشـاندار فلورسـنس، در مجـرای خوانـش دسـتگاه قـرار می‌گیرنـد و توسـط تابـش نـور لیـزر، تحریـک می‌شـوند. بـر اسـاس نـوع مـاده نشـاندار فلورسـنس، نشـر سـاطع می‌شـود. فلوسـایتومتر بطـور همزمـان، سـه نـوع نشـر را می‌توانـد ثبـت نمایـد، کیفیـت مـورد بررسـی در داده‌هـای خروجـی بـه دنبـال پـردازش نـرم افـزاری گـزارش می‌شـود. پارامترهایـی کـه مـورد ارزیابـی قـرار می‌گیرنـد عبارتنـد از: پـراش جانبـی (Sidescattering)، پـراش مسـتقیم (Forward Scattering) و نشـر فلورسـنس. شـدت نـور پـراش مسـتقیم، متناسـب بـا حجـم سـلول اسـت. در رونـد آپوپتـوز، کاهـش در نـور پـراش مسـتقیم دیـده می‌شـود کـه بـه علـت چـروک شـدن سـلول اسـت [۱، ۴].
عـلاوه بـر ایـن از فلوسـایتومتری می‌تـوان بـرای بررسـی مکانیسـم آپوپتوزاسـتفاده کـرد. وضعیـت پروتئیـن هـای Bcl-2، Bax، محتـوای DNA و تعییـن وضعیـت سـلول در چرخـه سـلولی، قطعـه قطعـه شـدن DNA، وضعیـت پتانسـیل غشـایی میتوکنـدری، بررسـی فعـال شـدن کاسـپازها، سـطح سـلولی پروتئیـن هـای پروتوانکـوژن هـا (c-ras , c-Myc) و ژن هـای سـرکوبگر تومـور (pRb, p53) بـا ایـن روش ارزیابـی مـی شـوند [۳، ۵].
گرچـه روش فلوسـایتومتری روش مناسـب و دقیقـی بـرای بررسـی رونـد آپوپتوزاسـت، امـا نیـاز بـه تجهیـزات گـران قیمـت دارد و در اغلـب آزمایشـگاه‌های تحقیقاتـی ایـن تجهیـزات مهیـا نیسـت.
همانطورکـه قبـلاً هـم اشـاره شـد ویژگـی هـای زیـر از آبشـار آپوپتوتیـک مـی توانـد بـا اسـتفاده از فلوسـیتومتری مشـاهده شـود (جـدول۱).

•بیان پروتئین های دخیل در آپوپتوز
•فعال سازی کاسپازها
• تغییرات در پتانسیل غشاء میتوکندری
•تغییرهای در غشاء پلاسمایی
•چروکیدگی سلول
• تغییرات کروماتین
•تجزیه DNA

بیان پروتئین

هـر پروتئینـی کـه در رونـد آپوپتـوز دخیـل اسـت می‌توانـد بـا فلوسـیتومتری انـدازه گیـری شـود بـه شـرطی کـه آنتـی بـادی مناسـب و کپی‌هـای کافـی از پروتئیـن مـورد نظـر وجـود داشـته باشـد. از مهم‌تریـن آنهـا خانـواده‌ای از آنزیم‌هایـی بـه نـام کاسـپازها (Cysteine Caspases Aspartate-Specific Proteases)کـه آبشـار آپوپتـوزی را آغـاز می‌کننـد، خانـواده‌ای از پروتئیـن هـای Bcl- 2، کـه آبشـار و پروتئین‌هـای میتوکنـدری را کنتـرل می‌کننـد، کـه نقـش محـوری در پیشـرفت و کنتـرل آبشـار بـازی می‌کنـد. در حـال حاضـر آنتـی بادی‌هـای قابـل دسـترس بـه تعـداد زیـادی از پروتئین‌هـا وجـود دارنـد کـه فقـط در سـلول‌های آپوپتـوز یافـت می‌شـوند، از قبیـل (PARP polymerase(poly-(ADP-ribose و کاسـپازهای فعـال [۳].

فعال سازی کاسپازها

کاسـپاز هـا در سـلول هـای نرمـال بـه عنـوان زیمـوژن هـای غیـر فعـال (پروکاسـپاز هـا) وجـود دارنـد. کاسـپاز هـای فعـال می‌تواننـد کاسـپاز هـای دیگـری را فعـال کننـد و یـک آبشـار کاسـپازی را راه انـدازی کنـد.

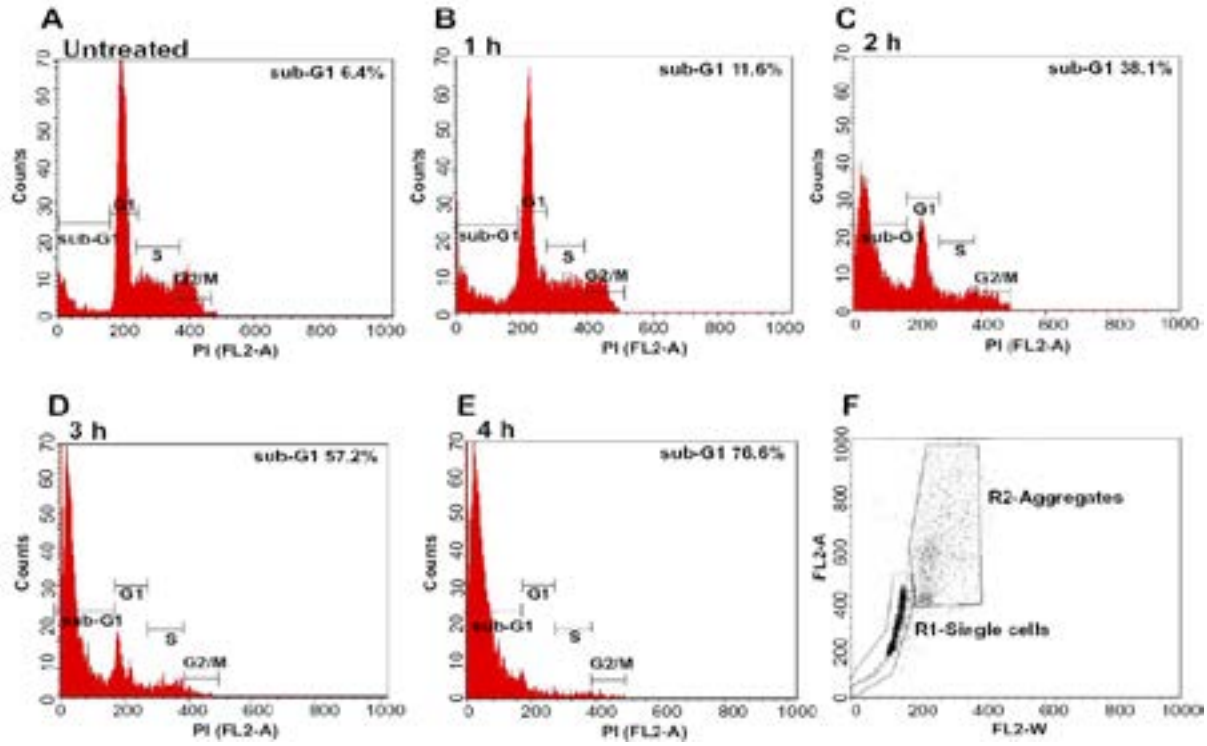
کاسپازهای فعال را می‌توان در سلول ثابت با استفاده از آنتی بادی مشاهده کرد. سنجش‌ها در سلول‌های زنده و فیکس نشده بر مبنای یک ترکیب فلورسنت متصل به توالی کوتاه پپتیدی خاص برای کاسپاز فعال مورد نظر می‌باشد.

وقتی رودامین ۱۱۰ (Rhodamine 110)، رنگ فلورسنت سبز در ۴۸۸ نانومتر به یک پپتید متصل می‌شود فلورسانس آن فرو می‌نشیند یا دفع می‌شود. 110 Rhodamine فلورسنت، موقعی که پپتید بوسیله کاسپاز مناسب شکسته شود منتشر می‌شود. مشکل روش این است که ترکیب Rhodamine - پپتید به آرامی به داخل سلول‌های زنده انتشار پیدا می‌کند [۱، ۳].

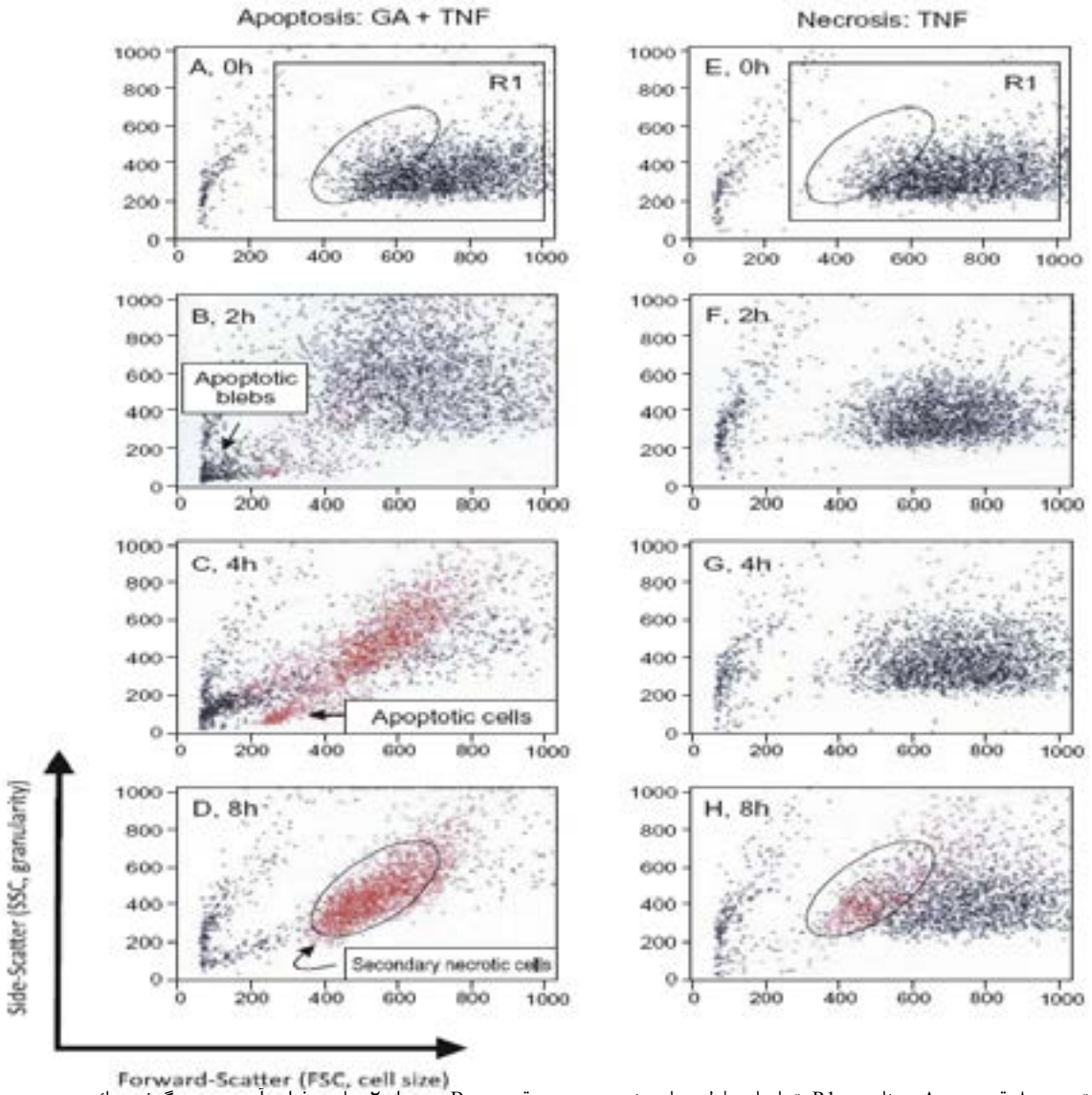
یک شیوه متفاوت استفاده شده سنجش FLICA=Fluo-rochrome-Labelled Inhibitor of Caspase نامیده می‌شود. فلوریل متیل کتون Fluoryl Methyl Ketone =FMK به یک انتهای توالی پپتید متصل می‌شود و Carboxyflu-orescein به انتهای دیگر وصل می‌شود. هنگامی که پپتید به جایگاه فعال کاسپاز متصل می‌شود، احتمالاً از فعالیت بیشتر واکنش FMK جلوگیری به عمل می‌آید، بنابراین فراورده فلورسنت در سلول‌هایی با کاسپاز فعال تجمع پیدا می‌کنند [۱].

تغییرات در پتانسیل غشاء میتوکندری

میتوکندری نقش محوری در آپوپتوز دارد، که در طی آن پتانسیل غشا متلاشی می‌شود، تغییری که به راحتی توسط فلوسایتومتری اندازه گیری می‌شود. رنگ‌های متعددی در میتوکندری وجود دارند که مصادره می‌شوند. این رنگ‌ها شامل chloro-meth-yl-X rhosamine, Rhodamine 123 و 3,3'--dihexy-loxacarbocyanine - DiOC6 می‌باشد. هنگامی که پتانسیل غشا میتوکندری (MMP) متلاشی می‌شود (collapses)، رنگ از میان سیتوپلاسم منتشر می‌شود و تعادل جدید را با محیط خارجی تشکیل می‌دهد که منجر به فقدان رنگ از سلول می‌شود. یکی دیگر از رنگ‌ها JC-1 است، که بسته به وضعیت تجمع رنگ، شیفت فلورسانسی از سبز به قرمز دارد، به طوری



تصویر ۷: قسمت A رنگ Pi به اسیدهای نوکلئیک متصل می شود وباعث انتشار فلورسنت متناسب با محتوای DNA سلول می‌شود سلول‌های ساکن و G1 دونسخه کروموزوم دارند در حالی که سلول‌های G2 دو برابر مقدار DNA دارند پس شدت فلورسنت دو برابر خواهد شد نسبت به G1. سلول‌ها در فاز S شدت فلورسنت بین G2 و G1 دارند. قسمت EB: در طی آپوپتوزبه علت از دست رفتن تکه های DNA ناحیه sub-G1 در حال افزایش است. قسمتF ناحیه R1 تجمع سلولی و ناحیه R2 سلول‌های تکی رانشان میدهد[۱].



تصویر ۸: قسمت :A در ناحیه R1 تماما سلول های زنده هستند. قسمت B: بعد از ۲ساعت ذرات آپوپتوز در گوشه پائین سمت چپ ظاهر شده اند .قسمت :C سلول‌های آپوپتوز بوسیله جمعیتی از نقاط قرمز در گوشه پائین سمت چپ (PI مثبت) قسمت D: جمعیت سلول‌های نکروتیک ثانویه را نشان می دهد. قسمت H: جمعیت سلول‌ها از سلول‌های نکروزه اولیه را نشان می دهد [۲].

که وقتی رنگ در میتوکندری متمرکز می‌شود، فلورسانس قرمز؛ به محض انتشارش، فلورسانس سبز می‌شود. نسبت فلورسانس سبز به قرمز اندازه گیری می‌شود. هنگامی که رنگ در میتوکندری توقیف می‌شود؛ فلورسانس خاموش است به محض انتشارش به سیتوپلاسم، فلورسانس آن افزایش می‌یابد[۳].

تغییرات در غشاء پلاسما

اتصال Annexin V

اساس این روش بر این مبنا استوار است که در طی مراحل اولیه آپوپتوز، فسفاتیدیل سرین که به طور طبیعی در نیمه داخلی غشاء وجود دارد به نیمه خارجی غشاء منتقل می‌شود که این عمل به دلیل اختلال در آنزیم ترانس لوکاز وابسته به ATP و یا فعال شدن سیستم های آنزیمی دیگر از قبیل اسکرامبلاز (Scramblase) می‌باشد. قرار گرفتن فسفاتیدیل سرین در لایه خارجی غشاء سلولی سیگنال طبیعی است که سلول های آپوپتوتیک توسط ماکروفاژها و سلول های مجاور شناسایی و فاگوسیته می‌شوند. مشخص شده که انکسین V که یک پروتئین ضد

انعقادی و دارای وزن مولکولی ۳۵ کیلو دالتون است در حضور کلسیم با تمایل بالایی به فسفاتیدیل سرین متصل می‌شود و از کونژوگه‌ی این پروتئین با رنگ فلورسنس فلوئورسین ایزوتیوسیانات (FITC) به طور گسترده در بررسی آپوپتوز به وسیله فلوسایتومتری استفاده میشود[۱].

PS به پروتئین (آنکسین V) متصل می‌شودکه این تغییر را می‌توان توسط انکوبه کردن سلول‌های فیکس نشده با انکسین نشاندار مشاهده کرد. توجه داشته باشید که سلول‌های مرده و آپوپتوز کاهش پراکندگی به سمت جلو و افزایش پراکندگی به پهلو دارد. یک رنگ برای انکسین V به راحتی می‌تواند با یک رنگ برای آنتی ژن سطحی ترکیب شود (تصویر ۶).

افزایش نفوذپذیری غشاء

سلول های آپوپتوتیک به انواع رنگ‌های متصل شونده به DNA مانند اتیدیوم بروماید، 7-AAD، YO-PRO-1 و Hoechst 33342 نفوذ پذیر تر می‌شوند.

تجزیه DNA

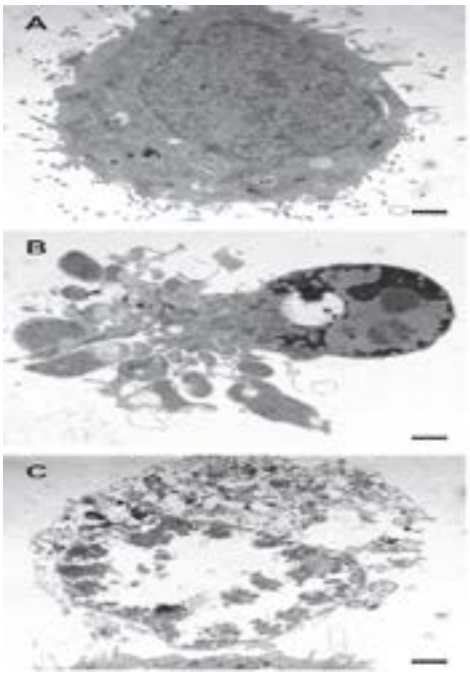
در مرحله اواخر آبشار آپوپتوز، اندونوکلئازها اتصال‌های بین نوکلئوزوم‌ها (یکی از واحد های سازماندهی کروماتین) را می‌شکنند. در نتیجه، تعداد زیادی از قطعات کوچک DNA، که الیگومرهای با اندازه حدود ۱۸۰ جفت باز می‌باشند، حاصل می‌شود. اگر سلول‌ها در اتانول فیکس شوند و سپس آبگیری شوند برخی از مولکول‌های DNA با وزن مولکولی کمتر خارج می‌شوند، محتوای DNA کاهش می‌یابد. این سلول‌ها به صورت یک هیپودیپلوئید (Hypodiploid) یا پیک sub-G1 در یک هیستوگرام DNA مشاهده می‌شود (تصویر ۷). مقدار DNA استخراج شده و از این رو موقعیت پیک sub-G1 بستگی به نوع سلول در حال مطالعه و بافری که در آن سلول‌ها مجدداً سوسپانس می‌شوند، دارد [۱].

تمایز بین سلول آپوپتوز با نکروز

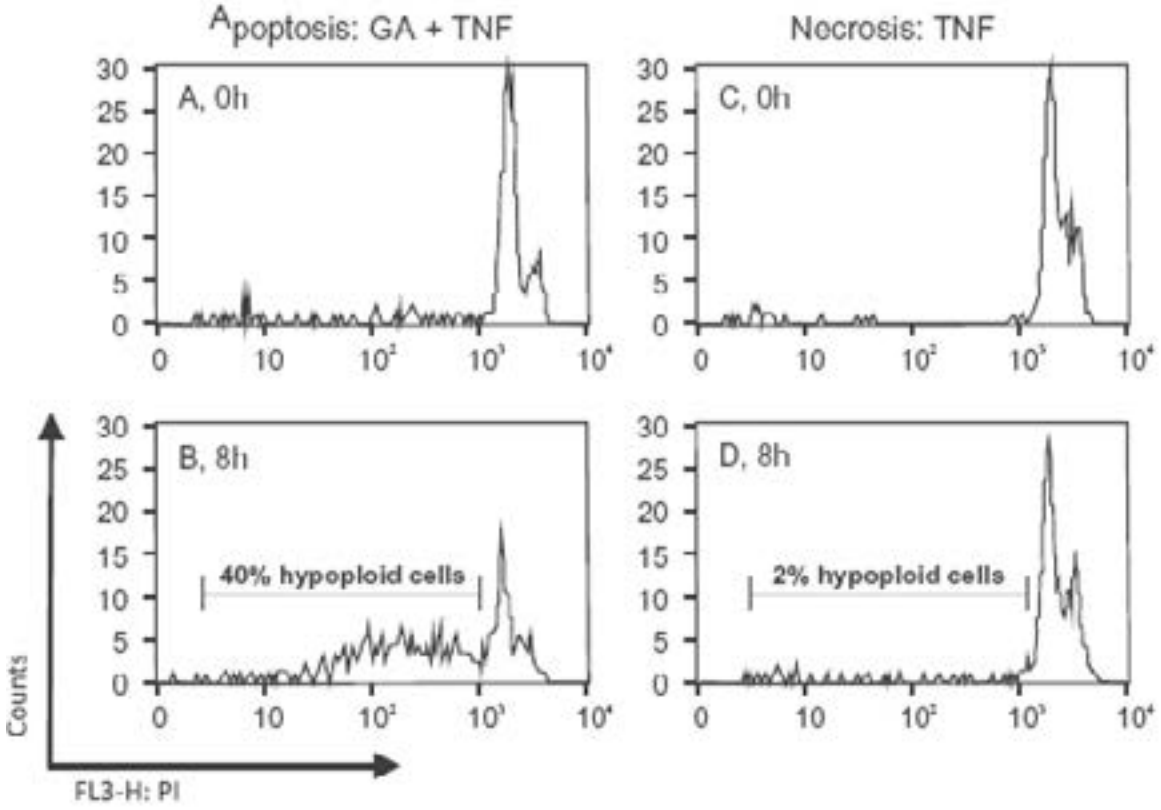
در اثر تنش های فیزیکی و عفونت‌های ویروسی و سم باکتری‌ها مرگ سلولی نکروز رخ می‌دهد. در طی فرایند نکروز، غشاء پلاسمایی و اندامک‌ها سریع متورم شده و پاره می‌شود و تحت عنوان Oncosis نام می‌گیرند و این نوع مرگ تصادفی و کنترل نشده است. عموماً پروتئین RIPK1 با RIPK3 فعالیت می‌کند و یک سیگنالینگ پیچیده شکل می‌گیرد. تشخیص نکروز از دیگر انواع مرگ سلولی مهم است زیرا این اغلب در ارتباط با شرایط پاتولوژیک و یا به علت التهاب محلی در اثر آزادشدن عوامل داخل سلولی از سلول‌های مرده رخ می‌دهد. در نتیجه در هنگام بررسی باید دقت شود که سلول‌ها از طریق آپوپتوز در حال مرگند یا نکروز [۵،۲] (تصویر ۸).

بررسی تمایز سلول آپوپتوز با سلول نکروز با میکروسکوپ TEM

برای تفسیر عملکرد ساختارهای بیولوژیکی در سطح سلولی و مولکولی بسیار کار آمد است. با قدرت تجزیه و تحلیل بالا در حد ۰/۱-۰/۴ nm اطلاعات دقیق در مورد مورفولوژی سلول می‌دهد. دقیق‌ترین روش برای تمایز سلول آپوپتیک از نکروز در کشت‌های سلولی است. اما آماده سازی سلول‌های در حال مرگ مشکل است. زیرا سلول‌های مرده از بستر خود جدا می‌شوند. استفاده از TEM وقت گیر و نیاز به تجهیزات گران دارد (تصویر ۹) [۲].



تصویر ۹: قسمت A: در سلول نرمال، اندامک های سیتوپلاسمی به خوبی حفظ شده وهسته با فرم هتروکروماتین مشخص است و میکرو ویلی ها در سطح سلول قرار دارند.قسمت B: سلولهای آپوپتیک با کروماتین به شدت فشرده وبهم خوردگی سطح سلول و شکل گیری اجسام آپوپتیک مشخص است.قسمت C: سلول نکروتیک نزدیک ماکروفاژ، که در اینجا میتوکندری متورم است وانسجام غشای پلاسمایی از بین رفته است [۲].



تصویر ۱۰: قسمت A : جمعیت سلول‌های زنده را نشان می دهند. قسمت B: سلول‌های آپوپتیک با الگوی فلورسنتی هایپودیپلوئید DNA مشخص می شود. قسمت C: مقایسه با سلول نکروتیک که کل محتوای DNA خود را حفظ می کند. قسمت D: تنها دو درصد سلولها در نکروز دچار هایپو دیپلوئید شده اند [۲].

تمایز بین آپوپتوز با نکروز از بررسی DNA fragmentaion

در سلول‌های تحت آپوپتوزDNA قطعه قطعه می‌شود و مولکول‌هایی با وزن بالا (۵۰ kpb) ونوکلئوزوم با سایز pb200 شکل می‌گیرد. تکنیک بیوشیمیایی الکتروفروز ژل آگارز برای تشخیص نردبان‌های DNA بکار می‌رود که وقت گیر است. آنالیز قطعه قطعه شدن DNA با فلوسایتومتری انجام می‌شود و با نواحی sub-G1 در هیستوگرام نشان داده می‌شود (تصویر ۱۰)[۲].

نتیجه گیری

در خاتمه می‌توان گفت که در بررسی آپوپتوزیک روش به تنهایی برای اثبات کافی نیست. انتخاب روش به سیستم سلولی، ماهیت القاء کننده آپوپتوز و اطلاعاتی که به دنبال آن هستیم و همچنین محدودیت‌های تکنیکی بستگی دارد.

References

1) **Brauchle, E., Thude, S., Brucker, S. Y., & Schenke-Layland, K.** (2014). Cell death stages in single apoptotic and necrotic cells monitored by Raman microspectroscopy. Scientific reports, 4.

2) **Galluzzi, L., Bravo-San Pedro, J. M., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., ... & Baehrecke, E. H.** (2015). Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015. Cell Death & Differentiation, 22(1), 58-73.

3) **Broughton, B. R., Reutens, D. C., & Sobey, C. G.** (2009). Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. Stroke, 40(5), e331-e339.

4) **Thiele, S., Wolf, C., Schulz, I. K., Assmy, P., Metfies, K., & Fuchs, B. M.** (2014). Stable composition of the nano-and picoplankton community during the ocean iron fertilization experiment lohafex. PloS one, 9(11), e113244.

5) **Medzhitov, R.** (2008). Origin and physiological roles of inflammation. Nature, 454(7203), 428-435.

فصلنامه علمی-تخصصی
انجمن های علمی دانشکده علوم زیستی
سال سوم، شماره نهم، بهار ۱۳۹۵

فرصت ها و چالش های توالی یابی نسل بعدی

امیر باقری (دانشجوی دکتری ژنتیک مولکولی، گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس)
آدرس مکاتبات: Amir_b789@yahoo.com
سیده فاطمه رضوی پور (کارشناسی ارشد زیست شناسی سلولی و مولکولی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان)
زیر نظر دکتر سید جواد مولی (دانشیار گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس)
آدرس مکاتبات: sjmowla@yahoo.com

چکیده: *ژنومیکس در آستانه ی دوره ی جدیدی از تحول و دگرگونی می باشد. کاهش سریع هزینه ی توالی یابی ژن منجر به در دسترس قرار گرفتن حجم عظیمی از اطلاعات ژنتیکی گردیده است و در کنار آن، استفاده از قدرت روزافزون فناوری اطلاعات منجر به تسریع فرآیندهایی گردیده که نهایتاً به آنالیز این اطلاعات ژنی جهت کشف چگونگی پیدایش ویژگی های افراد مختلف و مکانیسم ایجاد بیماری ها در نتیجه ی تغییر در ژن ها می گردد. در دهه ی پیش رو تکنولوژی ژنومیکس نسل بعدی می تواند منجر به سرعت بخشیدن به تغییرات در حوزه ی زیست شناسی و به طبع آن مراقبت های پزشکی گردد.*
ساخت دستگاه های توالی یاب ژنی با ابعاد بسیار کوچک و رومیزی دور از دسترس به نظر نمی رسد که در صورت وقوع، توالی یابی ژنوم افراد جهت پی بردن به علت اصلی بیماری ها جزء فرآیندهای تشخیصی روزمره ی کلینیکی خواهد گردید. از جمله پیشرفت های دیگری که در نتیجه ی تکنولوژی ژنومیکس نسل بعدی به وجود خواهد آمد، درمان بیماری های ژنتیکی افراد با دست ورزی های دقیق ژنی می باشد.

واژگان کلیدی: *ژنومیکس، توالی یابی نسل بعدی، ارگانیسم، درمان هدفمند.*

مقدمه

ژنومیکس در آستانه ی دوره ی جدیدی از تحول و دگرگونی می باشد. کاهش سریع هزینه ی توالی یابی ژن منجر به در دسترس قرار گرفتن حجم عظیمی از اطلاعات ژنتیکی گردیده است و در کنار آن، استفاده از قدرت روزافزون فناوری اطلاعات منجر به تسریع فرآیندهایی گردیده که نهایتا به آنالیز این اطلاعات ژنی جهت کشف چگونگی پیدایش ویژگی های افراد مختلف و مکانیسم ایجاد بیماری ها در نتیجه ی تغییر در ژن ها می گردد. در دهه ی پیش رو تکنولوژی ژنومیکس نسل بعدی می تواند منجر به سرعت بخشیدن به تغییرات در حوزه ی زیست شناسی و به طبع آن مراقبت های پزشکی گردد.

ساخت دستگاه های توالی یاب ژنی با ابعاد بسیار کوچک و رومیزی دور از دسترس به نظر نمی رسد که در صورت وقوع، توالی یابی ژنوم افراد جهت پی بردن به علت اصلی بیماری ها جزو فرآیندهای تشخیصی روزمره ی کلینیکی خواهد گردید. از جمله پیشرفت-های دیگری که در نتیجه ی تکنولوژی ژنومیکس نسل بعدی به وجود خواهد آمد، درمان بیماری های ژنتیکی افراد با دست ورزی های دقیق ژنی می باشد.

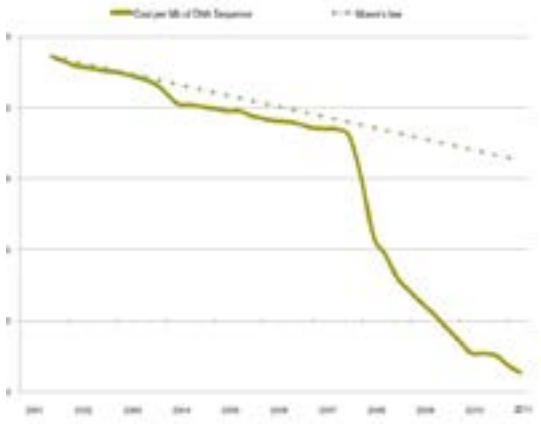
تاثیر اقتصادی ژنومیکس نسل بعدی در کاربردهای مختلف شامل مراقبت های پزشکی، کشاورزی و تولید موادی مثل سوخت های زیستی، به طور بالقوه می تواند رقمی برابر با ۷۰۰ میلیارد تا ۱/۶ تریلیون دلار تا سال ۲۰۲۵ را شامل شود [۱]. در حدود ۸۰٪ این تخمین از طریق ارتقاء کیفیت زندگی انسان ها به وسیله ی شناسایی سریع‌تر و دقیق تر بیماری ها، ساخت داروهای جدید و درمان های شخصی سازی شده و موثرتر حاصل می گردد. در کشاورزی نیز با آنالیز ژنوم گیاهان می توان به محصولات تراریخته ی (Genetically Modified: GM) پیشرفته تری دست یافت و همچنین از طریق تغییر در ارگانیسم های ساده مانند *E.Coli* تولید سوخت های زیستی ممکن به نظر می رسد.

دشواری های تکنولوژیکی مرتبط با ژنومیکس نسل بعدی متعدد و دشوار می باشد، با این حال مسائل

اجتماعی و اخلاقی مرتبط با آن می تواند چالش برانگیزتر باشد. با وجود اینکه این تکنولوژی بالقوه می تواند منشا فواید بسیاری برای جامعه ی انسانی باشد، در عین حال می تواند خطرات بالقوه ای را نیز شامل شود؛ ارگانیسم های تغییریافته ی ژنتیکی می توانند با اکوسیستم طبیعی سایر جانداران تداخل پیدا کرده و آنها را با خطر از دست رفتن گونه و محیط زیست شان مواجه سازند. یکی دیگر از چالش های این تکنولوژی، خطر بالقوه ی سرقت و یا استفاده ی نابجا از اطلاعات شخصی ژنتیکی ذخیره شده بر روی سیستم های کامپیوتری می باشد.
با وجود آنکه دسترسی گسترده به امکانات توالی یابی و در نتیجه سنتز DNA می تواند موقعیت های بسیاری را برای افراد خلاق و کارآفرین به وجود آورد، در عین حال خطر تروریسم زیستی را نیز تشدید خواهد نمود.
با توجه به ریسک های موجود، دولت ها می بایست پیش از فراگیر شدن استفاده از تکنولوژی جدید ژنومیکس به سوالات زیر پاسخ دهند:
۱- چه کسانی می توانند مالکیت اطلاعات ژنتیکی را در اختیار داشته باشند؟
۲- استفاده از اطلاعات ژنتیکی افراد برای چه مقاصدی مجاز می باشد؟
۳- چه کسانی می توانند به دستگاه های توالی یاب نسل بعدی دسترسی داشته باشند؟

عصری جدید در زیست شناسی

ژنومیکس نسل بعدی، ترکیبی از فناوری های توالی یاب نسل آینده، علم تجزیه و تحلیل اطلاعات و فناوری های با توانایی تغییر ارگانیسم ها شامل تکنیک های نوترکیبی و سنتز DNA می باشد. ژنومیکس نسل بعدی معرف روش های جدیدتر و با هزینه ایَ بسیار پایین تر جهت توالی یابی و رمزگشایی DNA می باشد. این تکنولوژی شامل سیستم های توالی یاب نسل های دوم و سوم می باشد که به طور همزمان قابلیت توالی یابی بخش های مختلف DNA را دارا می باشند.
سرعت ارتقاء و تکامل تکنولوژی های توالی یاب ژنوم در طول دهه ی گذشته خیره کننده بوده است. توالی یابی ژنوم انسان در قالب پروژه ی ژنوم انسان در سال های ۲۰۰۳-۱۹۹۰ حاصل ۱۳ سال کار مداوم دانشمندانی از سراسر جهان و صرف هزینه ای بالغ بر سه میلیارد دلار بوده است. اکنون با گذشت کمتر از یک دهه از پروژه ی ژنوم انسان، ماشین توالی یاب ژنوم با صرف هزینه ی هزار دلاری جهت توالی یابی ژنوم یک انسان و صرف تنها چند ساعت، در دسترس می باشد. در حقیقت در طول دهه ی گذشته، سرعت بهبود در مدت زمان توالی-یابی ژنوم حتی از قانون مور (Moor's law) نیز پیشی گرفته است (تصویر ۱). این قانون بیانگر دو برابر شدن سرعت پردازشگرهای کامپیوتری در هر سال می‌باشد. این بهبود در عملکرد از طریق سیستم هایی حاصل گردیده که قادر به توالی یابی میلیون ها جفت باز از DNA در مدت زمان بسیار کوتاه می باشند. همانطور که DNA توالی یابی می گردد، حجم عظیمی از اطلاعات نیز تولید می گردد که برای بررسی و آنالیز آنها به رایانه های قدرتمندی نیاز می باشد. این پیشرفت



تصویر ۱: بیانگر هزینه ی مورد نیاز جهت توالی یابی ۱ میلیون جفت باز در طول زمان می باشد که با قانون مور مورد قیاس قرار گرفته است. همانطور که مشاهده می نمایید سرعت کاهش هزینه ی توالی یابی DNA (خط ممتد) از قانون مور (نقطه چین) نیز بسیار سریعتر بوده است [۲].

در سرعت توالی یابی ژنوم به همراه کاهش همزمان هزینه ی آن، نوید دهنده ی رشد کشفیات جدید در حوزه ی زیست شناسی می باشد.
به طور کلی تحقیقات مرتبط با زیست شناسی عمدتاً بر اساس مطرح کردن فرضیات و سپس به بوته ی آزمون سپردن این فرضیات بنا نهاده شده است، روشی که بسیار زمان بر و پرهزینه می باشد. یکی از دلایل کندی این فرآیند بخصوص در حوزه ی ژنتیک مولکولی، اطلاعات و توانمندی تحقیقاتی بسیار محدود دانشمندان در رابطه با ژن های عامل بیماری های مختلف می باشد.
محققین با افزایش دسترسی به تعداد زیادی از نمونه های توالی یابی شده می توانند با استفاده از

تکنیک های آنالیز همبستگی و ترکیب آن با اطلاعات کلینیکی بیماران به شناسایی ژن های عامل ناهنجاری های گوناگون بپردازند. با استفاده از این قابلیت ها، امکان شناسایی زودتر و دقیق تر بیماران در معرض خطر ناهنجاری های شایع نظیر بیماری های قلبی، دیابت، سرطان و در نتیجه انجام مداخلات درمانی قوی و سریع فراهم می گردد.

انقلاب سبز

ژنومیکس پیشرفته همچنین می تواند منجر به تسهیل در رشد کشاورزی گردد. دانستن ژنوم محصولات می تواند منجر به بهبود در فرآیندهای مرتبط با کشاورزی شامل بهینه سازی نوع خاک مناسب جهت رشد محصول، بهینه سازی دوره های آبیاری و بهینه سازی دوره های کشت گیاهان در یک زمین جهت حفظ ظرفیت تولید خاک و سایر شرایط موثر بر رشد محصول گردد. همچنین امکان تولید محصولات تغییریافته از نظر ژنتیکی با قابلیت رشد در محیط های نامساعد مانند خاک نسبتاً شور کویری و آب کم، بیش از پیش میسر می گردد. محصولاتی که می توانند شرایط با دمای پایین تر و آب و هوای خشک تر را تحمل کرده و به رشد و نمو بپردازند به راحتی شناسایی شده و ژن های مقاومت به این شرایط به ارقام گیاهی دیگر می تواند منتقل شود. حتی برای تولید سوخت زیستی (Biofuels) نیز می توان گیاهان را از نظر ژنتیکی مهندسی کرد.

در چشم انداز محصولات تغییریافته ی ژنتیکی، گونه های موجود در زنجیره ی غذایی نیز مدنظر قرار گرفته اند. به عنوان نمونه شرکت آمریکایی AquaBounty Technologies با استفاده از ژن مارماهی قادر به ایجاد ماهی سالمون آتلانتیکی با رشد دو برابر ماهی های عادی گردیده که در حال حاضر به دنبال گرفتن تاییدیه جهت تولید انبوه آن می باشد [۲].

محصولات کشاورزی مهندسی ژنتیک شده (GM crops) نقش بسیار حائز اهمیتی در ارتقاء کشاورزی در کشورهای در حال توسعه ایفا می کنند. میزان مساحت زیر کشت این گونه از محصولات کشاورزی در کشورهای در حال توسعه از ۱,۷ میلیون هکتار در سال ۱۹۹۶ به بیش از ۱۷۰ میلیون هکتار در سال ۲۰۱۲ افزایش یافته است و این موجب گردیده که برای اولین بار کشاورزان در کشورهای در حال توسعه مساحت زیر کشت بیشتری برای این محصولات نسبت به کشورهای توسعه یافته در اختیار بگیرند. کشت محصولات کشاورزی مهندسی ژنتیک شده در کشورهای در حال توسعه با افزایش ۱۱ درصدی در سال ۲۰۱۲، سه برابر نرخ رشد این محصولات در کشورهای توسعه یافته بوده است. ژنومیکس نسل بعدی با ایجاد امکان تولید محصولات بهتر و با کیفیت تر می تواند نقش بسیار ارزشمندی در جهت ارتقاء امنیت غذایی نوع بشر نیز ایفا نماید. توالی یابی نسل بعدی حتی می تواند ما را قادر به تغییر DNA موجودات جهت تولید عناصر با ارزش گرداند. به طوری‌که می توان با استفاده از زیست شناسی سنتزی و یا روش های نوترکیبی، سیستم متابولیکی ارگانیسم ها را جهت تولید مواد با ارزش نظیر مواد سوختی، دارویی و شیمیایی تغییر داد.

با جمعیتی که تا سال ۲۰۲۵ به مرز هشت میلیارد نفر خواهد رسید، نیازها برای استفاده از شیوه های با بازدهی بالاتر جهت فراهم ساختن سوخت برای گرما، تولید الکتریسیته و حمل و نقل و همچنین تامین غذای جمعیت انسانی افزایش خواهد یافت. در این میان جمعیت انسانی نیز در حال پیر شدن خواهد بود (بخصوص در کشورهای توسعه یافته)، به طوری‌که بنابر پیش بینی ها تا سال ۲۰۲۵، ۱۵ از جمعیت جهان ۶۰ ساله و یا بالاتر خواهند بود که این امر چالش های مرتبط با مراقبت پزشکی را چندین برابر خواهد نمود [۳].

تحقق پزشکی شخصی سازی شده

توالی یابی نسل بعدی، پزشکی شخصی سازی شده را ممکن می سازد. اشخاص مختلف محتوای ژنوم (Personalized Medicine) منحصر به فرد خود را دارند که در برخی تک نوکلئوتیدها حاوی تغییر (Single Nucleotide Polymorphism) بوده و یا ژنوم آنها حاوی افزایش و کاهش در یک و یا تعداد زیادی از نوکلئوتیدها می باشد. این تفاوت در توالی ژنومی افراد می تواند منجر به تفاوت در تاثیر یک عامل و یا شیوه ی درمانی بر روی اشخاص مختلف گردد. توانایی در توالی یابی ژنتیکی بیماران در کنار توالی یابی ویروس ها، باکتری ها و دیگر عوامل بیماری زا می تواند منجر به متناسب ساختن درمان های مورد استفاده برای بیماران گردد. توالی یابی علاوه بر این می تواند به پزشکان کمک کند تا دریابند که نشانگانی که در یک فرد بروز کرده و به عنوان یک بیماری تشخیص داده شده است، در حقیقت یک بیماری بوده و یا ترکیبی از عوامل مختلف می باشد. سرطان، بیماری ژنتیکی می باشد که در نتیجه ی از کنترل خارج شدن تقسیم سلول های جهش یافته

ایجاد می‌گردد. توالی یابی به منظور شخصی سازی فرآیند درمان با در نظر گرفتن ژنوم شخص بیمار و نیز ژنوم جهش یافته ی تومور سرطانی بسیار کارساز خواهد بود. مطالعات، ارتباط بین موتاسیون های اختصاصی مسبب سرطان و پاسخ های درمانی مرتبط با آن را نشان داده اند. سرطان شناسی زمینه ی پیشرو در تحقیقات مرتبط با ژنتیک می باشد. البته تحقیقات ژنتیکی بر روی سایر بیماری های شایع جهت پی بردن به زمینه های ژنتیکی ابتلا به آن بیماری ها در جریان می باشد. به عنوان نمونه، در رابطه با بیماری های قلبی- عروقی، محققان در پی یافتن ارتباط بین تفاوت های ژنوم افراد و شیوه ی پاسخ آنها به درمان های موجود هستند، به طوری‌که افراد با داشتن تک نوکلئوتیدهای مختلف، به طور متفاوتی به درمان های موجود پاسخ می دهند.

در طولانی مدت ژنومیکس پیشرفته می تواند جهت درمان بیماری های قلبی- عروقی بسیار کارساز باشد. هر بیمار نسبت به ترکیبی از داروها که برای درمان بیماری به وی داده می شود به طور متفاوتی پاسخ می دهد و امروزه افراد با ریسک بالای ابتلا به بیماری های قلبی- عروقی با داروهای پیشگیری کننده که میزان دوز آن با آزمون و خطا تعیین می گردد مورد کنترل قرار می گیرند، این شیوه ی تعیین دوز دارو می تواند فرد را با ریسک بالای اثرات جانبی دارو مواجه گرداند. تست های ژنتیکی می تواند به پزشکان در تعیین میزان دوز بهینه ی داروی مورد نیاز و نیز ترکیب معینی از داروها برای بیمار بسیار مفید و کارساز باشد. بر اساس تخمین، میزان رشد ابتلای افراد به بیماری های قلبی- عروقی، در سال ۲۰۲۵، ۲۳ میلیون نفر خواهد رسید و تخمین زده می شود که ۱۵ تا ۴۰ درصد این افراد به مراقبت-های بر پایه ی اطلاعات ژنتیکی دسترسی داشته و از افزایش طول عمر میانگین یک ساله بهره مند گردند [۴].

یکی دیگر از نگرانی های رو به رشد به خصوص در کشورهای توسعه یافته، دیابت نوع ۲ می باشد که توالی یابی ژنوم می تواند منجر به خلق درمان های نوین با قدرت کنترل بیشتر بر بیماری و میزان مرگ کمتر در اثر آن گردد. سایر حیطه هایی که توالی یابی ژنوم می تواند تاثیر شگرفی در زمینه ی کنترل و درمان ایفا نماید شامل ایمنی شناسی، پزشکی پیوند اعضا، بیماری های سیستم عصبی مرکزی، بیماری های مربوط به کودکان، مراقبت های پیش از زایمان و بیماری های عفونی می گردد [۵].

اثرات شگرف اقتصادی

در کشاورزی، ژنومیکس نسل بعدی به طور بالقوه می تواند موجب افزایش بازدهی بخصوص در مناطقی که با کمبود مواد مغذی مواجه هستند، شود. پیشرفت در ایجاد تغییرات ژنتیکی در دانه ی گیاهان می تواند منجر به تولید محصولات مقاوم به خشکی و آفات و در نتیجه افزایش محصول گردد. تخمین زده می شود که در سال ۲۰۲۵ به سبب دو عامل فرآیندهای بهینه شده و استفاده از دانه های بهبود یافته به واسطه ی مهندسی ژنتیک، ۱۰ تا ۲۰ درصد افزایش در محصولات کشاورزی به وقوع بپیوندد که از نظر اقتصادی ارزشی بالغ بر ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلیارد دلار خواهد داشت.

بخش دیگر اثرات اقتصادی ژنومیکس نسل بعدی، از تغییر متابولیسم ارگانیسم های متداول شامل *E.Coli* و مخمر جهت تولید سوخت زیستی حاصل می گردد. این شیوه ی تولید سوخت زیستی ارزان‌تر و نیازمند انرژی و مواد کمتری نسبت به تولید این سوخت توسط محصولات کشاورزی می باشد. هزینه ی تولید اتانول با استفاده از تغییر متابولیسمی ریزارگانیسم ها می تواند ۱۵ تا ۲۰ درصد ارزان‌تر نسبت به شیوه ی موجود درآید و در مورد سوخت دیزل می تواند از نظر هزینه ای تا سال ۲۰۲۵ برابر قیمت تمام شده ی شیوه های مرسوم درآید. تخمین زده می شود سوخت دیزلی تولید شده به روش جدید می تواند جایگزین دو تا سه درصد مصرف سوخت های دیزلی مرسوم گردد. بعلاوه تولیدکنندگان سوخت های زیستی با استفاده از ریزارگانیسم ها، مدعی تولید ۷۰ تا ۹۰ درصد CO_2 کمتر می باشند. ارزش سوخت تولیدی به این شیوه به طور بالقوه بالغ بر ۱۰۰ میلیارد تا ۲۰۰ تریلیون دلار تا سال ۲۰۲۵ خواهد بود.

زیست شناسی سنتزی که عبارت است از طراحی و ساخت مسیرهای زیستی و ارگانیسم‌ها به صورت مصنوعی و یا طراحی مجدد سیستم‌های زیستی موجود، هنوز در مراحل ابتدایی رشد خود قرار دارد ولی بالقوه می تواند به عنوان منبعی جهت رشد و توسعه در خدمت نوع بشر قرار گیرد. در صورت تکامل فرآیندهای مرتبط با زیست شناسی سنتزی، تغییر و دست ورزی ارگانیسم ها به سادگی کدنویسی برای کامپیوتر در خواهد آمد. با وجود اینکه این تکنولوژی جوان می باشد نمونه هایی از کاربرد آن موجود می باشد. به عنوان نمونه شرکت تحقیقاتی Ginkgo Bioworks در بوستون آمریکا در حال توسعه ی معادل بیولوژیک یک زبان برنامه نویسی پیشرفته با هدف تولید ارگانیسم های مهندسی شده ی ژنتیکی

در مقیاس بالا می باشد [۶].
درحال حاضر تنها تعداد محدودی از کمپانی ها در حوزه ی زیست شناسی سنتزی در حال فعالیت می باشند. از آن جمله Joule Unlimited و Algenol Biofuels که اولی در حوزه ی تولید سوخت های دیزلی و دومی در تولید اتانول فعالیت دارند. این شرکت ها دست به ایجاد نیروگاه هایی برای تولید محصول با استفاده از ارگانیسم های مهندسی شده با استفاده از زیست شناسی سنتزی زده اند [۸، ۷].
برآورد می گردد که تا سال ۲۰۲۵ توالی یابی نسل بعدی بتواند بین ۷۰۰ میلیارد تا ۱,۶ تریلیارد دلار در سال درآمدزایی داشته باشد. در این میان بین ۵۰۰ میلیارد تا ۱,۲ تریلیارد دلار در نتیجه ی پیشگیری و درمان بیماران با استفاده از این تکنولوژی حاصل می گردد. به طور مشخص تکنولوژی های جدید توانایی ارتقاء و بهبود شیوه های درمانی برای بیماری های با منشا ژنتیکی شامل سرطان ها و بیماری های قلبی- عروقی را که سالانه منجر به مرگ ۲۶ میلیون بیمار می گردد، دارا می باشد. Counsyl، یک کمپانی زیستی واقع در Silicon Valley است که با ارائه ی تست های ژنتیکی ۶۰۰ دلاری قادر به غربال کودکان برای بیش از ۴۰۰ جهش و نیز ۱۰۰ بیماری ژنتیکی می باشد [۹و۱۰].
پیش بینی می گردد که در سال ۲۰۲۵، ۱۴ میلیون نفر از مبتلایان به سرطان، قابلیت شناسایی در مراحل اولیه ی بیماری را داشته باشند. در مورد برخی از سرطان ها حتی با دانستن ژن عامل آن بیماری با کمک توالی یابی نسل بعدی، همچنان نمی توان به زودی شیوه ی درمانی موثری برای آن انتظار داشت. ولی در مورد برخی دیگر از سرطان ها فرآیند شناسایی جهش های ایجادکننده و نیز درمان-های موثر در جریان می باشد. به عنوان نمونه Herceptin دارویی است که در نوع خاصی از سرطان سینه که واجد بیش بیان ژن Her2 می باشد دارای کاربرد و اثربخشی است [۱۱].
در زمینه ی مراقبت های پیش از زایمان، توالی یابی ژنوم جنین اطلاعات بسیار دقیقی در مقایسه با تست های موجود امروزی در مورد سلامت جنین می دهد. بررسی ها نشان می دهد که والدین در کشور های توسعه یافته برای توالی یابی ژنوم فرزندشان تمایل دارند تا سقف هزار دلار هزینه نمایند. با فرض اینکه نزدیک به ۱۰۰٪ والدین در کشورهای توسعه یافته و ۳۰ تا ۵۰ درصد والدین در کشورهای کمتر توسعه یافته این هزینه را پرداخت نمایند، گردش مالی این قبیل تست ها در سال ۲۰۲۵ سالانه بالغ بر ۳۰ میلیارد دلار خواهد بود [۱۲].
هنوز مسائل زیادی وجود دارد که دانشمندان در رابطه با ژنومیکس نمی دانند. رمزگشایی ارتباط بین ژن ها، مکانیسم های سلولی، ویژگی-های ارگانیسم ها و تعامل آنها با محیط زیست کاری بسیار پیچیده و طاقت فرسا بوده که توالی یاب ژنی نسل آینده می تواند آن را تسهیل گردانده و سرعت بخشد.
برای کمپانی های زیست فناوری و دارویی توانایی توالی یابی تعداد بیشتری نمونه در مدت زمان کمتر و توانایی استفاده از اطلاعات به دست آمده جهت مهندسی ژنتیک بهترین ابزار جهت تولید داروهای جدید و نیز ارتقاء داروهای موجود می باشد که در نتیجه منجر به کاهش هزینه ها برای داروهای جدید و درمان های وابسته به آنها می گردد. این خود به طور بالقوه می تواند با کاهش هزینه ها تاثیر شگرفی بر کشف و تست داروهای جدید نیز داشته باشد و به طور همزمان موانع موجود بر سر تجاری سازی یک دارو به واسطه ی کم هزینه تر شدن و نیز کاهش چرخه های مورد نیاز توسعه ی آن، کاهش چشمگیری خواهد یافت.
صنایع داروسازی در آمریکا سالانه حدود ۱۰۰ میلیارد دلار صرف توسعه ی داروها و تجهیزات پزشکی جدید می‌نمایند. امروزه برای تجاری‌سازی یک داروی جدید، نیاز به صرف بیشتر از ۱ میلیارد دلار و زمانی حدود ۱۵ سال می باشد. یکی از دلایل اصلی که صرف این هزینه و زمان را ناگزیر می سازد، عدم وجود حیوانات مدل مناسب می باشد. چرا که به دلیل قابلیت پایین نمونه های حیوانی در شبیه سازی انسانی اثرات دارویی، شرکت های دارویی ملزم به تست داروهای جدید بر روی نمونه های انسانی نیز می باشند که این کار به کندی و با صرف هزینه های گزاف محقق می گردد. شرکت Recombinetics یکی از کمپانی های فعال در حوزه ی زیست پزشکی و کشاورزی می باشد که در حال توسعه ی مدل های حیوانی با شرایط ژنتیکی مشابه انسان می باشند که قابلیت استفاده از آنها به عنوان مدل های انسانی را فراهم می گرداند و این کار منجر به کاهش دو عامل محدودکننده ی تجاری سازی داروهای جدید، یعنی هزینه ی بالا و مدت زمان زیاد مورد نیاز جهت تست های انسانی خواهد گردید[۱۳].
مدیران صنایع دارویی معتقدند که سرانجام اکثر انواع سرطان به واسطه ی درمان های هدفمند (Targeted therapies) ایجاد شده به واسطه ی توالی یابی نسل

بعدی درمان خواهند گردید. بر اساس برآورد متخصصین سرطان، شناسایی و درمان سرطان ها در سال ۲۰۲۵ منجر به افزایش شش ماهه تا دو ساله ی امید به زندگی در افراد مبتلا می گردد. علاوه بر این تخمین زده می شود که در سال ۲۰۲۵، ۲۰ تا ۴۰ درصد بیماران دسترسی به درمان های نوین داشته باشند.

ژنومیکس نسل بعدی می تواند منجر به راه اندازی موج جدیدی از کارآفرینی نیز گردد. در کنار کمپانی هایی که به دنبال تولید و فروش دستگاه های توالی یاب ژنوم می باشند، تعداد زیادی از شرکت های نوپا و آزمایشگاه ها، تست DNA قابل انجام در خانه را نیز پیشنهاد خواهند کرد. سایر کارآفرینان نیز با ایده های بدیع و خلاقانه به بازار خواهند آمد. به عنوان نمونه یک شرکت نوپا در زمینه ی زیست شناسی سنتزی، گیاهی نشرکننده ی نور تولید نموده که ادعا می کند به عنوان منبعی جدید برای روشنایی به حساب خواهد آمد.

لزوم حفاظت از حریم شخصی

عاملی که به صورت بالقوه می تواند منجر به کاهش سرعت پیشرفت در زمینه ی ژنومیکس نسل بعدی گردد، قوانین تنظیمی و اخلاقی حل نشده ی زیادی است که به واسطه ی این تکنولوژی مطرح خواهد گردید.

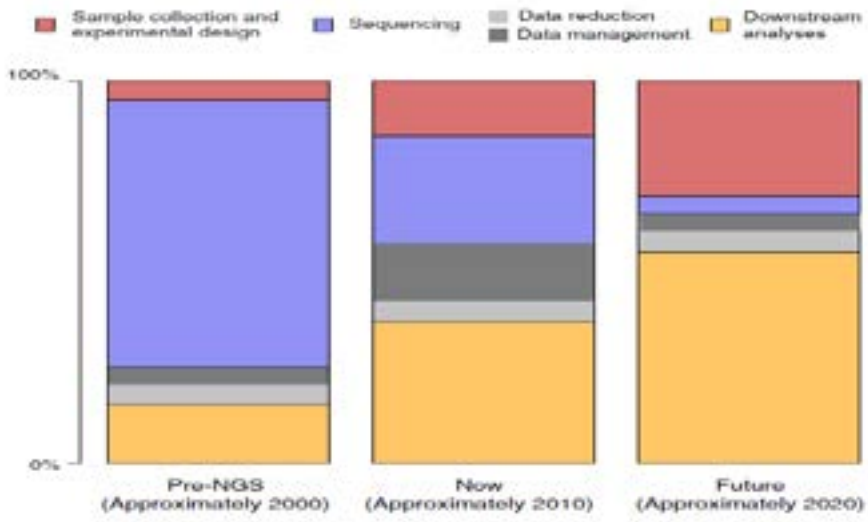
یک مسئله ی اساسی، بحث مالکیت اطلاعات حاصل از ژنوم توالی یابی شده ی افراد می باشد. این اطلاعات برای صنایع دارویی بسیار با ارزش می باشد ولی می تواند به واسطه ی عدم رضایت مالک آنها در دسترس قرار نگیرد. مسئله ی دیگر نگرانی جهت حفظ محرمانه بودن اطلاعات DNA بیماران می باشد. چرا که در صورت اختیار داشتن این اطلاعات، شرکت های بیمه می توانند نسبت به عدم تحت پوشش قرار دادن فرد و یا افزایش هزینه ی پرداختی جهت حق بیمه، قوانین خود را تغییر دهند. در صورتی که این نگرانی ها به کندی مورد رسیدگی قرار گیرند و یا پاسخ درخوری به آنها داده نشود، پیشرفت در زمینه ی ژنومیکس نسل بعدی به واسطه ی مقاومت عمومی دچار تاخیر خواهد گردید. همچنین هراس عمومی گسترده ای نیز در رابطه با گیاهان و موجودات تراریخت وجود دارد. به طوری‌که قانون مصوب سال ۱۹۹۸ اتحادیه اروپا مبنی بر منع فروش ذرت تراریخت همچنان پابرجا بوده و مشخص گردیده بسیاری از مصرف کنندگان در رابطه با تاثیرات احتمالی محصولات تراریخت بر محیط زیست، تنوع زیستی و سلامتی انسان نگران می باشند. بنابراین قابل پیش بینی می باشد که تکنولوژی پیشرفته ی نوترکیبی DNA و زیست شناسی سنتزی منجر به افزایش مضاعف این قبیل نگرانی ها خواهند گردید. یکی از تاثیرات این نگرانی عمومی وضع قوانین در رابطه با تحقیقات بر روی ارگانیسم های تغییر یافته می باشد که محققین را ملزم به انجام آزمایشات، صرفاً در محیط های ایزوله و مشخص می گرداند. با وجود فواید وضع این قوانین جهت حفظ امنیت غذایی و بهداشتی، مداومت همراه با افراط در وضع اینگونه قوانین می تواند منجر به محدود کردن اثرات بالقوه ی اقتصادی این حوزه ی نوین تحقیقاتی گردد.

تا سال ۲۰۲۵ تداوم پیشرفت در زمینه ی توالی یابی نسل بعدی در کنار ارتقاء فهم و قابلیت دست ورزی اطلاعات زیستی، فرصت ها و ریسک های فراوانی را برای نهادهای بیمه گر بخش سلامت، پزشکان، صنایع زیست فناوری دارویی، کارآفرینان و به طور کلی جوامع به وجود خواهد آورد. این احتمال وجود دارد که تا سال ۲۰۲۵، توالی یابی ژنتیکی به عنوان یکی از آزمایش های روتین و متداول پزشکی مورد استفاده قرار گیرد. شاید یکی از محتمل ترین خطرات در آینده ی نزدیک، توالی یابی ژنوم نوزادان پیش از تولد باشد. چرا که این امر می تواند منجر به انجام فرآیند اصلاح نژادی توسط والدین گردد. یعنی سقط جنین به دلایلی جدای از دلایل مرتبط با خطر تولد نوزادی با بدشکلی های شدید و یا مشکلات ذهنی. دولت ها علاوه بر تنظیم مقررات در راستای مالکیت ژنوم و امنیت اطلاعات به دست آمده، می توانند در راستای ذخیره سازی اطلاعات حاصل از توالی یابی نیز به تسهیل گری بپردازند.

فضای ابری، لازمه ی توسعه

هرچه آزمایشگاه های تحقیقاتی و بیمارستانی دستگاه های جدیدتر و سریع تری جهت رمزگشایی ژنوم مورد استفاده قرار می دهند، میزان اطلاعات تولیدی نیز به شدت افزایش می یابد. به عنوان نمونه انستیتو براد (Broad Institute) در ماساچوست آمریکا عنوان نموده است که تنها در ماه اکتبر سال ۲۰۱۴ در هر ۳۲ دقیقه معادل اطلاعات ژنومی یک انسان را رمزگشایی نموده است که منجر به تولید حجمی بالغ بر ۲۰۰ ترابایت داده ی خام گردیده است. این جریان وسیع اطلاعاتی، کمپانی های بزرگ کامپیوتری را بر آن داشته تا به ایجاد مراکز اطلاعاتی تحت وب جهت

ذخیره سازی و دسترسی به اطلاعات ایجاد شده بپردازند. از سال ۲۰۰۶ انستیتو سرطان ملی آمریکا و انستیتو تحقیقات ملی ژنوم انسان در حال کار بر روی پروژه ی اطلس ژنوم انسان بوده اند، پروژه ای با هدف یافتن اطلاعات مرتبط با تمام جهش هایی که منجر به ایجاد سرطان می گردد.



تصویر ۲: نشان دهنده ی سهم عوامل مختلف به هزینه ی کل پروژه تعیین توالی در طول زمان می باشد. همانطور که مشاهده می نمایید هرچه تکنیک های توالی یابی نسل بعدی در طول زمان کاربردی تر گردیده اند، از هزینه ی مورد نیاز جهت توالی یابی (رنگ آبی) به شدت کاسته شده و در عوض به هزینه ی مربوط به آنالیزهای پایین دستی (رنگ زرد) که شامل آنالیزهای بیوانفورماتیکی اطلاعات حاصل از توالی یابی می باشد، افزوده شده است.

انستیتو سرطان ملی آمریکا اعلام کرده است که جهت انتقال اطلاعات به دست آمده از پروژه ی اطلس ژنوم سرطان که حجمی معادل ۲,۶ پتابایت (هر پتابایت معادل یک میلیون گیگابات می‌باشد) را شامل می شود به فضای ابری تحت وب، بودجه ای معادل ۱۹ میلیون دلار در نظر گرفته است. بدین ترتیب یک نسخه از اطلاعات حاصل از توالی یابی ژنوم هزاران بیمار سرطانی، در مراکز اطلاعاتی فراهم شده توسط Google Genomics (ابزاری است جهت ذخیره سازی اطلاعات حاصل از توالی یابی نسل بعدی که اخیراً توسط شرکت گوگل ارائه گردیده است) و Amazon ذخیره سازی خواهد شد. اهمیت این موضوع از آن جهت است که در نظر بگیریم تنها تعداد محدودی مراکز تحقیقاتی پیشرفته توانایی و قدرت مالی تهیه ابزار کامپیوتری جهت پردازش این حجم وسیع اطلاعات را دارا می باشند. ولی با امکانات فراهم شده در فضای ابری تحت وب، علاوه بر این مراکز امکان آنالیز اطلاعات حاصل از توالی یابی نسل بعدی را خواهند داشت. در حال حاضر رقابت بر سر ذخیره سازی اطلاعات حاصل از توالی یابی نسل بعدی بین غول های کامپیوتری یعنی Google، IBM، Microsoft و Amazon در جریان می باشد که در این بین، دوشرکت Google و Amazon جلوتر از سایرین در حرکت می باشند. Google امکان ذخیره سازی اطلاعات مورد اشاره را با صرف ۲۵ دلار در سال مهیا ساخته است (اطلاعات خام حاصل از توالی یابی ژنوم یک انسان حجمی در حدود ۱۰۰ گیگابایت را اشغال می کند) [۱۴-۱۶].

این زمینه ی جدید فعالیت، منجر به ایجاد شرکت های نوپای متعددی در زمینه ی ذخیره سازی و آنالیز اطلاعات ژنتیکی در فضای ابری گردیده که مطرح ترین آنها عبارتند از Seven Bridges، DNANexus و Next Code Health. این شرکت های نوپا علاوه بر مشاوره های بیوانفورماتیک، در زمینه ی توسعه ی مرورگرهایی جهت در دسترس قرار دادن آسان اطلاعات حاصل از توالی یابی نسل بعدی برای دانشمندان و متخصصین پزشکی فعالیت می کنند. آینده ای را در نظر داشته باشید که مراکز پزشکی با توالی یابی ژنوم فرد بیمار و جستجوی شباهت های آن با میلیون ها ژنوم موجود در فضای ابری، بتوانند با دقت و سرعت بالا پی به مشکل فرد برده و بر اساس اطلاعات حاصل از سایر بیماران بهترین دارو و شیوه ی درمان را به وی پیشنهاد نمایند [۱۷].

شرکت های پیشرو در توالی یابی ژنوم

هرچه تکنیک های توالی یابی ژنوم پیشرفته تر شده سهم عوامل مختلف به هزینه ی کل پروژه تعیین توالی در طول زمان تغییر یافته است. به طوریکه با ورود تکنیک های مبتنی بر توالی یابی نسل بعدی،

بخش زیادی از هزینه های توالی یابی شامل آنالیز اطلاعات خام حاصل از توالی یابی گردیده است، این در حالی است که پیش از ظهور تکنولوژی های جدید، بخش اعظم هزینه های توالی یابی مربوط به خود فرآیند توالی یابی می گردید (تصویر۲).

امروزه چندین کمپانی به تولید دستگاه های توالی یاب ژنوم نسل آینده می پردازند که در این بین اصلی ترین پلتفرم های مورد استفاده عبارتند از: Illumina، Life Technologies و Pacific Bioscience. در این بین سیستم SOLiD از شرکت Life Technologies کم-خطاترین سیستم توالی یابی موجود می باشد. قابلیتی که آن را جهت توالی یابی مجدد (Resequencing) ژنوم بسیار مناسب می گرداند. سیستم های تولیدی شرکت Illumina شامل HiSeq و MiSeq بیشترین حجم اطلاعات را تولید کرده و مقرون به صرفه ترین سیستم توالی یابی محسوب می گردند. در عین حال پرفروش ترین پلتفرم توالی یابی نیز می باشند، بطوری‌که ۹۰٪ اطلاعات حاصل از توالی یابی نسل آینده در سال ۲۰۱۴ توسط این پلتفرم تولید گردیده است. SMRT سیستم تولیدی توسط شرکت Pacific Bioscience پلتفرمی با توانایی خوانش طولی معادل ۱۵۰۰۰ نوکلئوتید، بالاترین توانایی در خواندن توالی های نوکلئوتیدی را دارا می باشد، قابلیتی که آن را جهت توالی یابی توالی های ژنومی جدید و نیز مطالعه ی تغییرات ساختاری ژنوم بسیار کارآمد می سازد [۱۸-۲۰].

با توجه به اطلاعات ثبت شده در حال حاضر بیش از ۷۳۹۸ دستگاه توالی یاب نسل آینده در جهان موجود می باشد که در بین ۱۰۲۷ مرکز پخش گردیده اند. آمریکا با ۵۴۹۲ دستگاه بیشترین تعداد دستگاه توالی یاب و کشورهای چین، آلمان، انگلستان و کره جنوبی هر کدام به ترتیب با تعداد ۲۵۹، ۲۰۱، ۲۰۰ و ۱۷۳ تعداد دستگاه در رده های بعدی قرار دارند (پرطرفدارترین دستگاه های توالی یاب در جدول ۱ آمده است) [۲۱].

جدول ۱: پرطرفدارترین دستگاه های توالی یاب نسل آینده

عنوان دستگاه	تعداد موجود در جهان
Illumina HiSeq 2000	۵۴۹۰
Illumina Genome Analyser 2x	۴۱۱
Roche 454	۳۸۲
ABI SOLiD	۳۱۶
Ion Torrent	۳۰۱
Illumina MiSeq	۲۹۹
Ion Proton	۱۰۴
Pacific Biosciences	۵۰
Oxford Nanopore MinION	۱۴

پیشگامان ورود به این بازار از امکان تعیین استانداردها و قواعد بازار برخوردار خواهند بود که این ها می تواند شامل شیوه ی استاندارد توالی یابی، استانداردهای مورد نیاز جهت ذخیره سازی اطلاعات و نیز هماهنگ سازی آنها با اطلاعات پزشکی ذخیره شده ی افراد گردد. همچنین پیشگامان این بازار نیازمند آنند تا با بیان و معرفی مزیت ها و به صرفه بودن مالی این تکنولوژی نوین، بیمه گران و دولت ها را مجاب به استفاده از آن و تامین هزینه های آن گردانند. همچنین نیاز است تا جهت استفاده ی پزشکان از دستگاه های توالی یاب نسل آینده رابط کاربری این ابزار، ساده و بدون پیچیدگی طراحی گردد.

سخن پایانی

پیشرفت های تکنولوژیکی به خصوص در حوزه ی زیست شناسی و پزشکی به سرعت در حال توسعه و گسترش می باشند. در این بین تنها کشورهایی می توانند از مزایای بوجود آمده توسط این تکنولوژی ها در زمینه های مختلف تشخیص و درمان بیماری ها و نیز کارآفرینی و درآمدزایی بهره مند گردند که به سرعت به این موج بپیوندند، در غیر این صورت پس از رواج آن و تثبیت جایگاه کشورهای ارائه دهنده ی سرویس، در فضای رقابتی ایجاد شده به سختی می توان جایگاهی برای خود ایجاد کرد.

از مزیت های ایران وجود زیرساخت مناسب و نیز نیروی تحصیل کرده مستعد در حوزه ی پزشکی و زیست شناسی می باشد که می توان با مددگرفتن از فرصت های موجود و با راه اندازی مراکز خدمات دهی در خصوص شناسایی عوامل مستعدساز ژنتیکی و نیز غربالگری ناهنجاری‌های ژنتیکی از قبیل سرطان و نیز توسعه ی برنامه های بیوانفورماتیکی مورد نیاز جهت آنالیز اصلاعات حاصل از توالی یابی نسل بعدی، با تعامل بین فارغ التحصیلان زیست شناسی و مهندسی کامپیوتر، در این راه قدم برداشت.

از سوی دیگر کشورهای خاورمیانه از نظر میزان مراکز توالی یاب نسل آینده، نسبت به کشورهای پیشرفته و حتی سایر کشورهای آسیایی در رده ی بسیار پایینی قرار دارند، به طوری که تنها پنج کشور عربستان سعودی، ترکیه، امارات متحده عربی، فلسطین اشغالی

و قطـر واجـد مراکـز ثبـت شـده ی توالـی یـاب نسـل آینـده (آن هـم بـه صـورت محـدود) مـی باشـند، کـه ایـن خـود فرصتـی اسـت تـا بـا تربیـت نیـروی کارشـناس و ارائـه ی خدمـات تشـخیصی مناسـب سـهم قابـل توجهـی از بیمـاران نیازمنـد ایـن خدمـات را کـه هـم اکنـون جهـت دریافـت خدمـات تخصصـی بـه کشـورهای غربـی و یـا چیـن و کـر ی جنوبـی فراخوانـده مـی شـوند (آن هـم بـا قیمـت هـای نامعقـول)، بـا در نظـر گرفتـن قیمـت رقابتـی بـه ایـران جلـب کـرد.

Regernces

1) **Manyika, J., Chui, M., Bughin, J., Dobbs, R., Bisson, P., & Marrs, A.** (2013). Disruptive technologies: Advances that will transform life, business, and the global economy (Vol. 12). New York: McKinsey Global Institute.

2) **Sboner, A., Mu, X. J., Greenbaum, D., Auerbach, R. K., & Gerstein, M. B.** (2011). The real cost of sequencing: higher than you think. Genome biology, 12(8), 125.

3) **Benessia, A., & Barbiero, G.** (2015). The impact of genetically modified salmon: from risk assessment to quality evaluation. Visions for Sustainability, 3, 35-61.

4) **Chang, Y. K., Nien, Y. H., Tsai, C. L., & Etnier, J. L.** (2010). Physical activity and cognition in older adults: the potential of Tai Chi Chuan. J Aging Phys Act, 18(4), 451-472.

5) **Anderson, B. O., Cazap, E., El Saghir, N. S., Yip, C. H., Khaled, H. M., Otero, I. V., ... & Harford, J. B.** (2011). Optimisation of breast cancer management in low-resource and middle-resource countries: executive summary of the Breast Health Global Initiative consensus, 2010. The lancet oncology, 12(4), 387-398.

6)www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>

7) **Fracchia, C. C. V.** (2014). Language & tools for context-aware biology (Doctoral dissertation, Massachusetts Institute of Technology).

8) www.jouleunlimited.com.

9) www.algenol.com.

10) **Borry, P., Cornel, M. C., & Howard, H. C.** (2010). Where are you going, where have you been: a recent history of the direct-to-consumer genetic testing market. Journal of community genetics, 1(3), 101-106.

11) www. techcrunch.com.

12) **McKinsey & Company.** 2013. Personalized medicine: The path forward.

13)**Sahoo, T., Cheung, S. W., Ward, P., Darilek, S., Patel, A., Del Gaudio, D., ... & Burke, A.** (2006). Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities using array-based comparative genomic hybridization. Genetics in Medicine, 8(11), 719-727.

14) www.recombinetics.com.

15)www.google.com.

16) **Cała, J., Marei, E., Xu, Y., Takeda, K., & Missier, P.** (2016). Scalable and efficient whole-exome data processing using workflows on the cloud. Future Generation Computer Systems

17) www.technologyreview.com.

18)www.lifetechnologies.com.

19)www.pacificbiosciences.com.

20) www.illumina.com.

21) **Dove, E. S., & Özdemir, V.** (2015). What role for law, human rights, and bioethics in an age of big data, consortia science, and consortia ethics? The importance of trustworthiness. Laws, 4(3), 515-540.

فصلنامه علمی- تخصصی
انجمن های علمی دانشکده علوم زیستی
سال سوم، شماره نهم، بهار ۱۳۹۵

مهندسی بافت و انواع داربست

راضیه کشاورزی (دانشجوی کارشناسی ارشد زیست شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی)
آدرس مکاتبات:Raziyehkeshavarzi@gmail.com

چکیده: *امروزه تحقیقات در زمینه مهندسی بافت در سطح وسیعی رو به گسترش است به طوری که مهندسی بافت توانایی بالقوه برای ساخت عضو و بافت را به صورت de-novo دارد. به منظور بهتر شدن کارایی کشت سلول و بافت در مهندسی بافت، نیاز به خلق شرایط سه بعدی بدن (in-vivo) در حالت خارج بدن (ex-vivo) است. برای نیل به این هدف، سلو ل های بافت مورد نظر روی داربست ها کشت داده می شوند. داربست ها ساختا ر هایی مبتنی بر مواد موجود در ماتریکس خارج سلولی است که تیمار های مختلفی روی آن ها انجام شده است. در ابتدا این مواد تنها برای انتقال دارو و هورمون به بدن به کار می رفت ولی تحقیقات بعدی نشان داد که این مواد توانایی حفظ، نگهداری و حتی انتقال سلول ها به بدن را دارد. روند پیشرفت در زمینه استفاده از داربست ها در پیوند عضو به سرعت رو به افزایش است و برای بهبود آن از مواد و ساختار هایی شبیه به بافت هدف استفاده می کنند. برای تکثیر سلول ها روی داربست ها تحقیقات همچنان ادامه دارد تا بدین وسیله کارایی کشت سه بعدی افزایش یابد. برای این منظور نیاز به شبیه سازی محیط داخل بدن است که از کشت هم زمان سلول های هدف و سلول های استرومایی استفاده شده است. در نوشته حاضر اطلاعات موجود در ارتباط با جنبه های مختلف داربست ها شامل تاریخچه، جنس و انواع آن ها، روش های ساخت داربست ها و نمونه ای از بافت های طبیعی به عنوان داربست مرور شده است.*

واژگان کلیدی: *داربست، مهندسی بافت، کشت سه بعدی*

مقدمه

مهندسی بافت یک فیلد چند رشته ای از اصول و روش های مهندسی و علوم زیستی، به منظور شناخت رابطه بین ساختار و عملکرد در بافت های طبیعی و بیمار و با هدف توسعه ی جایگزین های بیولوژیکی به منظور بازگرداندن، حفظ یا بهبود عملکرد بافت تعریف می شود [۱].

اصطلاح مهندسی بافت به شکل امروزی اولین بار در سال ۱۹۸۵ توسط فونگ (Fung) مطرح گشت و از سال ۱۹۸۷ یعنی پس از جلسه بنیاد ملی علوم (NSF: National Science Foundation) سرمایه گذاری ها روی مهندسی بافت آغاز شد[۲].

در حال حاضر پزشکان ارگان یا بافت از دست رفته را به وسیله ی پیوند عضو درمان می کنند، اگرچه این روش ها زندگی بسیاری از افراد را نجات می دهد اما پیوند عضو به علت کمبود فرد اهدا کننده عضو و مشکلات مربوط به پاسخ ایمنی محدود شده است. یک راه حل واقعی برای این مشکل بزرگ می تواند از طریق مهندسی بافت حل شود [۳].

پیشرفت های اخیر در زمینه مهندسی بافت به منظور غلبه بر محدودیت های روش های مرسوم پیوند عضو و پیوند مواد است. در این زمینه توانایی بالقوه برای ساخت عضو و بافت های مصنوعی وجود دارد. به طوری که بافت و عضو پیوند زده شده پس از پیوند، همراه با فرد گیرنده رشد کند. با این روش راه حل دائمی برای درمان بافت های آسیب دیده وجود دارد، به طوری که نیازی به درمان های مکمل نبوده و در نتیجه هزینه درمان بسیار کاهش می یابد [۲].

تاکنون مهندسی بافت برای ترمیم بسیاری از بافت ها مانند پوست، غضروف و استخوان به کار رفته است بنابراین یک بافت برای انجام عمل خود یک سری ویژگی های ساختمانی و مکانیکی دارد .بدین منظور برای به دست آوردن این شرایط در مهندسی بافت، از سلول هایی که در داخل یک سیستم پشتیبانی مصنوعی قرار دارند، استفاده می کنند. سلول ها اغلب در داخل ساختار های مصنوعی کاشت یا جای داده می شوند که این ساختار ها قادر به تقلید و حمایت از ساختار بافت سه بعدی است. این ساختار داربست نامیده می شود. در هر دو حالت، داربست تقلیدی از بافت زنده در داخل بدن است که در این حالت به سلول های کاشت شده اجازه داده می شود روی میکرومحیط اطراف خود تاثیر بگذارند [۲].

سلول ها، داربست و محرک های رشد سه جزء اصلی مهندسی بافت می باشند. داربست ها معمولاً از مواد زیست پلیمری ساخته می شوند که یک ساختار حفاظتی برای اتصال سلول ها و در نتیجه رشد بافت ایجاد می کنند [۴].

داربست

تاریخچه داربست

از دهه ۶۰ میلادی پلیمر های قابل جذب و تخریب پذیر در اندازه و شکل های مختلف برای انتقال دارو و هورمون به کار می رفت. برای مثال پلی آنهیدرید در ابتدا به صورت ریزکره (Microsphere) به عنوان حامل به کار برده می شد. پس از آن در دهه ۷۰ به عنوان کاشت برای کنترل ر هاسازی هورمون، به ویژه هورمون های پیشگیری از بارداری به کار برده شدند. امروزه نیز از داربست ها به عنوان وسیله ای برای رساندن دارو به مقصد (Drug Delivery Vehicle) استفاده می شود. هلر در تحقیق خود برای نیل به هدف انتقال دارو و هورمون از پلی اورتواسترها استفاده کرد. آلیفاتیک پلی استر ها مانند پلی لاکتیک اسید و پلی گلیکولیک اسید برای چندین دهه برای کاشت های زیستی و ترمیم بافت به کار می رفت. به طورکلی پلی استر هایی که در پزشکی کاربرد داشتند شامل پلی کولید، پلی لاکتید، پلی لاکتید به همراه گلیکولید، پلی دیئوگزانون، پلی کاپرولاکتون و پلی تری متیلن کربونات بود. داربست هیبریدی از پلی کاپرولاکتون، پلی وینیل الکل به همراه کیتوزان در مهندسی بافت و نیز برای کاشت های زیستی مطرح شده است [۲].

اما استفاده از داربست ها برای کاشت سلول ها در سال ۱۹۹۰ توسط ناتون (Naughton) و همکارانش انجام شد .این عمل که برای او حق انحصاری محسوب شد شامل کاشت خارج بدنی سلول ها روی پلیمر پلی گلیکولیک اسید بود. بدین ترتیب سلول های پوست، کبد، پانکراس، مغز استخوان، استئوبلاست و کندروبلاست برای کشت سه بعدی در این سیستم به کار برده شد. در اینجا پیشنهادی از ناتون مطرح شد که این سلول های کاشت شده به همراه داربست به محیط زنده یا همان بدن فرد بیمار پیوند زده شوند. در سال ۱۹۹۲ ناتون و همکارانش روی پروتز مفصل ران تحقیقی انجام دادند. بدین ترتیب که آن را با پوششی از سلول های غضروف به صورت کشت سه بعدی به کار بردند و سپس این پروتز را در بدن فرد بیمار جایگزین کردند. پس از آن، کار روی داربست ها و ساخت بافت های مصنوعی مانند پوست، مغز استخوان، دستگاه تنفسی، پانکراس، مثانه به سرعت افزایش یافت که بنیاد ملی علوم در این زمینه پیش قدم بوده است [۲].

ویژگی های ساختاری داربست

بافت های بدن از دو جزء اصلی سلول و ماتریکس خارج سلولی ساخته شده اند: سلول ها که وظیفه ی تنظیم فرایندهای بدن را بر عهده دارند و ماتریکس خارج سلولی که یک مجموعه ای از ماکرومولکول ها می باشد به عنوان اجزاء عمده ساختاری بدن به کار می روند. ماتریکس خارج سلولی از پلی ساکارید ها و پلیمر های طبیعی (کلاژن، الاستین، فیبرونکتین و ...) تشکیل شده است. در حالت ایده آل یک داربست مهندسی بافت باید تقلیدی از Native ECM باشد، اما با توجه به پیچیدگی و تنوع آن تقریباً ایجاد یک جایگزین که بتواند تمام نقش های یک ماتریکس خارج سلولی را دارا باشد، غیر ممکن است [۵].

در نتیجه برای ایجاد یک داربست ایده آل آن داربست باید دارای ویژگی های ساختاری زیر باشد:

* تخلخل بالا برای مهاجرت و نفوذ سلول ها
* یکسان بودن اندازه منافذ در کل داربست
* تخریب پذیر بودن داربست
* زیست سازگار بودن داربست
* داشتن سطح مناسب برای چسبندگی، تکثیر و تمایز سلول
* پاسخ ایمنی علیه فرد ایجاد نکند
* به راحتی در انواع شکل ها و سایزها ساخته شود [۶].

انواع داربست از لحاظ منشاء

۱) زیستی و طبیعی

۲) سنتزی

۱) پلیمر های طبیعی

از موادی که تاکنون در ساخت داربست های طبیعی به کار برده شده است می توان به پلیمرهای تخریب پذیر طبیعی مانند؛ پروتئین ها (silk, collagen, gel-atin, fibrinogen, elastin, keratin, actin, and myo-sin) (تصویر ۱)، پلی ساکارید ها (cellulose, amyl-ose, dextran, chitin, and glycosaminoglycans) ، پلی نوکلئوتیدها DNA, RNA و یا ماتریکس خارج سلولی مشتق از بافت ها و اندام های سلول زدایی شده اشاره کرد. این داربست ها می توانند محیطی مشابه

با ماده زمینه ای برون سلولی برای سلول ها فراهم کنند و به دلیل خصوصیاتی از قبیل پاسخ های مناسب ایمنولوژیک، خواص آنتی ژنیک ملایم، رگ زایی، توانایی بهبود چسبندگی سلولی و خاصیت هموستازی بسیار مورد توجه می باشند. روش های سلول زدایی معمول جهت تهیه ماتریکس خارج سلولی مشتق از بافت ها، ترکیبی از روش های فیزیکی، شیمیایی و آنزیمی بوده که در آن از انواعی از دترجنت ها، آنزیم ها و حلال ها برای تجزیه کردن سلول ها استفاده می گردد. این تیمار ها به طور موثری ایجاد پاسخ های ایمنی در بافت میزبان را کاهش می دهند و فضاهای آزادی را ایجاد می کنند که سلول های میزبان می توانند در آن ها تکثیر شوند [۸].

۲) پلیمر های سنتزی

پلیمرهای مصنوعی اغلب از داربست های زیستی ارزان تر هستند. این نوع از پلیمرها را می توان به مقدار زیاد تولید کرد. پلیمرهای مصنوعی بزرگترین گروه از پلیمرهای زیست تخریب پذیر می باشند و می توانند تحت شرایط کنترل شده تولید شوند[۷].

این پلیمر ها سازگار با بدن، قابل تجزیه و قابل جذب است .اداره کل غذا و دارو این مواد را تأیید کرده و حتی آن ها را تهیه می نماید. این پلیمر ها به راحتی به ماتر یکس های سه بعدی با ساختار های متنوع تبدیل می شود. پلیمر های سنتزی که برای مهندسی بافت به کار می رود شامل پلی آلفا هیدروکسی استر ها که پلی استر های آلیفاتیک است، پلی آنهیدرید و پلی اورتواستر ها است. پلی آلفا هیدروکسی استرها انواع مختلفی دارد:

۱) پلی گلیکولیک اسید PGA
۲) پلی لاکتیک اسید PLA
۳) کو پلیمر لاکتیک اسید و گلیکولیک اسید PLGA [۲،۳].

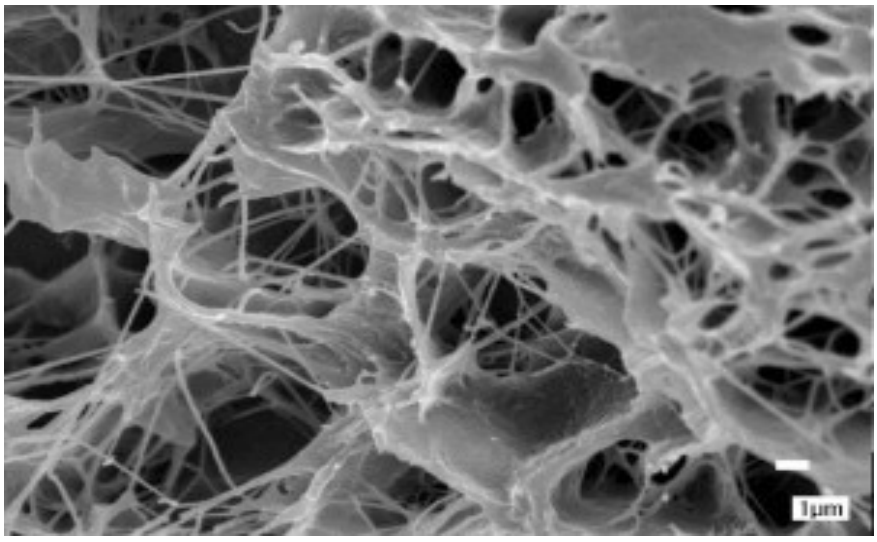
انواع داربست از لحاظ ساختمان

۱) ساده (Simple)
۲) پیچیده (Complex)

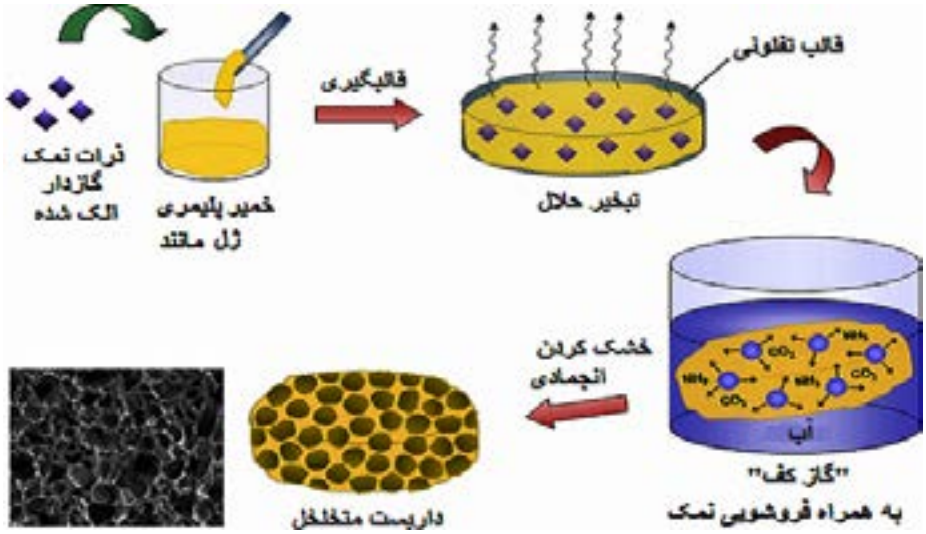
در داربست هایی با ساختمان ساده تنها یک نوع پلیمر وجود دار د، ولی در داربست های پیچیده از چندین پلیمر استفاده می شود. حالتی از این داربست می تواند به صورت مخلوطی از چند پلیمر محلول باشد که به فرم مورد نظر قالب گیری شده اند .در حالت دیگر دو یا تعداد بیشتری پلیمر های زیستی به فرم فیبر تهیه شده و سپس این الیاف را به صورت بافته شده در کنار یکدیگر قرار می دهند. همچنین داربست پیچیده می تواند تنها یک پلیمر باشد ولی تیمار های مختلف با انواع نمک ها، مواد آلی و معدنی روی سطح آن انجام شود به طوری که داربست از فرم ساده در آمده و پیچیدگی یک بافت و ماتریکس طبیعی را به خود بگیرد [۸].

مزایای داربست

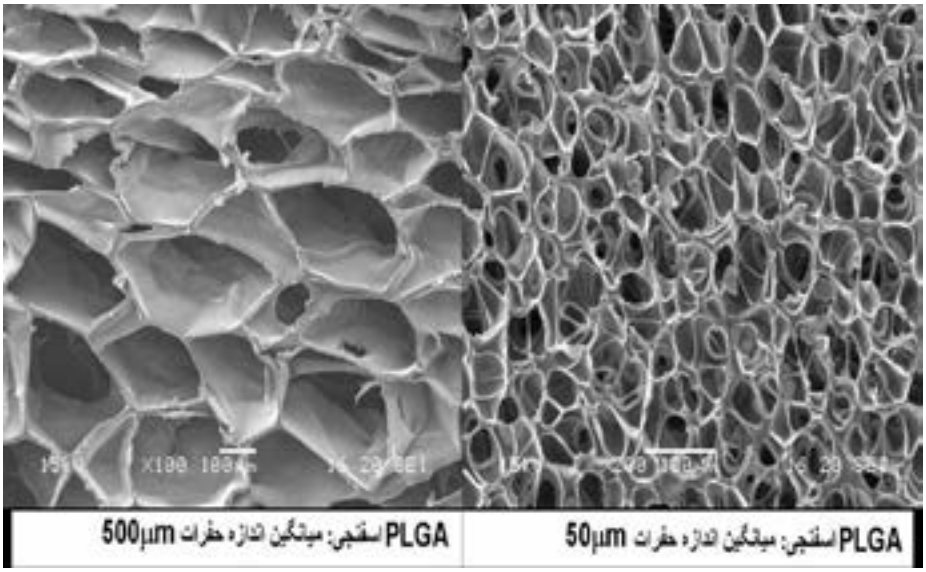
یکی از مزیت های اصلی مهندسی بافت، کشت سلول های وابسته به شرایط سه بعدی است به طوری که این حالت سه بعدی تنها در ارگان و بافتی که از آن منشا گرفته اند موجود است بنابراین این سلول ها در کشت دو بعدی نمی توانند جهت گیری مناسب و سه بعدی را به دست آورند. در این حالت این سلول ها به صورت تصادفی مهاجرت کرده و لایه دوبعدی را به وجود می آورند. بدین ترتیب این سلول ها به سمت مسیر های نادرستی که برای هدف کشت بافت نامناسب هستند، هدایت می شوند. بنابراین برای بهتر شدن اتصال و کلونی زایی



تصویر ۱: تصویری از سطح کلاژن با میکروسکوپ الکترونی



تصویر ۲: روند ساخت داربست متخلخل براساس روش گاز کف. پلیمر روی صفحات مشبکی و در معرض گاز دی اکسید کربن قرار داده شده است. در این حالت پلیمر با این گاز اشباع می شود. سپس فشار روی داربست را کم می کنند و گاز از پلیمر خارج می شود با خروج گاز حفرات در داربست شکل می گیرند.



تصویر ۳: PLGA ساخته شده بر اساس روش گاز کف.

سلول ها و نیز افزایش کارایی کشت، نیاز به کشت سه بعدی است، کشت سه بعدی یا همان کشت روی داربست، دارای مزایای دیگری نیز هست:

• دراین نوع کشت مورفولوژی سلول ها شبیه *in-vivo* است.
• برهم کنش بین سلولی بهتر انجام می شود.
• از لحاظ بیولوژی و عملکرد بسیار شبیه به حالت واقعی است درنتیجه می توان رفتار سلول ها را در این نوع کشت ارزیابی و بررسی کرده و آن را به حالت *in-vivo* تعمیم داد [۲].

ساخت داربست بر اساس روش های مرسوم

با استفاده از روش های مرسوم ساخت داربست، ساختار های متخلخل پیوسته به دست می آید. این روش ها به طور کلی در هشت گروه جای می گیرند که به آن ها اشاره خواهد شد:

۱) Gas foaming

دراین روش یک پلیمر زیست تخریب پذیر مانند PLGA توسط گاز دی اکسید کربن با فشار بالا برای ایجاد حفره در داربست اشباع می شود. سپس فشار روی داربست را کم می کنند و به سطح فشار اتمسفر می رسانند. این نتایج باعث ایجاد حفرات در پلیمر می شود (تصویر۲و ۳)[۹].

۲) Fiber meshes/Fiber bonding

این روش ساخت نوعی از تکنولوژی نساجی است که از پلیمرهای PGA and PLLA استفاده می شود. عدم پایداری ساختاری داربست در این نوع روش باعث تغییر شکل داربست به علت فشار سلول های کاشته شده بر روی آن می شود. به همین دلیل برای افزایش ویژگی های مکانیکی داربست تیمار هایی روی داربست ها انجام داده اند. در این حالت پلیمر PLLA را در کلرید متیلن حل کرده و سپس به محلول حاصل الیاف PGA را اضافه می کنند. هنگامی که ساختار PGA-PLLA سرد شدPLLA با حل مجدد در کلرید متیلن از محیط حذف می شود. در نهایت شبکه PGA به صورت داربستی از الیاف به هم بافته شده حاصل می شود[۹].

۳) Melt moulding

در این پروسه قالب تفلون را با پودر PLGA و میکروسفر های ژلاتین پر می کنند. این میکروسفر ها در اندازه های مشخص ساخته شده است. پس از پر کردن قالب، دمای آن را افزایش می دهند در حالی که روی مخلوط فشار زیادی را اعمال می کنند. با این روش ذرات PLGA در هم فرو رفته و به یکدیگر متصل می شود. پس ازآن، قالب را برداشته و داربست حاصل را در آب غوطه ور می کنند و با این کار ذرات ژلاتین شسته می شود و در نهایت ساختار متخلخل PLGA به دست می آید [۹].

۴) Emulsion freeze drying

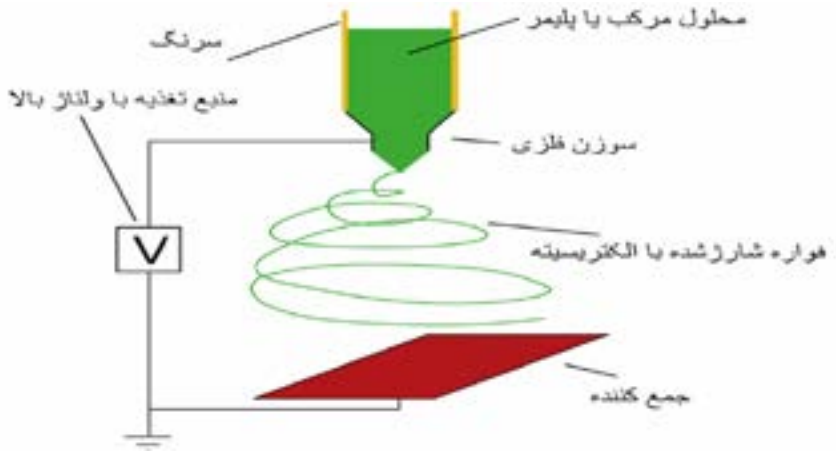
این فرایند شامل اضافه کردن آب به محلول پلی گلیکولیک اسید - متیلن کلرید می باشد. در این حالت امولسیونی از آب و روغن به دست می آید که این مخلوط را به هم زده و در قالب می ریزند و بدین ترتیب اجازه جداشدن دو فاز را نمی دهند. پس از آن قالب را برای ایجاد ساختار متخلخل در نیتروژن مایع و یخ خشک می گذارند [۹].

۵) Solvent-casting particulate-leaching

این تکنیک شامل تولید یک محلولی از PLLA در حلال آلی و اضافه کردن ذرات نمک با قطر مشخص می باشد. در مرحله بعد به پلیمر درون قالب زمان داده می شود تا حلال آلی تبخیر شود سپس پلیمر که شکل قالب را به خود گرفته است از قالب خارج کرده و در آب غوطه ور می کنند. در این مرحله ذرات نمک شسته شده و تنها داربست متخلخل باقی می ماند [۹].

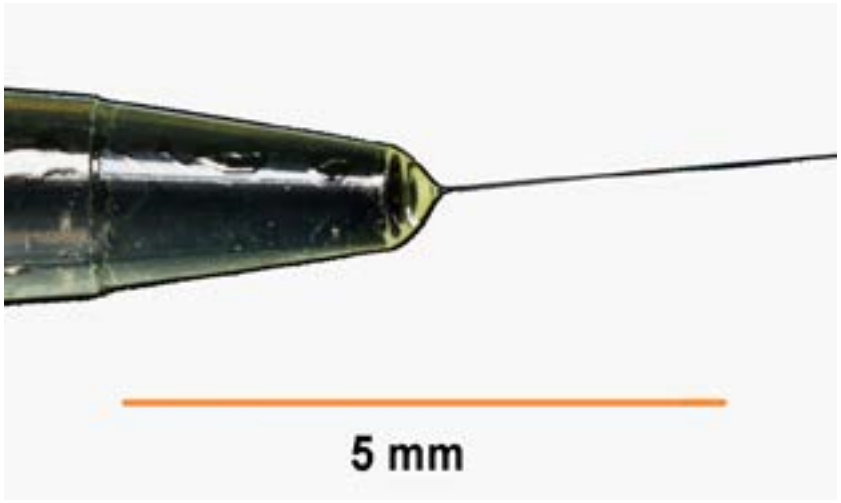
۶) Electrospinning

روش ریسندگی الکتریکی پرکاربردترین روش ساخت داربست ها است. این روش شامل یک منبع الکتریکی با ولتاژ بالا با قطب مثبت یا منفی، یک سرنگ و یک صفحه جمع کننده می باشد. در این روش تحت میدان الکتریکی پلیمر به صورت محلول یا مذاب داخل سرنگ ریخته می شود. با استفاده از نیروی گرانش، فشار مکانیکی سرنگ و میدان الکتریکی با ولتاژ بالا پلیمر از سرنگ خارج می شود .سطح هر پلیمر به طور طبیعی دارای بار است در نتیجه قطب های این میدان الکتریکی در هر لحظه به سطح پلیمر



تصویر۴: تصویری شماتیک از الکتروریسی

مورد نظر دافعه یا جاذبه دارد. نیروی الکتریکی ایجاد شده بر کشش سطحی قطره محلول پلیمری غلبه کرده و پلیمر به حالت فواره نازکی از نوک سرنگ و نازل، خارج می شود. همزمان حلال نیز تبخیر شده و تنها پلیمر که به صورت نانوفیبر جامدی است از نازل به طور پیوسته خارج می شود. محققین با انجام تغییرات در شدت جریان خروج محلول از سرنگ، فاصله صفحه جمع کننده تا سورنگ و یا مقدار ولتاژ حتی تا ۳۰ کیلوولت توانستند اندازه حفرات در این نوع داربست ها را تغییر دهند. در این زمینه داربست جدیدی از نانوالیاف پلی کا پرولاکتون و پلی اترسولفون به همراه کلاژن برای تکثیر سلو ل های خونی ساخته شده است (تصویر۴و ۵) [۲].



تصویر ۵: تصویری از سرنگ الکتروریسی در حالی که پلیمر از آن خارج می شود

۷) Self-Assembly Method

خود تجمعی مولکولی یکی از روش هایی است که برای ساخت داربست های زیستی به کار می رود. در این روش از ذراتی استفاده می شود که تمامی آن ها از لحاظ ویژگی های فیزیکی مانند اندازه و نیز ویژگی های شیمیایی مشابه اند. برای این روش نانوذرات کاندیدای مناسبی است. در مهندسی معکوس و با حرکت از جزء به کل، شاهد کنار هم قرار گرفتن این ذرات هستیم. با این تجمع، ساختار های متخلخل به دست می آید. در اینجا نیز ساختار ها بر مبنای ماتریکس خارج سلولی است. برای تجمع نانوفیبر ها حتی می توان از ماشین چرخنده (روتور) استفاده نمود. در این حالت با حرکت دورانی و سریع محفظه، الیاف روی هم فشرده و جمع می شوند. باید گفت داربست های نانو الیاف زیست سازگار است ولی برای مثال نانوتیوب های کربنی تخریب ناپذیر است و بدین ترتیب تجزیه نمی شود و حتی در شرایطی سمیت زا است. با این وجود در مهندسی بافت از این نوع داربست ها بسیار استفاده می شود زیرا که استفاده از آنان بسیار راحت بوده، به اندازه و شکل های مختلف قابل تبدیل است، تهیه این داربست ها آسان و کم هزینه است و در کل بسیار پر کاربرد است [۲].

۸) Thermally Induced Phase Separation

این روش نیز براساس جداسازی دو فاز است. در این فرآیند به حلال با نقطه ذوب پایین نیاز است تا این حلال به سرعت تصعید شود. برای مثال پلیمر پلی لاکتیک اسید در حلال دی اگزان حل می شود، سپس برای ایجاد دو فاز به این محلول مقداری آب اضافه می کنند. در این حالت دو فاز تشکیل می شود، در یک فاز پلیمر به مقدار زیاد و در یک فاز پلیمر به مقدار کمتری وجود دارد. پس از آن دمای این مخلوط را به زیر دمای ذوب حلال می رسانند که منجر به تشکیل دو فاز جامد می شود. بعد از چند روز با خشک کردن در خلأ، حلال تصعید شده و در نهایت داربست متخلخل حاصل می شود. این تکنیک مبنی بر جداسازی و مخلوط نشدن فاز ها با کمک خواص ترمودینامیکی است. در این روش منافذ ۱ تا ۱۰ میکرومتر بوده و در ارتباط با یکدیگر نیستند. داربستی که از این روش به دست می آید دارای تخلخل بالای ۹۰ درصد است برای افزایش مورفولوژی اسفنجی شکل می توان به محلول پلیمری سورفکتانت یا مولکول های فعال از لحاظ بیولوژیکی مانند آلکالین فسفاتاز اضافه کرد[۲].

معایب داربست های مهندسی بافت

داربست های مهندسی بافت بسیار پر کاربرد هستند ولی مشکل استفاده از آن ها مربوط به تغییر pH در ناحیه لانه گزینی است. به طوری که پس از کاشت

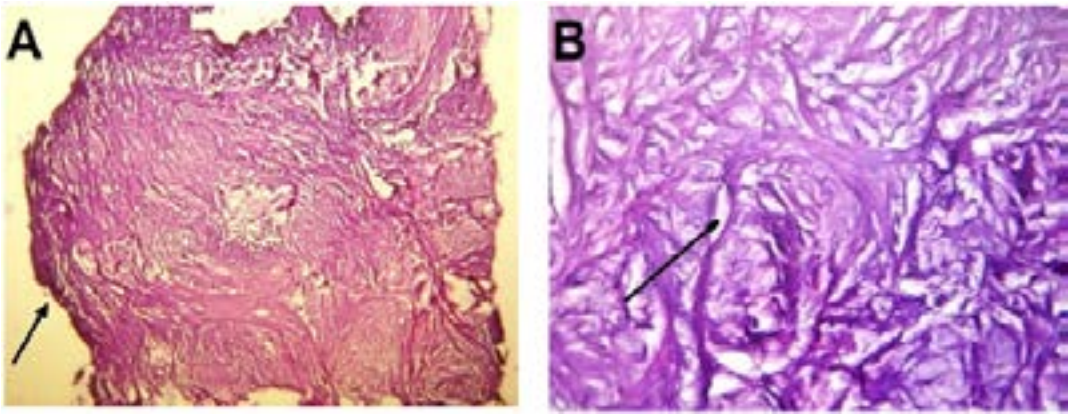
سلول ها روی داربست، در چند هفته اول pH در میکرومحیط داربست کمی تغییر می کند و از ۵/۷ به ۸/۶ می رسد. زیرا محصول فرعی که از تجزیه داربست حاصل می شود محیط را به سمت اسیدی شدن و کاهش pH سوق می دهد. این حالت برای رشد سلول ها نامناسب بوده و خود عامل تخریب بافت می شود. این محیط اسیدی عملکرد سلولی را تحت تأثیر قرار می دهد[۱۰].

مشکل دیگر مربوط به ذراتی است که از تجزیه داربست حاصل می شود که گاهی این ذرات می تواند منجر به ایجاد پاسخ ایمنی شود. نه تنها این ذرات بلکه سطح بسیاری از داربست ها برای سلول ها نا آشنا بوده و حتی ممکن است منجر به تحریک سیستم ایمنی شود [۱۱].

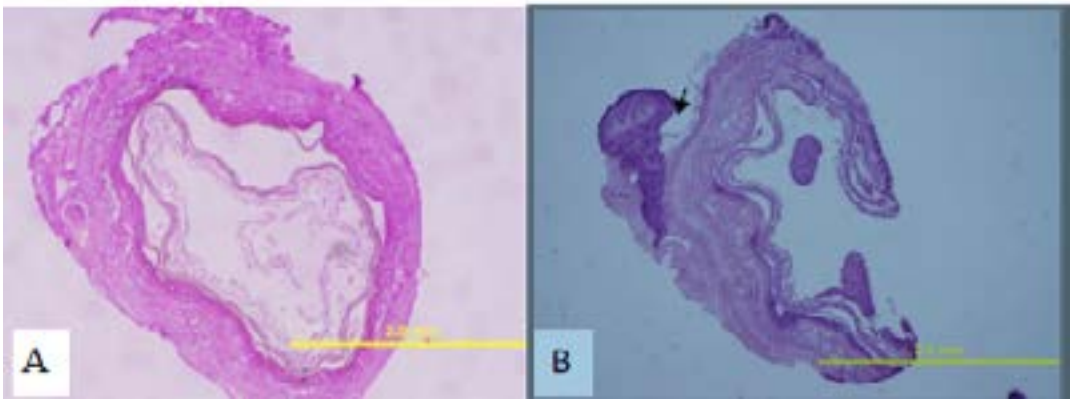
نمونه ای از بافت های طبیعی به عنوان داربست

مری رت: در مطالعه ای تهیه داربست هایی از بافت مری سلول زدایی شده رت با ابعاد و هندسه مشابه بافت طبیعی مری جهت بررسی قابلیت چیدمان مناسب سلول های بنیادی مزانشیمی چربی کشت داده شده روی آن صورت گرفت. در این مطالعه تجربی، پس از جداسازی مری، روش های فیزیکی و شیمیایی سلول زدایی شامل انجماد و ذوب مکرر، و تیمار با شوینده های Triton X- ۱۰۰ و سدیم دودسیل سولفات انجام گرفت. سپس سلول های بنیادی مزانشیمی چربی انسانی بر روی داربست ها انتقال یافت. نتایج این تحقیق نشان داد که با توجه به ساختار لایه ای ماتریکس مری، داربست حاصل می تواند بستر مناسبی جهت بررسی رفتار های سلولی و مطالعات مقدماتی در زمینه مهندسی بافت مری باشد (تصویر۶) [۸].

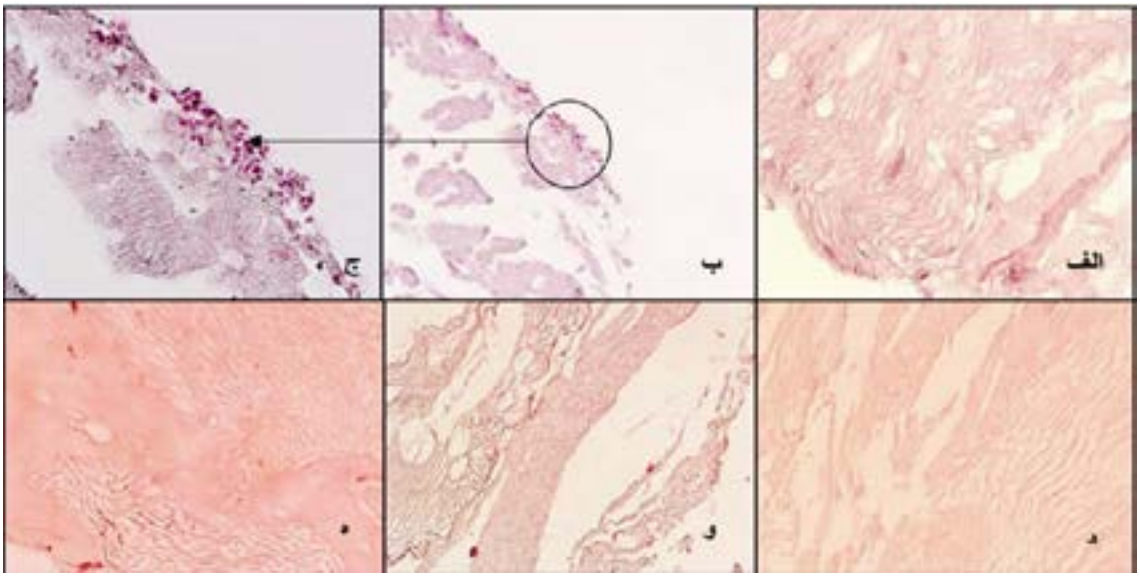
بافت لثه کامی انسان: در مطالعه ای به منظور



تصویر۶: مقایسه داربست در دوگروه کنترل (A) و مورد آزمایش (B). پس از کشت با استفاده از رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین. پیکان نمایانگر سلول های بنیادی کشت شده در داربست در گروه مورد آزمایش می باشد.



تصویر ۷: بافت سلول زدایی شده لثه کامی. (A): فلش نشان دهنده از بین رفتن اپی تلیوم به طور کامل است. (B): بافت همبند که به طور کامل سلول زدایی شده. فلش نشان دهنده تخلخل به وجود آمده در ماتریکس است .رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین.



تصویر ۸: مقایسه ۴ روش کاشت سلول بر روی داربست تهیه شده از عصب سیاتیک موش صحرایی. الف) بافت عصب سیاتیک بدون سلول قبل از کاشت سلول بر روی آن. ب و ج) کاشت سلول به روش سانتریفیوژ. چنانچه مشاهده می شود استقرار و نفوذ سلولها بر روی داربست و رشد و تکثیر آنها قابل ملاحظه است. د) کاشت با پیپت پاستور و) کاشت با سوزن انسولین. ه) افزودن مستقیم سوسپانسیون سلول به داربست (برش های ۷ میکرونی، رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین).

تهیه داربست ها، بافت لثه کامی انسان به صورت بیوپسی تهیه و سلول زدایی به روش فیزیکی (قرار دادن در تانک ازت و شستشو با آب مقطر) شیمیایی با درصدهای متفاوتی ازسدیم دودسیل سولفات (SDS) در پنج گروه انجام شد. نتایج این تحقیق نشان داد که امکان تهیه یک داربست طبیعی از بافت لثه کامی به وسیله تیمار با سدیم دودسیل سولفات وجود دارد. از طرف دیگر نتایج مطالعات هیستولوژیک نشان داد که داربست های سلول زدایی شده لثه کامی می تواند همچون لثه آزاد داربست زیستی سه بعدی مناسبی برای حرکت، تمایز، چسبندگی و مهاجرت سلول ها باشد (تصویر۷) [۱۲].

عصب سیاتیک: در مطالعه ای سلول های عصب سیاتیک با استفاده از Triton-X ۱۰۰، سدیم دودسیل سولفات و سدیم دزوکسی کولات حذف و داربست طبیعی تهیه شد. مورفولوژی داربست و سلو ل های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان کاشته شده بر روی آن توسط رنگ آمیزی های هماتوکسیلین-ائوزین و آکریدین اورنج بررسی شد. نتایج این تحقیق نشان داد که داربست طبیعی تهیه شده از عصب سیاتیک فاقد سلول دارای شرایط لازم برای کاشت، رشد و تکثیر سلول های بنیادی مزانشیم مغز استخوان می باشد (تصویر ۸) [۱۳].

پرده ی جنینی: یکی از قدیمی ترین پلیمرهای زیستی که به عنوان داربست استفاده می شود پرده های جنینی است. پرده های جنینی برای اولین بار برای پیوند پوست در سال ۱۹۱۰ مورد استفاده قرار گرفت. بعد از آن از پرده ی جنینی در سوختگی، بازسازی حفره دهان، مثانه، واژن و مفصل استفاده شد[۱۴].

استفاده از پرده آمنیون به عنوان داربست در مهندسی بافت دامنه وسیعی از کاربردها را در بر می گیرد از جمله احیا پوست در سوختگی ها یا جراحی پلاستیک و در چشم پزشکی [۱۵].

نتیجه گیری

پلیمر های فعال، تخریب پذیر و سازگار با بدن طی این چند دهه به شدت مورد تحقیق و بررسی قرار گرفت تا منجر به ساخت انواع داربست های مهندسی بافت شد. جنس و روش ساخت این داربست ها بسته به هدف مورد نظر متفاوت است .داربست ها می تواند بر ای تکثیر و تمایز سلول ها، بررسی مورفولوژی سلول ها، به منظور شبیه سازی حالت *in vivo* یا به عنوان کاشت های زیستی برای ترمیم بافت های بدن به کار رود. برای اتصال و مهاجرت بهتر سلول ها، سطح داربست ها را از لحاظ فیزیکی و شیمیایی تیمار می کنند. به طور خلاصه داربست ها دارای مزایا و محدودیت هایی هستند که روش های جدید

برای کاهش محدودیت ها و افزایش مزایای استفاده از داربست هاست. این استفاده به طور چشم گیری در حال افزایش است به طوری که شبیه سازی داربست ها از محیط داخل بدن باعث تسهیل در طب ترمیمی و مهندسی بافت شده است. در این راستا به پتانسیل داربست ها برای ساخت بافت های مصنوعی نزدیک شده اند.

References

1) **Saxena AK.** (2005). Tissue engineering: Present concepts and strategies. J indian Assoc Pediatr Surg; 10 (1).

2) **Hashemi Z, Soleimani M.** (2011). Tissue Engineering Scaffolds. Journal of Iranian Anatomical Sciences; 9: 145-168.

3) **Heidaran MA.** (2000). Tissue Engineering: A Biological Solution for Tissue Damage, Loss or End Stage Organ Failure. Iranian Biomedical Journal; 4 (1): 1-5.

4) **Chan BP, Leong KW.** (2008). Scaffolding in tissue engineering: general approaches and tissue-specific considerations. Eur Spine J; 17 (4): S467–S479.

5) **Sell SA, Wolfe PS, Garg K, McCool JM, Rodriguez IA, Bowlin GL.** (2010).The Use of Natural Polymers in Tissue Engineering: A Focus on Electrospun Extracellular Matrix Analogues. Polymers; 2: 522-553.

6) **Hutmacher DW.** (2000). Scafolds in tissue engineering bone and cartilage. Biomaterials; 21: 2529-2543.

7) **Dhandayuthapani B, Yoshida Y, Maekawa T, Kumar DS.** (2011). Polymeric Scaffolds in Tissue Engineering Application. International Journal of Polymer Science.

8) **Naderi S, Akbar Zadeh M, Mahdavi Shahri N, Matin M M, Fereidoni M, Haghighitalab A.** (2013). Characterization of Rat esophagus Decellularized Scaffold Inductive Effect on Arrangement of Human adipose Derived Mesenchymal Stem Cells. Journal of North Khorasan University of Medical Sciences; 5 (1): 139-146.

9) **Sachlos E, Czernuszka JT.** (2003). Making Tissue Engineering Scaffolds Work. Review on the Application of Solid Freeform Fabrication Technology to the Production of Tissue Engineering Scaffolds. European Cells and Materials; 5: 29-40.

10) **Kohn D, Sarmadi M, Helman J, Krebsbach P.** (2002) .Effects of pH on human bone marrow stromal cells in vitro: implications for tissue engineering of bone. J Biomed Mater Res; 60: 292-9.

11) **Arem A.** (1985). Collagen modifications. Clin Plast Surg; 12: 209.

12) **Cheravi M, Mahdavi shahri N, Baharara J, Banihashem Rad SA, Khayat zadeh J, Nejad shahrokh abady KH, Naderi S.** (2011) .A Case Study of Decellularization of Human Palatal Gingiva Tissue and Preparation Three-Dimensional Model for Use in Primary Research Gingival Tissue Engineering. Journal of Cell & Tissue; 2 (2): 107-116.

13) **Abnosi MH, Mahdieh Najafabadi M, Soleimani Mehranjani M, Momeni HR, Safarabadi F.** (2010) .Preparation of Natural Scaffold from Sciatic Nerve and Viability Evaluation of Seeded Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. Journal of Cell & Tissue; 1 (1): 43-52.

14) **Niknejad H, Peirovi H, Jorjani M, Ahmadiani A, Ghanavi J, Seifalian AM**. (2008).Properties of the Amniotic Membrane for Potential Use in Tissue Engineering. European Cells and Materials; 15: 88-99.

15) **Baradaran Rafiei AR, Aghayan HR, Arjmand B, Javadi MA, Barazandeh B.** (2006). Amniotic Membrane Transplantation. Bina J Ophthalmol; 11 (4): 531-552.

فصلنامه علمی-تخصصی
انجمن های علمی دانشکده علوم زیستی
سال سوم، شماره نهم، بهار ۱۳۹۵

نگاهی به مواد مخدر (شیشه)

سارا میرسپاسی (کارشناس ارشد زیست شناسی سلولی تکوینی جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی)
آدرس مکاتبات: sara.mirsepasi@gmail .com



آمفتامین ها (Amphetamins)

مواد مخدر شیمیایی صنعتی شامل یکسری از مواد صناعی موثر بر سیستم اعصاب مرکزی بوده و دارای اثرات تحریک کنندگی و یا توهم زایی و یا هر دو می باشند. از این دسته از داروها به اسامی مختلفی نام برده می شوند که شامل designer drugs، Illicit drugs،synthetic drugs، ، club drugs، است. نامگذاری این دسته از داروها روز به روز دچار دگرگونی می شود که به دلیل ماهیت ساختاری این داروها است، به طوری که با اندکی تغییر داروهای جدیدتری با اثرات متفاوت بر سیستم اعصاب مرکزی تولید می گردد. این داروها طیف وسیعی از مواد را در بر می گیرند. این دسته از داروها به دلیل ایجاد اختلال در ادراک و خلق، تحت عنوان داروهای روان گردان نیز نامیده می شوند. امروزه برخی از این داروها از جمله آمفتامین ها و ترکیبات وابسته به آنها، به عنوان مهم ترین دسته از داروهای صنعتی و شیمیایی مورد سوء مصرف در تمام جهان شناخته شده اند. برخی از ترکیبات این دسته مثل آلکالوئیدهای افدرین از گیاهی به نام Ephedra Mahuang و یا ماده نوروپسودوافدرین از گیاه Catha Edulis استخراج می شوند، اما امروزه این ترکیبات بصورت شیمیایی سنتز می شوند، این مواد ابتدا برای درمان آسم و التهاب مخاط بینی مورد استفاده قرار می گرفتند. اصلی ترین کاربرد دارویی ترکیبات آمفتامین و دکستروآمفتامین به اشکال سولفات، آسپارتات و ساکارات برای درمان بسیاری از بیماری ها و علایم بالینی از جمله چاقی های مقاوم به درمان و اختلالات پرخوری، در کنترل نارکولپسی بالغین (حملات خواب) و همچنین کنترل سندرم پرتحرکی و کم توجهی کودکان (Attention Deficit Hyperactivity Disorder: ADHD) است. اختلال کم‌توجّهی- بیش‌فعالی، یک اختلال رفتاری رشدی است. معمولاً کودک توانایی دقّت و تمرکز بر روی یک موضوع را نداشته، یادگیری در او کند است و کودک از فعّالیّت بدنی غیر معمول و بسیار بالا برخوردار است. به لحاظ ایجاد گرایش شدید، وابستگی و اعتیاد، تجویز آن ها در نهایت احتیاط و برای موارد کاملا ضروری توصیه می شود. این ترکیبات از نظر تفریحی به عنوان کاهش خستگی، افزایش هوشیاری و زیرکی، کنترل وزن، درمان افسردگی خفیف و سرخوشی استفاده می گردند.

محرک های آمفتامین (Amphetamine Type Stimulants) مخدرهایی می باشند که در زیر مجموعه محرک ها قرار می گیرند و می توانند سیستم اعصاب مرکزی بدن را تحریک کنند. آمفتامین مایعی بی رنگ از مشتقات آدرنالین، محرک و توان افزا است که دارای اثر آنی است و از طریق تحریک سیستم سمپاتیک غیرکاتاکولامین و با اثر روی اعصاب مرکزی و محیطی موجب بروز علایم تحریک عصبی، فشار خون، عوارض قلبی و... می گردد. آمفتامین ها در مدت حدود سه ساعت از راه گوارش جذب شده و نیمه عمر دفع آنها حدود ۱۲ساعت است. سرسلسله مواد اعتیادآور صنعتی و ترکیبی، ماده‌ای از خانواده آمفتامین به نام «مت‌آمفتامین» می‌باشد. در گروه مت‌آمفتامین‌ها، «شیشه»، خطرناک‌ترین ماده اعتیادآوری است که امروزه مصرف آن در میان جوانان شایع شده است.





پیشینه تولید و مصرف شیشه

در سال ۱۸۹۳ میلادی برای اولین بار ژاپنی‌ها «مت‌آمفتامین» را به عنوان یک داروی محرک اعصاب مرکزی تولید نمودند. پس از آن شرکت داروسازی مرک آلمان در سال ۱۹۱۲، با استفاده از این ماده، دارویی به نام اکستازی را تولید نمود. بعد از تجربه قرص‌های اکستازی در کشورهای آسیایی به ویژه کشورهای جنوب شرقی آسیا، فرم قرص بازار مصرف خود را از دست داد. علت اصلی آن نیز تمایل به مصرف تدخینی مواد در این کشورها بود، لذا تولیدکنندگان قرص های اکستاسی با تغییراتی در ساختار مولکولی، آن را به ماده ای قابل تدخین و با اثراتی شدیدتر تبدیل نمودند که در اروپا به «آیس»، در کشورهای جنوب شرقی آسیا به «شابو» و در کشور ما به «شیشه» و «کریستال» معروف شده است.

آمفتامین و اکستازی از شایع ترین محرک ها می باشند. محرک های نوع آمفتامین گروهی از ترکیبات شیمیایی هستند که عمدتا سنتزی می باشند و به طور کلی محرک سیستم عصبی مرکزی بوده و سوء مصرف آن ها وابستگی روانی و در نتیجه اعتیاد به این مواد را به دنبال دارد. علی رغم کنترل های سخت دولت آمریکا آمفتامین و مت آمفتامین هنوز هم به صورت قانونی یا غیر قانونی توسط افراد در زمینه های مختلف برای اهداف متفاوت استفاده می شود. از میان ۲۰ ماده روانگردان، آمفتامین به عنوان هشتمین ماده از نظر اعتیاد آوری و نهمین ماده از نظر میزان آسیب به مصرف کننده شناخته شده است، که از این میان مت آمفتامین بیشتر از همه مورد سوء مصرف قرار گرفته است. مصرف این ماده به علت ارزان بودن و در دسترس بودن در سال های اخیر به طور چشمگیری افزایش یافته به طوری که الگوی مصرف بسیاری از معتادان به سمت مصرف شیشه تغییر کرده است. تولید مت آمفتامین به تازگی در سراسر جهان به ویژه در شرق و جنوب شرق آسیا گسترش یافته و در مقایسه با مواد مخدر با پایه گیاهی مانند هرویین، کوکایین و حشیش آسانتر تولید می شود. آنچه که در مورد شیشه نگران کننده است، این است که ساخت آن به راحتی در آزمایشگاه ها و با تجهیزات ساده امکان پذیر است، به طوری که وسایل تولید شیشه در یک جعبه موز جا می شود و قاچاقچیان اقدام به ساخت این ماده در لابراتوارهای غیر قانونی به نام آشپزخانه کرده اند. بر اساس گزارش WHO و (United Nation





(Office On Drugs And Crime: UNODC) مصرف مت آمفتامین بعد از کانابیس ها بیشترین سوء مصرف را در جهان دارا است. در حال حاضر حدود ۲۶ میلیون مصرف کننده منظم مواد آمفتامینی در مقابل ۱۶ میلیون مصرف کننده هروئین و ۱۴ میلیون مصرف کننده کوکائین در دنیا وجود دارد. مت آمفتامین یک محرک قوی سنتزی از دسته آمفتامین ها است و با اثر تحریکی بر روی سیستم اعصاب می تواند در زمان مصرف بیش ازحد داروهای بیهوشی و حمله ی خواب مورد استفاده سیستم اعصاب مرکزی قرار بگیرد.

آمفتامین معمولاً بصورت خوراکی مصرف می شود، اما مت آمفتامین در شکل بلوری خود (شبیه یخ) همانند کراک به صورت تدخینی استعمال می شود. مت آمفتامین (متیل آمفتامین) جزء طبقه داروهای محرک با نام های تجاری ICE، Biphetamine، Desoxyn، Dex-edrine، Obetrol است، که در بازار سیاه به نام شیشه معروف است. شیشه یک ماده روان گردان و محرک اعصاب است. نام اصلی این ماده آیس به معنای یخ می باشد. دلیل اصلی نام گذاری این ماده این است که چون در مجاورت حرارت قرار می گیرد، همانند یخ بخار می شود. شیشه در رده آمفتامین ها است و در خیابان به اسامی ، Meth، SPEED،WHIZZ FAST ، Tina، UPPERS، CHALK،GLASS، CRANK و به اشکال ظاهری گرد سفید رنگ و یا خاکستری، کپسول و قرص، بدون بو و تلخ دیده می شود که به راحتی در نوشابه های الکلی و غیرالکلی حل می شود. اثرات آنی آن سه الی چهار ساعت بعد ظاهر می گردد. برای آنکه آمفتامین قابل دود کردن گردد، آن را کریستالیزه می کنند که در این صورت به آن ICE می گویند. کریستال ماده ای شدیداً اعتیاد آور است و مانند اکس، تاثیرات خطرناکی بر سلامتی انسان دارد و موجب پرخاشگری و تهاجم، رفتارهای جنون آمیز، کاهش وزن، آسیب های قلبی و مغزی، هیجان زدگی، اعتماد بنفس بالا، افزایش هوشیاری، افزایش انرژی، افزایش فعالیت های فیزیکی، تکلم صحیح و تند، کاهش خواب و اشتها و بی خوابی می شود و در دراز مدت سبب توهم، وحشت زدگی، آسیب به مغز و افت حافظه، تشنج و مرگ می گردد. هیجانات جنسی یکی از علل ترغیب کننده جوانان برای مصرف این مواد است، لیکن به مرور این مواد اثرات مخربی بر قوا و عملکرد جنسی افراد مصرف کننده دارد. از عوارض خطرناک دیگر، انتقال بیماری های عفونی مثل هپاتیت و ایدز می باشد.



فرمول و ترکیبات شیمیایی مت آمفتامین

کریستال مت‌آمفتامین با ترکیب مواد شیمیایی و هیدروژناسیون ملکول‌های «افدرین» ساخته می‌شود. ترکیب اصلی این ماده C9H13N است. کریستال در واقع دی مت آمفتامین هیدروکلرید است که از خانواده ی آمفتامین ها است و یک ماده محرک اعتیاد آور است که مغز و سیستم عصبی را به شدت تحریک می کند و از نظر شیمیایی اثر آن از سایر آمفتامین ها بیشتر است، به طوری که در بسیاری از مقالات پزشکی قدرت اعتیاد زایی آن را بیشتر از مواد محرکی مانند کوکائین می دانند.

طبق آمارهای رسمی ۳۶ درصد معتادان کشور شیشه ای هستند و ناخالصی های آن، طیف وسیعی از معتادان را درگیر می کند. فرمول ساخت شیشه اصل یا مت آمفتامین واقعی، افدرین بعلاوه فسفر قرمز است که ماده ای با کاربردی نظامی و غیرقابل دسترسی است. افدرین ماده گرانی است، به همین دلیل وقتی سال ها پیش اولین محموله شیشه از شرق آسیا به ایران آمد، قیمت آن، بسیار گران بود (هر گرم تا ۳۰۰ هزار تومان). همین گرانی سبب شد تا مافیای تولید شیشه به ارزان کردن این روانگردان فکر کند، آن هم از راه تولید شیشه تقلبی و ناخالص. پس کم کم قرص پسودوافدرین جای افدرین را گرفت و از این طریق مقداری صمغ، چسب و نشاسته که در ساخت قرص به کار می رود، وارد شیشه شد. بعد هم که دولت به این سوءاستفاده پی برد و فروش قرص پسودوافدرین را کنترل کرد، قرص های آنتی هیستامین وارد آشپزخانه های تولید شیشه شدند و حالا هم قرص های سرماخوردگی به شیشه های تولید داخل اضافه می شوند. علاوه بر اینها، شیشه هایی که فعلا در بازار است به گفته کارشناسان، با آمونیاک نیز مخلوط است، ماده ای که بوی ادرار می دهد. بجز آمونیاک، اسیدهای خطرناکی نیز به شیشه ها اضافه می شود که بدن مصرف کنندگان را به خطر می اندازد. اسید در ساخت شیشه، نقش حلال را دارد که در شیشه های اصل نام این اسید، نیترات انهیدراز است، ولی چون این اسید آسان به دست نمی آید، تولیدکننده ها از جوهر نمک یا اسیدهای لوله بازکن استفاده می کنند. این همه ناخالصی طبیعی است که باعث مرگ شود و آسیب های جسمی و روانی اش بیش از حد تصور باشد. مصرف آمفتامین یا شیشه با خلوص پائین که مخلوط با مواد دیگری از جمله شکر یا جوش شیرین است، عوارض شدیدتری نسبت به آمفتامین خالص دارد که پارگی رگ ها، گرفتگی عضلانی و عفونت پوستی و یا داخلی از این عوارض می‌باشد. اعتیاد به شیشه و مشتقات آن همچون حرکت در یک اتوبان یک طرفه است که فرد را با سرعت زیاد به سمت مرگ هدایت می‌کند.

شیشه و کریستال دارای شکل ظاهری متفاوت از یکدیگر بوده و تفاوت عنوان این دو نیز مربوط به همین شکل ظاهری است؛ کریستال به شکل تکه‌های شفاف و مانند کریستال‌های واقعی به رنگ‌های صورتی، آبی و سبز می باشد؛ اما شیشه در سه شکل متفاوت به شرح زیر تهیه و توزیع می‌گردد:

۱- ذرات پودری شکل ریز شبیه دانه‌های شکر

۲- ذرات بلوری شکل مانند خرده شیشه یا تکه‌های زاج

۳- تکه‌های مربع شکل ۲×۲ سانتیمتری مانند طلق چراغ های قدیمی

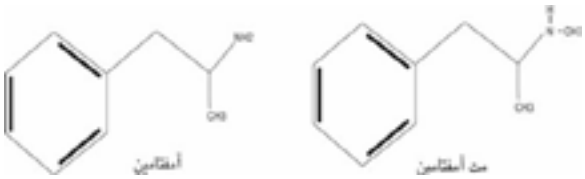
این ماده به روش های دود کردن، تزریق و یا حل درون مایعات، خوراکی، استنشاق از طریق بینی (Snort) قابل

استفاده است. در روش خوراکی اگر همراه مشروبات الکلی مصرف شود باعث می شود که فرد دست به کارهایی بزند که در شرایط عادی هیچ گاه آن را انجام نمی دهد (شرم و حیا را از بین می برد). در موارد نادر کریستال حتی به صورت شیاف مقعدی استعمال می شود. استفاده از نوع سیگار و تنفسی شایع تر است. هنگامی که مت آمفتامین تزریق می شود، اثرات آن ممکن است شش تا هشت ساعت دوام داشته باشد. هنگامی که کریستال یا خرده شیشه را با اندک حرارت تدخین کنند، اثرات آن برای ۱۰ تا ۱۲ ساعت به درازا می کشد. مصرف کریستال به شکل تزریقی که خطرناک ترین شیوه محسوب می شود با حمله ی سریع تر به بدن آثار تخریب کننده تری دارد. در کشور ما استفاده ی تدخینی شایع تر است. برای دودکردن شیشه از ابزاری به نام پایپ (پیپ شیشه ای) و یا لامپ خودرو یا لامپ یخچال استفاده می شود.

فرق بین مخدر شیشه یا مت آمفتامین و مخدر آمفتامین فقط سرعت اثر آن می باشد. مخدر شیشه (مت آمفتامین) بسیار سریعتر از آمفتامین بر روی مغز اثر کرده و بلافاصله بعد از مصرف حالتی به نام احساس سرخوشی و لذت ناگهانی (اوج لذت، حالتی از لذت شدید که اغلب به ارگاسم تشبیه می گردد Rush یا گرگرفتگی (Flash) در فرد ایجاد می‌گردد. با مصرف این ماده حالاتی مثل هیجان زدگی، بی تابی، سخن‌گفتن تند، کاهش خواب و اشتها و افزایش فعالیت‌های فیزیکی به وجود می‌آید.

فرق بین فرمول شیمیایی آمفتامین و متیل آمفتامین (مت آمفتامین یا شیشه) فقط داشتن یک عامل CH3 اضافه است و این به این معنا است که فرمول هر دو ماده یکی است، اما مخدر شیشه یک عامل متیل (CH3) بیشتر از آمفتامین دارد که همین عامل خود باعث افزایش سرعت اثر و سرخوشی مخدر شیشه نسبت به آمفتامین می شود.

عامل متیل یا مت: اگر به یک عامل کربن (C) سه عدد هیدروژن (H) اضافه شود، به آن عامل متیل یا مت (CH3) می گویند به این دلیل به مخدر شیشه یا مت آمفتامین، متیل مت آمفتامین هم می گویند.



مت آمفتامین از تبدیل افدرین یا دی- پسودوافدرین در حضور فسفر قرمز توسط اسید هیدرویودیک یا توسط سدیم یا لیتیم در مایع غلیظ آمونیاک به دست می آید. تحقیقات نشان می‌دهد که مهمترین ترکیب این ماده محرک، آمفتامین است. قرص اکستازی نیز از ترکیبات همین مواد است. ترکیباتی که برای ساختن مواد مخدر شیشه در کشور به کار می رود به دلایل متخصص نبودن، در دسترس نبودن، نبود تجهیزات کافی متفاوت می باشد که عمده ترین آن ها عبارتند از: پسودو افدرین (به عنوان اصلی ترین ماده تشکیل دهنده)، فسفر قرمز، اسید هیدرویودیک، سدیم کلراید، لیتیم، آمونیاک (به عنوان حلال)، استون، آب مقطر، ید، پرمنگنات و آنتی هیستامین. یک خطر بالقوه برای مصرف کنندگان امکان مسمومیت با سرب به دلیل استفاده از استات سرب (به عنوان یک تجزیه گر شیمیائی در تولید غیر قانونی) است. لازم به ذکر است که در بعضی از این ترکیبات اسید باطری و مواد لوله بازکن مانند جوهر نمک نیز دیده شده است. نکته لازم به ذکری که بسیار حائز اهمیت است این است که پسودوافدرین به عنوان اصلی ترین ماده مورد استفاده قرار می گیرد، با این تفاوت که اگر پسودوافدرین با فسفر قرمز ترکیب شود تبدیل به مت آمفتامین می شود و اگر با پرمنگنات ترکیب شود ماده ای را به نام افدرون یا همان شیشه ایرانی می سازد. از ترکیب این عناصر شیمیایی ماده اعتیادآوری به دست می آید که بسیار توهم‌زا و در عین حال تحریک‌کننده است، یعنی هم باعث از بین رفتن و تداخل سلول‌های مغزی شده و هم با تأثیرگذاری بر هورمون های غدد مترشحه، باعث افزایش موقت نیروهای درونی می شود.

تفاوت افدرین و مت آمفتامین

تفاوت ساختمانی آنها بر سر یک اکسیژن و هیدروژن است و هر دو از ماده پسودوافدرین سنتز می شوند. آنهائی که از هر دو دسته استفاده کرده اند، می گویند نشئگی افدرون بیشتر از مت آمفتامین است. اما مشکل سر عوارض جانبی هر دو مواد مخدر و روانگردان است، زیرا اختلالات کمبود کلسیم و پوکی استخوان و از بین رفتن در افدرون و مت آمفتامین یکی است، اما عوارض مغزی افدرون بیشتر می باشد. به همین علت عوارض مصرف شیشه در ایران شدیدتر از گزارشات خارج از کشور است و علت آن مشکل تصفیه این مواد است. این مواد به علت خوب تصفیه نشدن املاحی را همراه دارد که باعث






ایجاد عوارض استخوانی و مغزی شدید می شود که در مت آمفتامین باقی ماندن املاح فسفر و در افدرون باقی ماندن املاح پرمنگنات باعث کشته شدن سلول های مغزی می گردند.

پسودوافدرین هیدروکلراید Psudoephedrin HCI

اسامی تجاری : NOVAFED – SUDAFED

اشکال داروئی : OTC قرص ۳۰ میلی گرم، شربت (حاوی ۳۰ میلی گرم در هر ۵ میلی لیتر)

عوارض جانبی: عصبانیت، بی قراری، بی خوابی.

عوارض مصرف بیش از حد دارو: عصبانیت، بی قراری، سردرد، ضربان تند و غیر عادی قلب، تعرق، تهوع و استفراغ، اضطراب، گیجی و منگی، لرزش، تشنج و توهم.

پسودوافدرین به عنوان داروی محرک سیستم عصبی مرکزی برای دوپینگ ورزشکاران به صورت قرص و تزریقی رواج دارد.

شاید اولین و مهمترین ماده محرک که از آمفتامین به دست آمد و در سطح وسیع مورد مصرف قرار گرفت اکستازی باشد. مصرف اکستازی در پارتی‌ها و میهمانی‌ها به عنوان یک ماده انرژی‌زا مصرف می‌شود و مصرف‌کنندگان آن می‌توانند ساعت‌ها بدون استراحت بیدار بمانند و از انرژی‌های نهفته یا ذخیره شده در جسم خود در حد بالایی بهره‌برداری نمایند. این افراد پس از مدتی شدیداً با کمبود انرژی مواجه می‌گردند که از ظاهر آن‌ها کاملاً مشخص می‌شود. متأسفانه یکی از تبلیغات غلط در مورد این ماده مخدر این است که حتی رسانه‌های جمعی از آن به عنوان قرص شادی یاد می‌کنند درحالی که این ماده از خود هیچ‌گونه انرژی و شادی ندارد و انرژی‌های ذخیره شده جسم را به یکباره آزاد می‌کند و انرژی که بایستی در طول چندین شبانه‌روز مصرف شود، یک شبه استفاده می‌شود و بعد از تمام شدن اثر آن شخص مصرف‌کننده به شدت احساس رکود و خستگی می‌کند و این آغازی است برای مصرف دوباره تا اعتیاد کامل که متأسفانه مصرف‌کنندگان اکستازی به طرف مصرف شیشه و کراک کشیده شده‌اند. افرادی که از مشتقات مت آمفتامین استفاده می کنند، می توانند آنقدر برقصند تا بمیرند. مغز بر اثر مصرف این مواد نمی تواند سیستم تعادلی بدن را کنترل کند و به دلیل فشار به قلب، کلیه، طحال و دیگر اعضای بدن به علت فعالیت زیاد سبب خونریزی و در نهایت مرگ می شود. ممکن است قلب آنقدر تند کار کند که مغز نتواند آنرا کنترل کند. متاسفانه میل به مصرف دخانیات پس از هر بار مصرف شیشه افزایش می یابد که موجب افزایش نسبی موارد بالا و ناراحتی های قلبی و ریوی می گردد. در پنج سال اخیر مصرف شیشه در ایران شیوع زیادی پیدا کرده است؛ تا حدی که خیلی از معتادان به مواد مخدر اوپیوییدها به عنوان جایگزین و در بیشتر موارد همراه با مواد اوپیوییدها، از آن استفاده می کنند. خیلی از افراد با این تصور که فکر می کردند شیشه اعتیاد ندارد، به سمت مصرف شیشه کشیده شده اند. این باور هم به این دلیل بود که شیشه آزمایش مورفین را مثبت نمی کرد. قاچاقچیان مواد با این شعار که شیشه حاوی مورفین نیست پس اعتیاد آور نیست، مصرف آنرا تبلیغ می کنند و متاسفانه بسیاری از افراد خواسته یا ناخواسته در دام این ماده محرک گرفتار می شوند. امروزه اعتیاد به شیشه و آمفتامین ها، جایش را با اعتیاد به تریاک و هروئین عوض کرده است. در ایران قبل از سال ۱۳۸۶ مصرف مواد محرک خصوصاً شیشه بسیار محدود بود. در مطالعه بررسی سریع وضعیت سوء مصرف مواد در ایران که در سال ۱۳۸۳ انجام شد هیچ موردی از مصرف پیدا نشد. همان مطالعه در سال ۱۳۸۶ تکرار شد و این بار سه و نیم درصد مصرف کنندگان شیشه گزارش شد. اوج مصرف شیشه از سال ۱۳۸۷ و همزمان با تولید داخلی آن آغاز شد. از آن زمان تا کنون قیمت شیشه از گرمی ۱۲۰ هزار تومان به ۲۵ هزار تومان در سال ۸۸ و به حدود ۸ هزار تومان در سال ۸۹ تقلیل یافته

بود. این نکته به غلط در بین جوانان و اکثر خانم ها باب شده است که چون شیشه اعتیاد ندارد برای بدن سازی بسیار مفید است، زیرا فرد بعد از مصرف شیشه، فعالیت بدنیش زیاد می شود. این فعالیت بدنی شدید و خستگی ناپذیر باعث لاغری و تناسب اندام وی می شود، که این باور شدیداً اشتباه می باشد. همچنین مت آمفتامین به دلیل اثری که در کاهش وزن دارد در بین خانم ها بسیار مورد مصرف قرار گرفته است که آن هم بدلیل بی اشتهایی ناشی از مصرف است.

در مطالعه ای که در ایران در باشگاه های بدنسازی تهران روی ۸۴۳ بدنساز از سال ۱۳۸۶ تا ۱۳۸۷ صورت گرفت، ۱۲۰ بدنساز که ۱۳/۳ % بدنسازان را شامل می شدند، سابقه استفاده از مت آمفتامین را داشتند که نشان دهنده ترویج مت آمفتامین در میان ورزشکاران است.

تصور غلط دیگری در بین اقشار مختلف مردم وجود دارد این است که معتقدند مصرف شیشه برای درمان افسردگی مناسب است.

کریستال و روابط جنسی

استفاده از کریستال می تواند نیاز و فعالیت جنسی فرد را به طور غیرعادی افزایش دهد. این به همراه دیگر تاثیرات استعمال این ماده ممکن است فرد را به قدری بی توجه و از خود بی خود کند که فرد استفاده از وسایل حفاظتی پیشگیری را فراموش کند و همچنین شخص را وادار به افراط در فعالیت های جنسی می کند که قطعاً آسیب های غیرقابل جبرانی را به همراه دارد و امکان ابتلا به ویروس و دیگر بیماری های مقاربتی را افزایش می دهد. مصرف شیشه تمایل به داشتن چند شریک جنسی و رابطه جنسی محافظت نشده را افزایش می دهد.

کریستال و بیماری های عفونی

بعضی از داروهای ضد ایدز می توانند مانع عکس العمل بدن در تجزیه کریستال شود و این موجب می شود تا سطح پایداری کریستال در سیستم گردش خون طولانی تر و بیشتر شود. هم چنین استعمال کریستال با استفاده از پیپ یا به شکل سیگارت موجب سوزاندن و بریدن لب ها می شود که احتمال سرایت انواع ویروس ها از جمله هپاتیت C را افزایش می دهد. فضای استعمال کریستال تزریقی نیز در احتمال آلودگی به هپاتیت C و ایدز موثر است، به خصوص اگر سوزن، سرنگ و دیگر تجهیزات تزریقی (قاشق، صافی، شریان بند) مشترکاً استفاده شود. اگر مبتلایان به ایدز از کریستال به طور گسترده و در مدت زمان طولانی استفاده کنند تعداد ویروس ها در بدن آنها افزوده خواهد شد.

کریستال و وابستگی

شخصی که از نظر روانی به کریستال وابسته شود بیش از هر چیزی در زندگی طالب آن می شود. بالارفتن سریع قدرت تحمل و وابستگی نسبت به کریستال و مصرف دوز بالای این ماده برای رسیدن به تاثیر مطلوب از دلایل معمول مصرف عنوان شده است. حالت و حس آرامش و خلسه بی نهایتی که به دنبال مصرف مت آمفتامین ها در فرد ظهور پیدا می کند، اغلب موجب بروز میل بیش از حدی برای استفاده بیشتر از این ماده در شخص می شود. میزان وسوسه در مصرف شیشه به قدری شدید است که کوچک‌ترین نشانه مرتبط با این ماده، افراد را به استفاده مجدد از آن وادار می‌کند. به طوری که چنانچه فرد با خودرو خاصی به سراغ تهیه شیشه می رود حتی با دیدن آن خودرو وسوسه و کلافه شده و ناگهان نیازمند مصرف می‌شود. در واقع مصرف‌کنندگان شیشه آن قدر شرطی می‌شوند که هر محرکی مشابه با محرک‌های مربوط به هنگام مصرف، می‌تواند آنها را وسوسه کند. از این منظر به



جرأت می‌توان گفت که اعتیاد به شیشه به مراتب از اعتیاد به تریاک و هروئین شدیدتر می‌باشد و این در حالی است که افراد سودجو در تبلیغات خود، نداشتن مرفین را دلیلی بر اعتیادآور نبودن این ماده عنوان می‌کنند!
وابستگی به شیشه اگر چه بیشتر به لحاظ روانی ایجاد می‌شود؛ اما با توجه به احتمال استفاده از هر نوع ماده خطرناکی از جمله هروئین در ترکیبات آن، ایجاد وابستگی شدید جسمی نیز به دنبال مصرف آن ممکن می‌باشد.

کریستال و رانندگی

پس از مصرف کریستال، رانندگی کردن بسیار خطرناک است. رانندگانی که تحت نفوذ و تاثیر این ماده هستند، بیشتر مایل هستند که ریسک کنند. وقتی تاثیر این مخدر به تدریج از بین می رود فرد دچار خستگی و گرفتگی شدید می شود که این احتمال خطر را در رانندگی زیاد می کند. رانندگی در هنگامی که راننده تحت تاثیر این گونه مواد باشد، غیرقانونی بوده و مجازاتی نظیر ابطال گواهینامه رانندگی، جریمه و زندانی را در پی دارد. نکته قابل تأمل در زمینه عوارض و پیامدهای مصرف شیشه، این است که تهیه مواد روانگردان به صورت آشپزخانه‌ای و زیرزمینی، احتمال وقوع جرایم یاد شده را افزایش می‌دهد. متأسفانه شدت توهم و هذیان در مصرف‌کنندگان شیشه ایرانی به مراتب بیش از آن چیزی است که در گزارش‌های بین‌المللی اعلام شده است که البته این هرگز به معنای بیشتر بودن میزان نشئگی آن نیست؛ چرا که طبق گفته مصرف‌کنندگان، میزان نشئگی این ماده در شیشه‌های ایرانی به مراتب کمتر از نوع وارداتی آن می‌باشد.
در ذیل به برخی دلایل گسترش مصرف شیشه اشاره می شود:
۱- مصرف راحت (به دلیل نداشتن بوی بد مانند مخدرهای سنتی).
۲- قیمت مناسب (از گرمی ۴۵ تا ۷۰ هزار تومان که تا ۱۰ بار قابل استفاده است).
۳- افزایش شدید میل جنسی.
۴- دسترسی راحت (حداکثر زمان دسترسی در نقاط مختلف شهر تهران بین ۱۰ تا ۳۰ دقیقه).
۵- عدم اطلاع رسانی عمومی به موقع و مناسب توسط مراجع زی صلاح.
۶- سود بسیار مناسب مالی برای تولیدکنندگان و قاچاقچیان (۲ میلیون دلار در ۴۵ روز).
۷- نداشتن اعتیاد جسمی با وجود ایجاد اعتیاد شدید روحی.

بیشتر پیش سازهای تولید شیشه قابل اشتعال است و تولید آن بوی ناخوشایندی دارد و دود قرمزی ایجاد می کند که بسیار خطرناک است. قبل از آنکه شیشه به مرحله آخر تولید برسد، هنوز محلول است و بسیاری برای جا به جا کردن شیشه از حوله استفاده می کنند، به صورتی که حوله را داخل محلول شیشه می اندازند تا شیشه جذب تار و پود آن شود، سپس حوله را خشک کرده و به مقصد منتقل می کنند و در مقصد حوله را آب می کشند و آب حاصل را می پزنند تا شیشه استخراج شود. در زندان ها نیز معمولاً زندانی هایی که مرخصی می روند بسته های پلاستیکی را می بلعند و در زندان پس می دهند.
امروزه شیشه دیگر با مقیاس سوت (مقیاس سنجش و خرید ماده مخدر شیشه که یک دهم هر گرم می شود) فروخته نمی شود، که این خود باعث ادامه یافتن روند اعتیاد می شود. وقتی فرد یک گرم شیشه دارد فکر ترک نمی افتد. با خودش می گوید این یک گرم را تمام کنم به عنوان بازی آخر (اصطلاحی که معتادان برای آخرین بار مصرف مواد مخدر پیش از ترک استفاده می کنند) اما بیشترشان بازی آخر ندارند. آن یک گرم که تمام می‌شود، نوبت یک گرم بعدی است و به همین منوال همیشه مصرف می کند به خیال این که بازی آخر است.
کریستال، آیس یا شیشه یک اصطلاح عمومی برای انواع مواد مخدر است که بر اثر حرارت تبخیر می شوند که شامل انواعی از مواد مثل ۴- متیل آمینورکس، متیل پروپانولا آمین، مت کاتینون، کاتین کاتینون و مت آمفتامین است. لفظ آیس یا کریستال اولین بار برای ماده مخدر ۴- متیل آمینورکس به کار رفت، ولی بعد ها این لغت برای هر ماده مخدر دیگری هم که در گرما از حالت جامد سریعا مایع و بخار می شد به کار می رفت. انواعی از مواد مخدرکریستال شیشه از لحاظ شکل و قدرت و طعم و اثرات درست مشابه با ماده مخدر مت آمفتامین هستند و انواعی دیگر از مخدرهای گروه کریستال شیشه دارای اثراتی قویتر از مت آمفتامین و انواعی دیگر از مخدرهای گروه کریستال شیشه دارای اثراتی به مراتب ضعیفتر از مت آمفتامین هستند.



طبقه بندی مخدر های گروه کریستال بر اساس قدرت اعتیاد آوری و قدرت سرخوشی مت کاتینون (Methcathinone)

آنچه در ایران به نام کریستال شیشه شناخته می شود و همگان فکر می کنند ماده مخدر مت آمفتامین است در ۵۰ در صد موارد ماده مخدری به نام مت کاتینون است و اغلب با وایتکس و یا پرمنگنات پتاسیم ساخته می شود. نام دیگر مخدر مت کاتینون، افدرون است. در گروه مخدر های کریستال شیشه، دسته مت کاتینون دارای اثرات سرخوشی بیشتر از مت آمفتامین و پتانسیل اعتیاد به آن و مضراتش بیشتر از مت آمفتامین است. مت آمفتامین (شیشه) فقط یک اکسیژن از مت کاتینون کمتر دارد. هر دوی این مواد جزو مواد محرک مغزی محسوب می شوند و به هر دوی آنها در ایران مخدر شیشه می گویند و شکل فرم و طریقه مصرف این دو ماده محرک مشابه با هم است. تنها تفاوت بین این دو ماده از نظر راه ساخت و عوارض آن ها می باشد. مت آمفتامین با استفاده از اثر فسفر و ید بر روی پسودوافدرین ساخته می شود. مت کاتینون از اثر وایتکس بر روی پسودو افدرین ساخته می شود.

کاتین و کاتینون (Cathine, Cathinone)

در گروه مخدر های کریستال شیشه، دسته کاتین و کاتینون دارای اثرای سرخوشی مشابه با مت آمفتامین ولی داری اثرات اعتیاد آوری بسیار کمتر و ریسک اعتیاد به آن بسیار پائین تر از مت آمفتامین (تقریبا وجود ندارد) است. Benzoylethanamine یا کاتینون (مخدر حقیقت Hagigat) یک مونو آمین آلکالوئید طبیعی است که در گیاه خط اجولیس (قات) به مقدار زیادی وجود دارد، ولی بعد از چند روز کاتینون تبدیل به کاتین که یک ماده مخدر ضعیفتر و مشابه با افدرین و پسودوافدرین است، تبدیل می شود. کاتینون باعث آزاد شدن مقدار زیادی ماده آدرنالین و نورآدرنالین و مقدار کمتری دوپامین می شود. کاتین نیز همین اثرات را با شدت کمتری از کاتینون دارد. کاتینون به دلیل داشتن ساختار مشابه با آمفتامین در پزشکی موارد مصرف زیادی دارد. یکی از موارد مصرف کاتینون در ساختار دارو های ضد افسردگی و داروی بوپروپیون (Zyban) است که برای ترک سیگار و به عنوان داروی ضد افسردگی در پزشکی مصرف می شود. کپسول های کاتینون در کشور اسرائیل با نام کپسول حقیقت به عنوان یک مخدر قانونی به فروش می رسد.

متیل آمینورکس

در گروه مخدر های کریستال شیشه، گروه ۴- متیل آمینورکس دارای اثرات بدتر جسمی و روحی از مت آمفتامین بر روی بدن انسان و دارای اثرات سرخوشی مشابه و بیشتر از مت آمفتامین و پتانسیل و قدرت اعتیاد آوری بیشتر از مت آمفتامین است.

بسیاری از مواد هستند که به عنوان مواد اولیه برای ساخت مواد مخدر محرک به کار می روند و خاصیت کریستالی دارند، اما این مواد به فرم کریستال خودشان جزو مواد مخدر محرک نبوده و قادر به عبور از سد خونی مغزی نیستد. به فرم کریستال می توان آنها را استفاده کرد که در این صورت فقط آثار سمپاتومیمتک آنها در بدن انسان بروز می کند ولی آثار مضر بر روی مغز و اثار اعتیادی ندارند. از این دسته مواد می توان از ترکیبات افدرین و پسودافدرین نام برد که در حالت های معمولی به عنوان ناخالصی در ماده مخدر شیشه خیابانی در ایران وجود دارد.

امروز در ایران شایع ترین ماده مخدر صنعتی، ماده مخدر مت آمفتامین یا شیشه است و جالب اینکه سازندگان این ماده مخدر آن را از چند راه و با فرمول های مختلف تولید می کنند و شاید نصف مواد

مخدری که به نام شیشه در ایران به فروش می رود اصلاً مت آمفتامین نیست.
ما در ایران سه ماده مخدر با فرمول مختلف داریم که با نام شیشه و به اسم مت آمفتامین فروخته می شود:
۱- مت آمفتامین اصل: خود مت آمفتامین از احیا پسودوافدرین با فسفر قرمز ساخته می شود، اما ماده پسودوافدرین در بازار جهانی بسیار گران تر است.
۲- مت کاتینون (افدرون) به جای مت آمفتامین: مت کاتینون (افدرون) را می توان از چند راه سنتز نمود، یکی از آنها اکسیداسیون ماده اولیه پسودوافدرین و دیگری استفاده از موادی مثل فنیل پروپانولامین و یا فنیل استون است. طریقه ساخت ماده مت کاتینون با این مواد بسیار ساده است و درصد نشئگی آن بهتر از مت آمفتامین است. اما اکثر مصرف کننده های شیشه گاهی شاکی از آن هستند که در پایپ هایشان ماده زردی می ماند این مسئله نشان دهنده آن است که بعضی از دلالان مواد مخدر از ماده فنیل استون یا پروپانولامین برای تهیه ماده مت کاتینون استفاده کرده و آنرا به جای شیشه می فروشند. مصرف کننده هم که فقط به دنبال نشئگی مواد است مت کاتینون (افدرون) را به جای مت آمفتامین می خرد و هیچ گونه تفاوتی را هم بین آن احساس نمی کند.
۳- فنیل پروپانولامین به جای مت آمفتامین:
مسله جالب آن است که ماده فنیل پروپانولامین که در داخل قرص های آنتی هیستامین است می تواند به جای مت آمفتامین استفاده شود. در واقع آنچه در دنیا ابتدا به نام آیس مشهور شده ماده مخدر
۴- متیل آمینورکس بود که مشتق از همین فنیل پروپانولامین است و به سادگی با آنتی هیستامین و فینل پروپانولامین موجود در آن ساخته می شود. این ماده بسیار ارزان بوده و در قرص ها و شربت های ضد حساسیت به مقدار زیاد وجود دارد و کافی است فقط آنرا از این مواد استخراج کرد. البته بعد از مدتی به جای استخراج این ماده از قرص های آنتی هیستامین، شروع به وارد کردن آن به صورت قاچاق شد، زیرا قیمت آن ارزانتر از پسودوافدرین است و منع قانونی خرید و فروش هم ندارد.

منابع

۱) **سیه جانی لیلا، اورکی محمد، زارع حسین**. (۱۳۹۳). طول مدت مصرف متامفتامین(شیشه) و اختلالات توجه پایدار در سوءمصرف کنندگان متامفتامین. فصلنامه اعتیاد پژوهی سوءمصرف مواد، سال هفتم، شماره بیست و هفتم.
۲) **علاکم مریم, ساربان محمدتقی**.(۱۳۸۸). عوارض مصرف اکستازی. طلوع بهداشت.، دوره ۸ , شماره ۳-۴ ..(سومین کنگره سراسری رفتارهای پرخطر). صفحه ۳۲
3) .www.pezeshk.us.
4) **Glennon RA, Misenheimer B** (1990). «Stimulus properties of a new designer drug: 4-methylaminorex («U4Euh»)». Pharmacol. Biochem. Behav. 35 (3): 517–21.
5) **Pirnia B, Mansour S, Rahmani S, Soleimani A.** (2015). Sexual Behavior and Age Differences in Methamphetamine Dependent and Non-Dependent Men Who Have Sex with Men (MSM). PCP; 3 (4) :273-282.

برگـــزاری کارگاه بیـــن المللـــی دریاچـــه ارومیـــه در دانشـــکده علـــوم زیســـتی



دریاچـه ارومیـه دومیـن دریاچـه شـور دنیـا و بزرگتریـن دریاچـه داخلـی ایـران، پـارک ملـی و ذخیـره گاه زیسـتی اسـت.

بـر اسـاس گـزارش سـتاد احیـای دریاچـه ارومیـه اقدامـات عمرانـی دسـتگاه هـای اجرایـی از جملـه سـازمان آب منطقـه ای، سـازمان جهـاد کشـاورزی، شـرکت آب و فاضـلاب شـهری، سـازمان حفاظـت محیـط زیسـت و اداره کل منابـع طبیعـی در طـرح هـای مختلـف از جملـه اقدامات موثـر در احیـای ایـن ذخیـره ملـی اسـت. در بخـش مبـارزه بـا کانـون هـای ریزگـرد و بـرای جلوگیـری از بـروز طوفـان هـای نمکیـن نیـز طـرح هـای مختلفـی همچـون کشـت گونـه هـای مقـاوم در داخـل محـدوده دریاچـه و روسـتاهای اطـراف از جملـه آن اسـت.

بخـش قابـل توجـه دیگـر از اقدامـات سـتاد بـه اقدامـات فرهنگـی و اجتماعـی بـاز مـی گـردد؛ آنجـا کـه بایـد اقشـار مختلـف جامعـه و کاربـران آب بـا اهـداف سـتاد و شـیوه هـای مشـارکت در احیـاء دریاچـه ارومیـه آشـنا شـوند. برگـزاری نشسـت هـای فرهنگـی و اجتماعـی بـا دهیـاران، اعضـای شـوراهای اسـلامی روسـتاها، دسـت انـدرکاران تشـکل هـای کشـاورزی و زیسـت محیطـی و نماینـدگان شـاخص جوامـع محلـی یکـی از ایـن اقدامـات اسـت. از ایـن رو کارگاه بیـن المللـی دریاچـه ارومیـه بـه کوشـش کمیتـه ای علمـی متشـکل از دکتـر محمدعلـی زاهـد و دکتـر گیلـدا کریمـی (دانشـگاه خوارزمـی)، دکتـر سـید هانـی متولـی انبـران و دکتـر محمـد لنکرانـی (دانشـگاه تهـران) و دکتـر Piotr Tucholka و دکتـر Alina Tudryn (دانشـگاه Paris-Sud فرانسـه) هشـتم خـرداد مـاه سـال ۱۳۹۵ در محـل اتـاق شـورای حـوزه ریاسـت دانشـگاه خوارزمـی و بـا حضـور پژوهشـگران و اسـاتیدی از دانشـگاه هـای خوارزمـی، تهـران، شهیدبهشـتی، شـریف، امیـر کبیـر، آزاد اسـلامی و همچنیـن از مرکـز ملـی اقیانـوس شناسـی، سـازمان محیـط زیسـت و سـازمان بنـادر و دریانـوردی برگـزار شـد و مسـایل زیسـت محیطـی دریاچـه ارومیـه مـورد بحـث و تبـادل نظـر قـرار گرفـت.



فصلنامه علمی- تخصصی
انجمن های علمی دانشکده علوم زیستی
سال سوم، شماره نهم، بهار ۱۳۹۵

برگزاری کارگاه های آموزشی (کرج)

زهره قمبری، فرشته درازهی و رویا رحمانی (کارشناس ارشد علوم سلولی و مولکولی، دانشکدهعلوم زیستی، دانشگاه خوارزمی)
آدرس مکاتبات: z.ghambari@yahoo.com، royarahmani69@yahoo.com، banady@gmail.com

با توجه به اهمیت حیوانات آزمایشگاهی در انجام فعالیت های تحقیقاتی پایه و پیشبرد علم و نیز زمینه سازی برای ایجاد زیرساخت های پژوهشی، ضرورت تاسیس موسسه تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی و تکثیر و نگهداری این حیوانات در دانشکده علوم زیستی دانشگاه خوارزمی احساس شد و در سال ۱۳۸۶ مرکزی در شش فاز راه اندازی شد که هم اکنون یکی از فعال ترین مراکز علمی در دانشکده ی علوم زیستی دانشگاه خوارزمی می باشد که دانشجویان مقطع کارشناسی، کارشناسی ارشد و دکتری زیر نظر اعضاء هیئت علمی به صورت تمام وقت در این مرکز مشغول انجام پروژه های مربوط به پایان نامه و طرح های تحقیقاتی مصوب وزارت علوم هستند.
با توجه با امکانات موجود دانشجویان رشته زیست شناسی در مقاطع کارشناسی ارشد و دکترا می توانند در این مرکز فعالیت کرده و این مهم از خروج دانشجویان تحصیلات تکمیلی از دانشگاه به مراکز علمی دیگر ممانعت به عمل آورده و در خودکفایی دانشگاه تاثیر بسزایی دارد. از طرفی با کار دانشجویان در این مرکز با توجه به حضور اساتید محترم راهنما و مشاور امکان نظارت مستقیم بر کار آنها فراهم بوده این باعث افزایش ضریب آگاهی و اطمینان کار می شود. بعلاوه به دلیل وجود این مرکز در دانشگاه و مرتفع شدن مشکلات رفت و آمد، دانشجویان به محل فعالیت خود نزدیک بوده و در صورت نیاز به صورت تمام وقت قادر به استفاده از امکانات آزمایشگاهی هستند .



محورهای فعالیت بخش تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی

مهمترین وظایف و محورهای فعالیت بخش حیوانات آزمایشگاهی در راستای ایفای نقش خود به عنوان یک واحد پشتیبان و خدماتی، در جهت نیل به اهداف پژوهشی و آموزشی مراکز تحقیقاتی و گروه های پژوهشی موجود در این دانشگاه عبارتند از:

۱) نگهداری و پرورش حیوانات آزمایشگاهی مختلف متناسب با نیاز مراکز تحقیقاتی

۲) اخذ انواع نمونه های بیولوژیک از حیوانات آزمایشگاهی (خون، سرم، پلاسما و ...) و برداشت بافت های مختلف (مغز، قلب، کلیه، تیموس، طحال و...)

۳) انجام آزمایش های تعیین بیان ژن و پروتئین بر نمونه های برداشت شده به منظور بررسی های سرولوژی، سیتولوژی، هیستولوِژی، ایمونولوِژی و هماتولوژی.

۴) اخذ طیف وسیعی از سلول های بنیادی از حیوانات آزمایشگاه از جمله مایع آمونیوتیک، بافت چربی، مغز استخوان، ژله وارتون، فولیکول مو، مخاط بویایی و قرنیه

۵) انجام انواع جراحی های ماکروسکوپی و میکروسکوپی در حیوانات آزمایشگاهی (اواریوهیسترکتومی، وریکوسل، وازکتومی، پیوند بافت توموری و...)

۶) تهیه بانک رده های سلولی پر کاربرد در مرکز به منظور استفاده دانشجویان

۷) ایجاد انواع مدل های تجربی در سویه های مختلف موجود در آزمایشگاه (سندرم تخمدان پلی کیستیک، وریکوسل، ام اس، سندرم فتال الکل، هیدروسفالی، سرطان غدد پستانی، ایسکمی، فیبروز و سیروز کبدی، کبد کلستاز و دیابت).

حوزه های فعالیت تحقیقاتی مرکز تا کنون:

الف) تحقیقات در زمینه مایع مغزی نخاعی (CSF)

ب) تحقیقات در زمینه ناباروری شامل سندرم کلیه و تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، وریکوسل و سندرم تحریک هایپراستیمولیشن تخمدان (OHSS)

ج) تحقیقات در زمینه سلول های بنیادی (Stem Cell)

د) تحقیقات در زمینه سرطان های شایع در ایران

ذ) تحقیقات در زمینه مولتیپل اسکروزیز (MS)

ر) تحقیقات در زمینه مهندسی بافت و کشت 3D

ز) تحقیقات System Biology با استفاده از ترکیبات طبیعی (زهر زنبور عسل، گیاهان و بی مهرگان دریایی)

آزمایشگاه تحقیقاتی و مرکز نگهداری، تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی علاوه بر فعالیت های ذکر شده از زمان تاسیس تاکنون جهت افزایش کیفی و کمی خدمات آموزشی و پژوهشی خود، کارگاه های متعددی را در کنار دیگر خدمات و فعالیت های آموزشی و پژوهشی خود برگزار کرده است. اکنون پس از سال ها تجربه، این مرکز بر آن شده است تا با در پیش گرفتن رویکردی جدید در برگزاری کارگاه های آموزشی، گام در مسیری نو نهاده و در طی برنامه ای مدون و جامع با برگزاری کارگاه ها و دوره های آموزشی مختلف و تنوع، قدمی هرچند کوچک در راستای اعتلای دانش و فرهنگ زیست شناسی برداشته باشد. برای تحقق این مهم کارگاه های آموزشی مدونی در زمستان ۱۳۹۴ و بهار ۱۳۹۵ با همکاری انجمن علوم سلولی و مولکولی دانشگاه خوارزمی و انجمن زیست شناسی ایران برگزار شد. این دوره از کارگاه ها با هدف آشنایی و ارتقا سطح دانش و مهارت های آزمایشگاهی دانشجویان و علاقه مندان به رشته های زیست شناسی با حضور مدرسینی مجرب و در چند نوبت برگزار شد. لازم به ذکر است مدرسین این دوره از کارگاه ها همگی از دانشجویان سابق یا فعلی این مرکز بوده اند و با توجه به نظر سنجی و کارشناسی انجام شده مفتخریم که دانشجویان این مرکز کارگاه ها را با بالاترین سطح علمی به انجام



رساندند که این نشان از توانمندی های دانشجویان این مرکز و تسلط کامل آنها بر پروژه خود می باشد.
مجموعه کارگاه های این دوره شامل کارگاه استخراج و جداسازی سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان، کارگاه کشت سلول های سرطانی و کارگاه انجماد شیشه ای فولیکول های تخمدان موش سوری بود که با استقبال دانشجویان همراه شد. پس از پایان هر کارگاه، گواهی شرکت در این کارگاه ها از سوی دانشگاه خوارزمی و انجمن زیست شناسی ایران صادر و در اختیار شرکت کنندگان قرار گرفت.

خلاصه کارگاه های برگزار شده در بهار ۱۳۹۵

کارگاه استخراج و جداسازی سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان

مدرس: آذر شیخ الاسلامی (دانشجوی دکترای زیست شناسی سلول تکوینی جانوری، دانشگاه خوارزمی)

فرشته درازهی (دانشجوی کارشناسی ارشد زیست شناسی سلولی و مولکولی، دانشگاه خوارزمی)

تا امروز در انواع پستانداران تمایز سلولهای بنیادی مزانشیمی به سلول های مختلفی از قبیل استخوان، غضروف، چربی، تاندون و بافت های عضلانی نشان داده شده است. این سلولها علاوه بر قدرت تمایز به سلولهای رده خود توانایی تمایز به سایر رده های سلولی مثل سلولهای کبدی، کلیوی، قلبی و حتی سلولهای عصبی را دارا هستند. بنابراین اصطلاح پرتوان و چندتوان به طور متقابل برای این سلول ها به کار برده میشود. یکی از ویژگی های سلول های مزانشیم و در حقیقت یکی از راههای شناخت سلول های مزانشیمی بررسی توان تبدیل شدن آنها به سلول های استخوانی، غضروفی و چربی در محیط آزمایشگاه است.
یکی از کاربردهای مهم سلول های بنیادی مزانشیم استفاده از آنها در درمان بیماری ها است و البته یکی از مشکلات استفاده از سلولهای مزانشیمی میزان نسبتا پایین و خیلی کم این سلول ها در منابعی همچون مغز استخوان است بنابراین کشت و گسترش آنها در محیط آزمایشگاه و بالا بردن تعدادشان یکی از دغدغه های کارشناسان کشت سلول در مورد سلول های مزانشیمی است.

کارگاه کشت سلول های سرطانی

مدرس: مریم رضایی گزیک (دانشجوی کارشناسی ارشد زیست شناسی سلول تکوینی جانوری، دانشگاه خوارزمی)

کشت سلول را اولین بار هاریسون و کارل به ترتیب در سال ۱۹۰۷ و ۱۹۱۲ برای مطالعه رفتار سلول های حیوانی استفاده کردند. کشت سلول جانوری به فرآیند جداسازی سلول های جانوری و کشت آن در محیط آزمایشگاه به منظور مطالعه رفتار سلول اطلاق می گردد. کاربرد های کشت سلول ها به طور خلاصله شامل موارد زیر می باشد: ۱) سیستم های مدل ۲) مطالعات مربوط به سمیت ۳) تحقیقات سرطان ۴) مطالعات ژنتیکی ۵) سلول درمانی

کارگاه انجماد شیشه ای فولیکول های تخمدان موش سوری

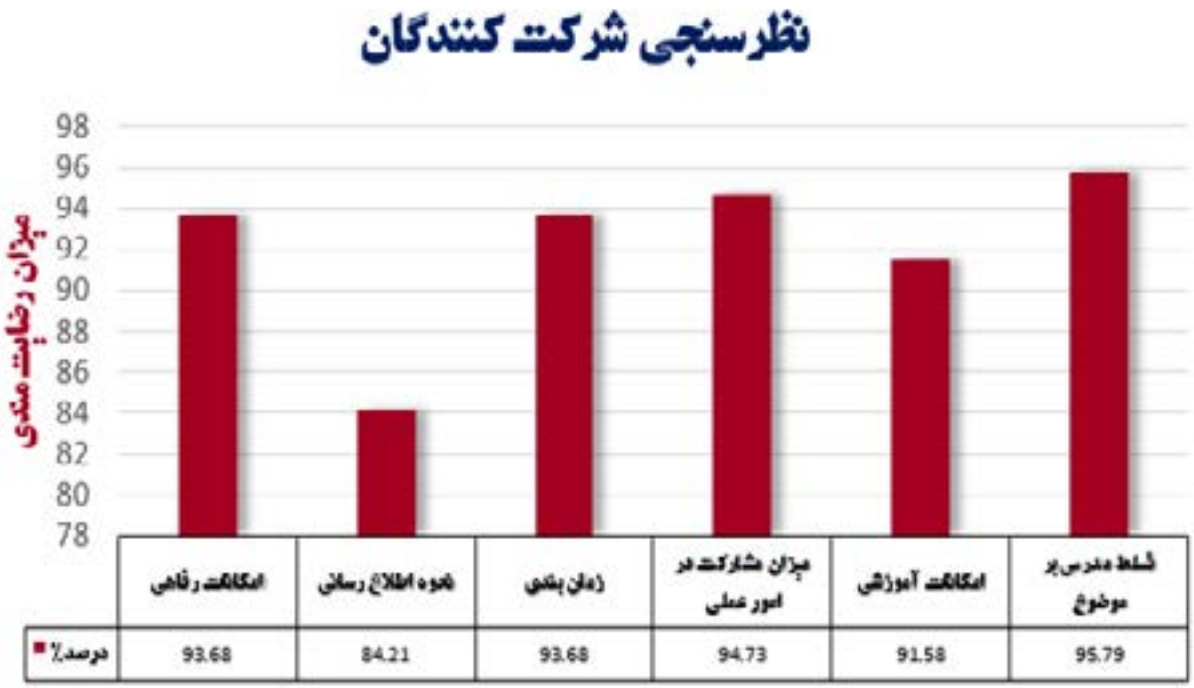
مدرس: رویا گنجی (دانشجوی دکترای زیست شناسی سلول تکوینی جانوری، پژوهشگاه رویان)

انجماد می تواند به عنوان روشی برای حفظ باروری زنان جوانی که درمعرض خطر از دست دادن عملکرد تخمدان در نتیجه درمان های سایتوتوکسیک برای درمان بیماری هایی مانند سرطان هستند، به کار رود. در حال حاضر روش های متعددی برای حفظ باروری قبل از درمان سرطان وجود دارد. همانطور که در اغلب موارد به کار می رود، تحریک تخمدان، لقاح آزمایشگاهی (IVF) و به دنبال آن انجماد جنین، موفق ترین روش برای حفظ باروری است. با این حال هر دو روش نیازمند تأخیر در درمان سرطان و تحریک هورمونی می باشند که برای برخی از بیماران خطرناک می باشد. در مقابل، انجماد بافت تخمدان و
سپس پیوند آن روش امیدوار کننده ای برای حفظ باروری است که معمولاً می تواند به سرعت و بدون تحریک هورمونی انجام شود. علی رغم این یافته های امیدوار کننده، در بعضی از سرطان ها مانند سرطان خون و سرطان سینه، با پیوند بافت منجمد/ ذوب شده، خطر انتقال دوباره سلول های سرطانی به بیمار وجود دارد.



بلـوغ آزمایشـگاهی فولیکـول هـا مـی توانـد پیچیدگـی، گرانـی و عـوارض روش هـای کمـک بـاروری را کـه نیـاز بـه سوپراوولاسـیون و مانیتورینـگ گسـترده طـی فـاز فولیکولـی چرخـه را دارد، برطـرف کنـد. بـه عـلاوه مـی توانـد اهـداء اووسـیت هـا را سـاده تـر کنـد، زیـرا یـک بیوپسـی تخمـدان، مـی توانـد بـا یـک جراحـی سـاده برداشـته شـود بـدون اینکـه هیـچ تحریـک هورمونـی و تأثیـرات جانبـی وابسـته بـه آن بـرای اهـدا کننـده وجـود داشـته باشـد .
همچنیـن زنانـی کـه داشـتن فرزنـد را بـه دلایـل شـخصی، مالـی و ... بـه تاخیـر مـی اندازنـد، بـا انجمـاد اووسـیت هـا و جنیـن هـا در سـنین جوانـی، مـی تواننـد از مشـکلات بـاروری وابسـته بـه سـنین بـالا ماننـد کاهـش بـاروری، سـندرم داون، ناهنجـاری هـای کروموزومـی و سـقط هـای خودبـه خـود، اجتنـاب کننـد. سـندرم تحریـک بیـش ازحـد تخمـدان (OHSS) از عـوارض جـدی القـاء تخمـک گـذاری و لقـاح آزمایشـگاهی (IVF) مـی باشـد و بـه طـور بالقـوه در شـدیدترین حالـت بـروز خـود، منجـر بـه مـرگ مـی شـود. از آنجایـی کـه بـارداری مـی توانـد OHSS را شـدیدتر کنـد، گاهـی انتقـال جنیـن بـا انجمـاد آن تـا از بیـن رفتـن علائـم و بهبـود عـوارض بالینـی بـه تاخیـر انداختـه مـی شـود. سـرانجام بلـوغ آزمایشـگاهی فولیکـول هـا نـه تنهـا مشـکلات بـاروری انسـان را رفـع مـی کنـد بلکـه مـی توانـد راهـی بـرای حفـظ گونـه هـای درحـال انقـراض باشـد.

نمـودار نظـر سـنجی هـای انجـام شـده در ذیـل آمـده اسـت کـه نشـان دهنـده موفقیـت ایـن مرکـز در برگـزاری ایـن مجموعـه از کارگاه هـا مـی باشـد. یکـی از اهـداف مهـم در برگـزاری ایـن کارگاه هـا انجـام فعالیـت هـای عملـی توسـط شـرکت کننـدگان بـود کـه بـا توجـه بـه نظـر سـنجی مرکـز بـه ایـن مهـم دسـت یافتـه اسـت.



خلاصه کارگاه های برگزار شده در کرج

کارگاه استخراج و جداسازی سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان

مدرس:

آذر شیخ الاسلامی

فرشته درازهی

* آشنایی با حیوانات آزمایشگاهی به خصوص موش سوری
* آشنایی با اصول ایمنی کار در آزمایشگاه
* آشنایی با تجهیزات و ابزار های مورد نیاز در آزمایشگاه کشت سلول
* آشنایی با سلول های بنیادی به خصوص سلول های بنیادی مزانشیمی
* جراحی، استخراج و جداسازی سلول های بنیادی از مغز استخوان موش سوری
* کشت سلول های بنیادی در شرایط آزمایشگاهی

کارگاه کشت سلول های سرطانی

مدرس:

مریم رضایی گزبک

* آشنایی با اصول ایمنی کار در آزمایشگاه کشت سلول
* آشنایی با تجهیزات و ابزار های اولیه در یک آزمایشگاه کشت سلول
* مروری بر سرطان و نحوه کار با سلول های سرطانی در آزمایشگاه
* فریز و دفریز کردن سلول های سرطانی
* شمارش، کشت و پاساژ سلول های سرطانی

کارگاه انجماد شیشه ای فولیکول های تخمدان موش سوری

مدرس:

روپا گنجی

* آشنایی و کار با حیوانات آزمایشگاهی
* جراحی و جداسازی تخمدان موش سوری
* جداسازی فولیکول ها از تخمدان
* آموزش کار با پیپت پاستور و آماده سازی آن
* آموزش محلول سازی جهت انجماد و ذوب فولیکول ها
* نحوه قطره گذاری جهت انجماد و ذوب فولیکول ها
* آشنایی با اصول ایمنی و کار با تانک ازت

بزرگداشت روز معلم

رضا فکری (دانشجوی کارشناسی علوم گیاهی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی)
آدرس مکاتبات: reza4f@gmail.com
احسان امیدوار(دانشجوی کارشناسی زیست سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی،دانشگاه خوارزمی)
آدرس مکاتبات:eh.omidvar@gmail.com

مراسم بزرگداشت روز معلم در دانشگاه خوارزمی تهران

مراسم بزرگداشت معلم در دانشگاه خوارزمی تهران عصر سه شنبه چهاردهم اردیبهشت با حضور محمدرضا عارف در دانشگاه خوارزمی تهران برگزار شد. نظر به ایراد سخنان غنی و کاربردی سخنرانان این جلسات، بر آن شدیم تا گزارش جامعی از این مراسم تهیه گردد. دکتر عارف با بیان اینکه دانشگاه‌ها سهم عمده‌ای در تولید ناخالص داخلی دارند اظهار کرد: سهم دانشگاه‌ها در تولید ناخالص داخلی باید حداقل ۵۰ درصد باشد و این میزانی است که ما با تلاش و کوشش می‌توانیم به آن برسیم.عارف با اشاره به نامگذاری به عنوان سال اقتصاد مقاومتی اظهار کرد: ما انتظار داریم امسال دانشگاه‌ها بیشتر به این موضوع بپردازند و راهکارهای خودشان را در زمینه اجرایی کردن برنامه اقتصاد مقاومتی ارائه کنند .

دکتر عارف با اشاره به اینکه در زمینه پیشرفت علمی نباید تنها به شاخص‌های کمی اکتفا کنیم اظهار کرد: ما در زمینه رشد علمی و در شاخص‌های کمی پیشرفت خوبی داشته‌ایم و حدود یک و نیم درصد از میزان تولید علم مکتوب در جهان را به خود اختصاص داده‌ایم اما نباید صرفا به شاخص‌های کمی توجه کنیم چرا که در شاخص‌های کیفی دیگری چون فضای کسب و کار، شفافیت اقتصادی، رقابت‌پذیری صنعتی و شاخص‌های فناوری وضعیت مناسبی نداریم و باید بکوشیم این اوضاع را اصلاح کنیم. وی با تاکید بر اینکه چشم همه مردم و دولتمردان به دانشگاه‌هاست اظهار کرد: دانشگاه‌ها باید در زمینه بهبود وضعیت اقتصادی، اجتماعی و فرهنگی جامعه پیشتاز باشند.



عارف در بخش دیگری از صحبت‌های خود اظهار کرد: براساس یکی از بندهای سیاست‌های کلی علم و فناوری سهم اقتصاد دانش بنیان یعنی دانشگاه‌ها در تولید ناخالص ملی باید بالای ۵۰ درصد باشد بنابراین دانشگاه‌ها و آموزش عالی نقش بسیار کلیدی و تعیین کننده‌ای در رسیدن به اهداف سند چشم‌انداز که دستیابی به رشد حداکثری است دارند. در رسیدن به افق ۱۴۰۴ که کسب جایگاه اول منطقه است با کمک دانشگاه‌ها، موسسات آموزش عالی و اقتصاد دانش بنیان محقق

خواهـد شـد.
ایـن اسـتاد دانشـگاه تهـران از رویکـرد کمی‌گرایـی در دانشـگاه‌ها انتقـاد کـرد و گفـت: اگرچـه رشـد کمـی در دانشـگاه‌ها بعـد از انقـلاب قابـل تقدیـر بـوده اسـت کـه براسـاس آن مـا توانسـتیم از ۷۵ هـزار دانشـجو بـه ۴ و نیـم میلیـون دانشـجو برسـیم. تحصیـلات تکمیلـی خـود را توسـعه دهیـم و بتوانیـم یـک و نیـم درصـد از تولیـدات علمـی مکتـوب دنیـا را بـه دسـت آوریـم امـا بایـد دیـد کـه ایـن رشـد و پیشـرفت چـه کمکـی بـه زندگـی و توسـعه جامعـه کـرده اسـت. زمانـی توسـعه کمـی مـی توانـد بـه معیشـت مـردم کمـک کنـد کـه تبدیـل بـه ثـروت شـود و ایـن امـکان نیـز تنهـا بـا تغییـر نـگاه دانشـگاه‌ها، حرکـت بـه سـمت کیفـی گرایـی و رفتـن بـه سـمت دانشـگاه هـای نسـل سـوم امـکان پذیـر اسـت.وی بـا تاکیـد بـر اینکـه ایـران بایـد مرجعیـت علمـی جهـان اسـلام را کسـب کنـد گفـت: در حـال حاضـر کشـور مـا در حـوزه فضـای کسـب و کار از بیـن ۱۸۹ کشـور رتبـه ۱۳۰ و در زمینـه شـفافیت رتبـه بـالای ۱۴۰، رقابـت پذیـری صنعتـی رتبـه ۶۷ و شـاخص هـای جهانـی نـوآوری رتبـه ۱۲۰ را در بیـن ۱۸۰ کشـور بـه خـود اختصـاص داده اسـت .
طبـق گـزارش روابـط عمومـی دانشـگاه، دکتـر سـبحان اللهـی ریاسـت محتـرم دانشـگاه خوارزمـی ضمـن بزرگداشـت روز معلـم، تغییـر و داشـتن نگـرش سیسـتمیک را از ملزومـات اصلـی در توسـعه دانشـگاه و جامعـه برشـمرد و گفـت: تـا زمانـی کـه مسـوولان و اسـتادان، برنامه‌هـا و سیاسـت‌های خـود را بـر اسـاس ایـن دو نگـرش تدویـن نکننـد، حرکـت بـه سـمت توسـعه و پیشـرفت محقـق نخواهـد شـد. امـروز یکـی از مهـم تریـن و تعییـن کننده‌تریـن صنایـع دنیـا، صنعـت آمـوزش عالـی اسـت، صنعتـی کـه می‌توانـد در تغییرپذیـری و سرنوشـت کشـورها و تقسـیم بنـدی قـدرت هـای بین‌المللـی موثـر باشد.دانشـگاه خوارزمـی بـه عنـوان نخسـتین موسسـه ی آمـوزش عالـی کشـور نقـش بسـیار تعییـن کننـده ای در ایـن زمینه دارد.وی در ادامـه تغییـر را مهـم تریـن رویکـرد برنامه‌هـا و سیاسـت‌های دانشـگاه خوارزمـی عنـوان کـرد و گفـت: تمامـی برنامه‌هـا و سیاسـت‌های دانشـگاه بـا رویکـرد تغییـر و نیازسـنجی از جامعـه تدویـن شـده اسـت کـه شایسـته سـالاری، توسـعه ی فضـای فیزیکـی، گسـترش روابـط بین‌المللـی دانشـگاه، تدویـن برنامه‌هـای راهبـردی و گسـترش فعالیـت هـای فرهنگـی از جملـه ایـن برنامه‌هاسـت.
دکترسـبحان‌الهی از اقدامـات انجـام شـده در دانشـگاه خوارزمـی گزارشـی ارائـه و اظهـار کـرد: راه‌انـدازی کارگـروه ویـژه ی ارتبـاط بـا صنعـت بـه منظـور تقویـت ارتباطـات بین‌المللـی، تدویـن آیین‌نامه‌هـای تحقیقاتـی، راه‌انـدازی کارگاه کارآفریـن، خیریـن و مستندسـازی، اجرایـی کـردن بسـیاری از تفاهم‌نامه‌هـا، کمیتـه ی مرمـت و مستندسـازی دانشـگاه از جملـه اقداماتـی اسـت کـه در دانشـگاه انجـام شـده و در زمینـه ی فعالیـت هـای علمـی پژوهشـی، نقشـه ی همکاری‌هـای بین‌المللـی دانشـگاه تصویـب شـده اسـت. در ایـن راسـتا شـورای بین‌المللـی راه‌انـدازی شـده بـه طـوری کـه ۱۰ خـرداد را روز بین‌المللـی شـدن دانشـگاه نام‌گـذاری کردیـم کـه همایشـی هـر سـاله در ایـن روز برگـزار می‌شـود.وی گسـترش رشـته‌های بین‌المللـی را مهـم تریـن برنامه‌هـای آموزشـی دانشـگاه خوارزمـی عنـوان کـرد و افـزود: تمامـی رشـته‌های راه‌انـدازی شـده در ایـن دانشـگاه بـر اسـاس نیازسـنجی جامعـه انجـام می‌شـود.در ایـن راسـتا رشـته‌های میـان رشـته‌ای نظیـر علـوم شـناختی و پلاسـمای پزشـکی را راه‌انـدازی خواهیـم کـرد.
دکتـر سـبحان‌الهی از راه‌انـدازی خانـه و فرهنـگ در دانشـگاه خوارزمـی خبـر داد و گفـت: ایـن واحـد فرهنگـی همـان وظیفـه ی انجمـن اولیـا و مربیـان مـدارس را ایفـا می‌کنـد کـه بـرای اولیـن بـار در آمـوزش عالـی کشـور هفتـه ی آینـده راه‌آنـدازی خواهـد شـد.به گفتـه ی رییـس دانشـگاه یکـی دیگـر از برنامه‌هـای فرهنگـی ایـن دانشـگاه راه‌انـدازی اتـاق فکـر در آینـده ی نزدیـک اسـت کـه اسـتادان علاقـه منـد بـه مسـائل فرهنگـی می‌تواننـد دیـدگاه هـای خـود را در ایـن اتـاق بـه اشـتراک بگذارند.
دکتـر سـبحان‌الهی در پایـان، تغییـر و داشـتن نگـرش سیسـتمی را از ملزومـات اصلـی توسـعه ی دانشـگاه و جامعـه برشـمرد و خاطرنشـان کـرد: بهتـر اسـت تمامـی اسـتادان در برنامه‌هـا و سیاسـت هـای خـود تغییـر و نگـرش سیسـتمی را بـه کار بگیرنـد چـرا کـه بـا باورهـای سـنتی نمی‌شـود بـه سـمت توسـعه حرکـت کـرد. همچنیـن بایـد بخشـی‌نگری را کنـار گذاشـت و کل جامعـه و دانشـگاه را بـه عنـوان یـک سیسـتم کلـی نـگاه کـرد.

مراسم بزرگ داشت روز معلم در دانشکده علوم زیستی

مراسـم بزرگداشـت روز معلـم، دوشـنبه سـیزدهم اردیبهشـت سـال ۱۳۹۵ بـا حضـور اسـاتید دانشـکده علـوم زیسـتی و جمـع کثیـری از دانشـجویان در سـالن شـماره ۵ دانشـکده علـوم برگـزار شـد. در ابتـدای مراسـم پـس از تـلاوت ایاتـی چنـد از قـرآن کریـم، دکتـر شـهربانو عریـان رئیـس دانشـکده بـه بیـان سـخنانی ارزنـده پرداختنـد. ایشـان ضمـن گرامیداشـت ایـن

روز بـزرگ از دانشـجویان خواسـتند کـه دانشـگاه را خانـه دوم خـود بداننـد و همپـا بـا اسـاتید در اعتـلای هرچـه بیشـتر دانشـکده و دانشـگاه تـلاش کننـد. سـپس دکتـر محمـد نبیونـی دانشـیار گـروه سـلولی و مولکولـی ایـن دانشـکده، ضمـن بزرگداشـت جایـگاه رفیـع معلـم و عـرض تسـلیت بـه مناسـب درگذشـت دکتـر مـه لقـا قربانلـی از حضـار دعـوت کردنـد بـه قرائـت فاتحـه بپردازنـد. ایشـان خواسـتار همـکاری و تعامـل بیشـتر میـان اسـاتید و دانشـجویان شـدند و عنـوان کردنـد کـه همدلـی و همـکاری اسـاتید بـا دانشـجویان یکـی از راه هـای مرتفـع نمـودن موانـع و مشـکلات موجـود اسـتدر ادامـه مراسـم نماینـده ی دانشـجویان بـر روی صحنـه رفـت و پـس از بیـان سـخنانی دربـاره‌ی جایـگاه رفیـع معلـم از دو نفـر از دانشـجویان درخواسـت نمـود تـا بـه نمایندگـی از همـه‌ی دانشـجویان، شـاخه گلـی و تقدیرنامـه ای را بـه اساتیدشـان اهـدا نماینـد. در ادامـه مراسـم از اسـتاد مشـاور و اعضـای فعـال انجمـن علمـی دانشـجویی زیسـت شناسـی علـوم گیاهـی دانشـگاه خوارزمـی کـه مقـام آوران هشـتمین جشـنواره‌ی ملـی حرکـت در حـوزه (ترویجـی) بودند،.فعـالان نشـریات دانشـجویی رویـش خوارزمـی و ATP بـا اهـدای لـوح تقدیـر تجلیـل بـه عمـل آمـد کـه از ایـن میـان میتـوان بـه تقدیـر از دکتـر پریسـا جنوبـی، اسـتاد مشـاور انجمـن علمـی دانشـجویی زیسـت شناسـی علـوم گیاهـی، دکتـر محمـد نبیونـی و خانـم لطیفـه کریـم زاده کـه بـه ترتیـب موفـق بـه کسـب عناویـن مدیرمسـئول و سـردبیر شایسـته تقدیـر شـدند و همچنیـن خانـم هـا زهـره قمبـری و رویـا رحمانـی دارنـده مقـام سـوم مقـالات علمـی تخصصـی در نهمیـن جشـنواره مطبوعـات دانشـجویی کشـور اشـاره کـرد.









مراسم بزرگداشت مرحوم دکتر مه لقا قربانلی

البرز منتظمی (دانشجوی کارشناسی علوم سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی)
آدرس مکاتبات: alborzjordan@gmail.com
محمد رضا سیدعلی (مسئول امور عمومی دانشکده علوم زیستی)
آدرس مکاتبات: re812za@yahoo.com

یادنامه: مه لقا قربانلی در سال ۱۳۱۴ در گرگان متولد شد. در سال ۱۳۳۳ دیپلم گرفت و پس از قبولی در کنکور دانشگاه در رشته زیست شناسی مشغول به تحصیل شد. همزمان با موفقیت در دانشگاه تقاضای استخدام در آموزش و پرورش را داد و بطور پیمانی در دبستان مصباح مرجانی مشغول به کار شد.در سال ۱۳۳۶ موفق به اخذ درجه لیسانس از دانشگاه تهران شد و در سال ۱۳۴۰ برای ادامه تحصیل در رشته فیزیولوژی به پاریس عزیمت کرد.

در انستیتو پاستور پاریس ودانشگاه سوربون پاریس موفق به اخذ درجه فوق لیسانس شد.از جمله اساتید ایشان می توان به پروفسور شوآر اشاره کرد که اورا پدر فیزیولوژِی گیاهی مینامیدند.ایشان پایان نامه دکترا را در زمینه کشت بافت و ارگانوژنز با درجه عالی گذراند و به ایران بازگشت.



همسر دکتر قربانلی آقای دکتر احمد معتمد استاد رسوب شناسی دانشگاه تهران و استاد دانشکده علوم وفنون دریایی واحد تهران شمال می باشد.

دکتر قربانلی پس ازبازگشت،به مدت یک سال دیگر در دبیرستانهای تهران به تدریس مشغول شد و سپس در سال ۱۳۴۴ به سمت استاد یاری، در سال ۱۳۴۸ به سمت دانشیاری و در سال ۱۳۵۲ به سمت استادی نایل شد. مدت اشتغال وی در دانشگاه تربیت معلم ۳۵ سال بود که در این مدت به صورت مدعو در دانشگاه شهید بهشتی، دانشگاه اراک، دانشگاه الزهرا، تربیت مدرس و پیام نور به تعلیم و تربیت دانشجو پرداخت. در طول مدت خدمت طی فرصت مطا لعاتی در کشور بلژیک و شهر لییژ بود در این فرصت یک ساله علاوه بر شرکت در کلاسهای درس فیزیولوژی گیاهی، سیستماتیک وآکولوژی موفق به اخذ ۳ دیپلم اکولوژی گیاهی ،جغرافیای گیاهی و خاک شناسی شد.



استاد قربانلی در اسفند ماه ۱۳۷۹ در سن ۶۵ سالگی با رتبه ۲۵ استادی باز نشسته شد و این کرسی را تا رتبه ۳۵ استادی ارتقا بخشید .به علت علاقه ای که به کار تدریس وپژوهش داشت پس از باز نشستگی، در دانشگاه آزاد واحد گرگان به کارهای علمی خود ادامه داد.

از جمله فعالیت های اجرایی این استاد گرانقدر میتوان به راه اندازی آزمایشگاه فیزیولوژی گیاهی، مدیریت گروه زیست شناسی به مدت ۱۳ سال، دایر نمودن دوره های کار شناسی ارشد و دکترا و انتقال آزمایشگاه ها به حصارک، چندین دوره دبیر کمیته ارتقا، عضو هیئت ممیزه وزارت علوم، مسئول کمیته پژوهش وزارت علوم وفناوری، عضویت در انجمن فیزیولوژی گیاهی امریکا، انجمن فیتوسوسیولوژی فرانسه وانجمن گیاهشناسان فرانسه انجمن زیست شناسی ایران، انجمن گیاهان دارویی و انجمن کشت بافت اشاره کرد. وی استاد نمونه کشوری درسال ۱۳۷۰، پژوهشگر نمونه دانشگاه خوارزمی درسال ۱۳۸۰ و پژوهشگر نمونه دانشگاه آزاد واحد گرگان بوده اند.

راهنمای پایان نامه ۲۵۰ نفر دانشجو ی کار شناسی ارشد و ۹دانشجوی دکترا، چاپ مجموعاً ۲۱۰ مقاله در مجلات معتبر داخلی و خارجی، سردبیر مجله انگلیسی فیزیولوژی گیاهی ایران، سر دبیر مجله اکوفیزیولوژی گیاهی، هیئت تحریریه مجله گیاه و زیست بوم، عضو هیئت تحریریه مجله اکوفیتوشیمی، عضو هیئت تحریریه مجله بذر، و عضو قطب علمی گروه باغبانی دانشکده کشاورزی گرگان، تالیف وترجمه ۲۱ کتاب با عناوین فیزیولوژی تغذیه ومتابولیسم، فیزیولوژی رشد ونمو، گیاه شناسی عمومی، تغذیه معدنی مشترک، آزمایشگاه فیزیولوژی ۱ و ۲، متابولیسم گیاهی در سه جلد، جذب وانتقال در گیاهان، متابولیسم پیشرفته گیاهی و اکو فیزیولوژی گیاهی در دوجلد، نگرشی بر فلور و پوشش گیاهی بیابانهای ایران، جغرافیای گیاهی، مقدمه ای بر بیولوژی گیاهی و بیولوژی گیاهی از جمله فعالیت های علمی این استاد دانشگاه خوارزمی می باشد.

استاد مه لقا قربانلی در طلیعه ی روز معلم ۱۳۹۵ به دلیل بیماری در ۸۱ سالگی به رحمت ایزدی پیوست. از این رو مراسم بزرگداشتی به همراه قرائت فاتحه به روح بزرگ ایشان در مسجد دانشگاه خوارزمی با حضور ریاست دانشگاه، جناب آقای دکتر سبحان الهی و معاونین دانشگاه و نیز ریاست دانشکده علوم زیستی سرکارخانم دکتر عریان و معاونین ایشان و دانشجویان گرایش های مختلف زیست شناسی برگزار شد و از مقام این استاد فرزانه تجلیل گردید. دانشکده علوم زیستی این مصیبت وارده را به خانواده محترمشان و جامعه دانشگاهی به ویژه به اساتید و دانشجویان دانشگاه خوارزمی تسلیت عرض نموده و برایشان از درگاه خداوند متعال مغفرت و برای بازماندگان صبر و اجر آرزومند است. نام و یاد او گرامی باد و روحش شاد.



راهنمای نویسندگان

•زمینه فعالیت

مجموعه ی علوم گیاهی، علوم جانوری، علوم سلولی مولکولی، میکروبیولوژی، محیط زیست و علوم میان رشته ای مرتبط با علوم زیستی (بیوانفورماتیک و...)

انواع حیوانات آزمایشگاهی (موش، رت، میمون، خرگوش، خوکچه، مگس سرکه، کرم ها، سگ، ماهی ها، خرچنگ ها و ...).

تاریخچه و روش کار دستگاه های آزمایشگاهی (هود لمینار، اتوکلاو، انکوباتور و...).

معرفی تکنیک ها و پروتوکل های پرکاربرد در علوم زیستی (الایزا، وسترن بلاتینگ، کلونینگ و...)

رعایت نکات ذیل توسط نویسندگان محترم ضروری است:

•صفحه اول مقاله شامل نام و نام خانوادگی، شماره تماس، پست الکترونیکی، مقطع تحصیلی، درج وضعیت دانشجو یا دانش آموخته، رشته تحصیلی و دانشگاه تحصیل نویسنده می باشد.

•زبان مقاله فارسی بوده و باید روان و فاقد غلط های دستوری و املایی باشد و از آوردن اصطلاحات خارجی که معادل های دقیق و پذیرفته شده در زبان فارسی دارند، خودداری گردد.

•به منظور تایپ واژگان فارسی از " بی نازنین ۱۲" و برای واژگان انگلیسی از Times New Roman ۱۰ استفاده شود.

•واژگان چکیده/ واژگان کلیدی/ منابع/ و عناوین اصلی مقاله بصورت بولد نوشته شوند.

•متن چکیده و متن واژگان کلیدی بولد نباشد.

•مقاله در کاغذ A۴ تنظیم گردد. حاشیه صفحات از بالا، پایین، چپ و راست یک و نیم سانتی متر و فاصله خطوط از همدیگر یک سانتی متر باشد.

اصول نقطه گذاری

•نقطه پایان جملات بلافاصله پس از آخرین کلمه درج گردد.

مثال مورد صحیح: آزمایشگاه تحقیقاتی و مرکز تکثیر، نگهداری و پرورش حیوانات آزمایشگاهی در سال ۱۳۸۶ تاسیس گردید.

مثال مورد غیرصحیح: آزمایشگاه تحقیقاتی و مرکز تکثیر، نگهداری و پرورش حیوانات آزمایشگاهی در سال ۱۳۸۶ تاسیس گردید .

•کاما در جملات بلافاصله پس از کلمه ی قبل و با یک فاصله از کلمه ی بعد درج گردد.

مثال مورد صحیح: آزمایشگاه تحقیقاتی و مرکز تکثیر، نگهداری و پرورش حیوانات آزمایشگاهی در سال ۱۳۸۶ تاسیس گردید.

مثال مورد غیرصحیح: آزمایشگاه تحقیقاتی و مرکز تکثیر ،نگهداری و پرورش حیوانات آزمایشگاهی در سال ۱۳۸۶ تاسیس گردید.

•واژگان فارسی طبق اصول ادبیات فارسی ذکر شوند.

مثال موارد صحیح: سلول ها، آنها، آزمایشگاه، می باشد، سندرم.

مثال موارد غیرصحیح: سلولها، آن ها، ازمایشگاه، میباشد، سندروم.

•واژگان انگلیسی به فرم صحیح و دقیق درج شوند.

مثال موارد صحیح:

in-vivo, Structure-Based Drug Design

مثال موارد غیرصحیح:

In vivo , structure-based drug design

تصاویر

•از واژه ی تصویر به جای شکل استفاده شود.

•واژه ی تصویر درون پرانتز قرار گیرد.

•پرانتز اول با یک فاصله از متن جدا شود و پرانتز دوم بلافاصله پس از شماره تصویر بسته گردد.

مثال مورد صحیح: مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی در سال ۱۳۸۶ تاسیس گردید (تصویر ۱).

مثال مورد غیرصحیح: مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی در سال ۱۳۸۶ تاسیس گردید(تصویر ۱) .

•هنگام استفاده از مخفف واژگان دقت شود در اولین بار حتما تمام واژگان مخفف شده درج گردد.

مثال مورد صحیح: آزمایشگاه تحقیقاتی و مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی Research Laboratory and Animal Center (RLAC) در سال ۱۳۸۶ تاسیس گردید (تصویر ۱).

مثال مورد غیرصحیح: آزمایشگاه تحقیقاتی و مرکز تکثیر

و پرورش حیوانات آزمایشـــگاهی (RLAC) در ســـال ۱۳۸۶ تاسیس گردید (تصویر ۱).

•تصاویر باید دارای کیفیت و وضوح بالا و ترجیحا شـــماتیک، دارای زیر نویس و گویا باشـــند. زیرنویس تصاویر از دو بخش تشـــکیل می شود: عنوان تصویر که شامل حداکثر ده کاراکتر است و توضیح تصویر که حدود دو الی سه سطر متن تفصیلی، گویا، شفاف و قابل فهم از تصویر است.

مثال مورد صحیح: تصویـــر (۱): نمایی از بخش های مختلف سیستم مایعات در دستگاه فلوسایتومتری. سلول ها در مایعی که مایع حاوی نمونه نامیده می شـــود با فشـــار از میان مایع دیگری که مایع غلافی یا پیرامونی نامیده می شـــودعبور می کند. با تنظیم کردن فشـــار مایع نمونه با قطری به اندازه یک سلول جریان خواهد یافت.

مثال مورد غیرصحیح: تصویر۱) :شکل فوق نمایی از سیستم مایعات را نشان می دهد.

منابع

•منابع در متن به ترتیب استفاده شماره گذاری شده و شماره منابع در کروشه آورده شود. در پایان متن نیز منابع به همان ترتیبی که در متن درج شـــده، بر اساس **APA** و طبق اصول زیر تایپ گردد:

مثـــال مورد صحیح: آزمایشـــگاه تحقیقاتـــی و مرکز تکثیر و پـــرورش حیوانات آزمایشـــگاهی (RLAC) در ســـال ۱۳۸۶ تاسیس گردید (تصویر ۱) [۵].

مثال مـــورد غیرصحیح: آزمایشـــگاه تحقیقاتی و مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشـــگاهی (RLAC) در ســـال ۱۳۸۶ تاسیس گردید (تصویر ۱).[۵]

•همه ی منابع ائم از فارســـی و انگلیسی به صورت انگلیسی تایـــپ گردند. دقت شـــود اصول نقطه گذاری کنـــار پرانتز و کروشه کاملا رعایت گردد. برای نگارش منابع فارسی به زبان انگلیسی، باید از ترجمه انگلیســـی که برای عنوان مقاله، نام مجله یا کتاب، ... در قســـمت های پشت جلد کتاب یا مقاله و یا در خلاصه انگلیسی مقاله وجود دارد، استفاده شود.

•منبع مقاله:

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. (2002) .Regulation of nterstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. Brain Res; 935(1): 40-46.

•منبع کتاب:

Greenwood, D., Slack, R. C., Barer, M. R., & Irving, W. L. (2012). Medical Microbiology: A Guide to Microbial Infections: Pathogenesis, Immunity, Laboratory Diagnosis and Control. Elsevier Health Sciences.

•منبع پایان نامه:

Eftekhari P. (2004) .Comparison of Fragment Removal and Coculture with vero cell Monolaers on Developmentm of Human Fragmented Embryos [Dissertation or Thesis]. Tehran. Tarbiyat Modarres University.

کیفیت مقالات

•مقالات دارای کیفیت علمی بالا و اســـتخراج یافته از مقالات معتبـــر داخلی و خارجی بـــوده و محتوای علمی آن در کامل ترین حد مقالات مروری نوشـــته شود. دسته بندی مقالات از نظر رویش خوارزمی به قرار زیر می باشد:

مقالات گروه ضعیف: مقالات بصورت بســـیار سطحی نوشته شده و از منابع غیر معتبر و سایت هایی با سطح علمی پایین استفاده شده است.

مقالات گروه متوســـط: مقالات ادغامی از منابع معتبر و غیر معتبر و با ســـطح علمـــی پایین هســـتند و مطالب بصورت تخصصی مطرح و تشریح نشده اند.

مقالات گـــروه عالی: مقالات مجموعه مدونی از مقالات معتبر داخلـــی و خارجی با پایه ی علمی قوی بوده و تدوین و جمع بندی مطالب بصورت ماهرانه ای صورت گرفته اســـت. در این مقالات استفاده از تصاویر گویا در جهت شفاف نمودن مفهوم مقاله نقش بسزایی دارند.

مجله علمـــی تخصصی رویش خوارزمـــی منحصرا از مقالات گروه عالی استقبال می کند. علاوه بر این نویسندگان مقالات متوســـط می توانند با همکاری ویراستاران علمی مجله مقاله خود را به ســـطح عالی ارتقا داده و در رویش خوارزمی چاپ نمایند.

•حجم کل مقاله به همراه منابع و عکس ها محدودیتی ندارد. لازم به ذکر اســـت که هیأت تحریریه در پذیرش، رد یا انجام اصلاحات (با هماهنگی و تأیید مولف) و ویرایش مقالات آزاد است.



درگذشت استاد گرانقدر، سرکارخانم دکتر مه لقا قربانلی را به خانواده ایشان و جامعه دانشگاهی تسلیت عرض می کنیم.



بیوفتوگراف:
سعیده خوشنود





مجموعه کارگاه های آموزشی دانشکده علوم زیستی (کرج)





فصلنامه علمی تخصصی
انجمن های علمی دانشکده علوم زیستی
سال سوم، شماره نهم، بهار ۱۳۹۵

فصلنامه علمی تخصصی
انجمن های علمی دانشکده علوم زیستی
سال سوم، شماره نهم، بهار ۱۳۹۵

شرکت تجهیز گستر امید ایرانیان

با مسئولیت محدود (شماره ثبت ۲۹۵۷۵۴)

تجهیزات و دستگاههای الکترونیک مخصوص آزمایشگاههای فیزیولوژی، فارماکولوژی، ژنتیک و ..

طراحی و ساخت انواع تجهیزات استنل استیل صنایع دارویی و بیمارستانی

- طراحی و ساخت انواع قفس حیوانات کوچک (موش- همستر - خوکچه هندی و ...)
- طراحی و ساخت انواع قفس حیوانات تحقیقاتی (سگ- گربه - میمون - خرگوش - طیور) و اجرای پم بندی برای طیور
- طراحی و ساخت انواع میز های جراحی برای دام های بزرگ و کوچک به صورت هیدرولیک
- طراحی و ساخت باکس سم چین دام بزرگ



tajhizgostar_oir@yahoo.com

آدرس: تهران، خیابان آزادی، روبروی وزارت کار، ساختمان شماره ٤٤٢ (پلاک ۳۰۸)، طبقه چهارم، واحد ۲۸

تلفن: ۰۲۱۶۶۳۵۱۹۰۰ فکس: ۰۲۱۶۶۳۵۱۹۰۱ همراه: ۰۹۱۲۱۸۳۵۲۰۱















فصلنامه علمی تخصصی
انجمن های علمی دانشکده علوم زیستی
سال سوم، شماره نهم، بهار ۱۳۹۵

طرح تحقیقاتی شناسایی جوندگان مناطق حفاظت شده استان یزد.
کارفرما سازمان حفاظت محیط زیست یزد.
مجری جمشید درویش گروه پژوهشی جونده شناسی دانشگاه فردوسی مشهد.
عکس: روح الله سپاه سروی

موش دوپای پنج انگشتی کوچک
Allactaga elater



موش دوپای بلانفورد
Jaculus blanphordi

فصلنامه علمی تخصصی
انجمن های علمی دانشکده علوم زیستی
سال سوم، شماره نهم، بهار ۱۳۹۵