

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دعای مطالعه

اَللّٰهُمَّ اَخْرِجْنِيْ مِنْ ظُلُمَاتِ الْوَهْمِ وَاكْرِمْنِيْ بِنُوْرِ الْفَهْمِ
اَللّٰهُمَّ افْتَحْ عَلَيْنَا اَبْوَابَ رَحْمَتِكَ وَاَنْشُرْ عَلَيْنَا خَزَائِنَ عُلُوْمِكَ
بِرَحْمَتِكَ يَا اَرْحَمَ الرَّاحِمِيْنَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی های فکر و گرامی بدار به نور فهم
پروردگارا، بکشای بر ما در های رحمت را و بگستران کنج های دانشت را به امید رحمت

تو ای مهربان ترین مهربانان

نقش فاکتورهای نسخه‌برداری
در
هماتوپوئیز و بدخیمی‌های خونی

مؤلفین:

دکتر فرهاد ذاکر

استاد هماتولوژی دانشکده پیراپزشکی و مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی

دانشگاه علوم پزشکی ایران

سوده نامجو

دانشجوی دکتری تخصصی هماتولوژی و بانک خون دانشگاه علوم پزشکی ایران

صمد غنی‌زاده وصالی

کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران

سرشناسنامه	ذاکر، فرهاد، ۱۳۳۹ -
عنوان و نام پدیدآور	نقش فاکتورهای نسخه برداری در هماتوپوئیز و بدخیمی های خونی / مولفین فرهاد ذاکر، سوده نامجو، صمد غنی زاده و صالی
مشخصات نشر	تهران: گروه تالیفی دکتر خلیلی، ۱۳۹۵.
مشخصات ظاهری	۹۳ص: مصور، جدول، نمودار.
شابک	978-600-422-086-6
وضعیت فهرست نویسی	فیفا
موضوع	یاخته های بنیادی خون ساز
موضوع	Hematopoietic stem cells
موضوع	عامل های رونویسی
موضوع	Transcription factors
موضوع	خون سازی
موضوع	Hematopoiesis
موضوع	لوسمی
موضوع	Leukemia
شناسه افزوده	نامجو، سوده، ۱۳۵۹ -
شناسه افزوده	غنی زاده و صالی، صمد، ۱۳۶۵ -
رده بندی کنگره	QH۵۸۸ / ۲۳۵۲ ۱۳۹۵
رده بندی دیویی	۶۱۵/۸۹۵
شماره کتابشناسی ملی	۴۲۹۶۹۹۴

نام کتاب: نقش فاکتورهای نسخه برداری در هماتوپوئیز و بدخیمی های خونی

مؤلفین: دکتر فرهاد ذاکر - سوده نامجو - صمد غنی زاده و صالی

ناشر: گروه تالیفی دکتر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول . ۱۳۹۵

شمارگان: ۱۰۰۰

چاپ: کیمیای قلم - صحافی: فردوس

مدیر تولید: اقبال شرقی

ناظر فنی چاپ: فرهاد فراهانی

مدیر فنی و هنری: مریم آرده

طراحی و صفحه آرایی: سمانه توکلیان

طراحی جلد: محسن نامجو

بهاء: ۱۳۰۰۰ تومان

Website: www.DKG.ir

Telegram: [drkhililgroup](https://t.me/drkhililgroup)

آموزشگاه دکتر خلیلی (دفتر مرکزی): ۰۲۱-۶۶۵۶۸۶۲۱

فروشگاه: تهران - خیابان انقلاب - روی بروی درب اصلی دانشگاه تهران - پاساژ فروزنده - طبقه همکف - پلاک ۳۳۱

تلفن: ۰۲۱ - ۶۶۴۸۹۳۷۵ - ۰۲۱ - ۶۶۴۸۹۳۴۹

مرکز پخش: ضلع جنوب غربی میدان انقلاب - جنب سینما پارس - مجتمع تجاری پارس - طبقه اول

مرکز فروش: ۰۲۱ - ۶۶۵۶۹۲۱۶

مدیر فروش: ۵۵۰۸۵۸۹ - ۰۹۱۲

طلیحه سخن مؤلف؛

با سپاس بیکران از پروردگار دانا که فرصت نگارش و تألیف کتابی در زمینه نقش فاکتورهای نسخه‌برداری در هماتوپوئیزیس و لوسمی‌ها را فراهم آورد.

در سال‌های اخیر نقش این پروتئین‌های حیاتی در تکامل سلولی از مراحل آغازین لقاح و سلول‌های مادری (Stem Cell) تا تشکیل بافت‌ها و اندام‌های مختلف بدن به اثبات رسیده است و در پیچه نوینی را از مفهوم تمایز و تکامل گشوده است که حیرت‌انگیز می‌باشد. نقص در ساختار و عملکرد ژن‌های مرتبط با این فاکتورها در بیماری‌های مختلفی از جمله بیماری‌های خونی و به‌ویژه لوسمی‌ها می‌تواند اطلاعات بسیار کامل‌تر و جدیدتری را در اختیار دانشمندان و پژوهشگران قرار دهد و در شناخت بیولوژی و ژنتیک بیماری‌های خونی تصویر روشنی را ارائه نماید.

کتاب حاضر چکیده‌ای مختصر و گویا مشتمل بر ۳ فصل؛ خون‌سازی طبیعی و لوکموژنز، ساختار و عملکرد فاکتورهای نسخه‌برداری، و فاکتورهای نسخه‌برداری موثر در لوسمی‌های حاد می‌باشد که مباحث و عناوین رایج و مهم را به اجمال بیان نموده است.

سعی شده است که نگارش کتاب با بیانی ساده و روان در اختیار دانش‌پژوهان و علاقه‌مندان قرار گیرد تا به راحتی مورد استفاده دانشجویان پزشکی، پیراپزشکی به‌خصوص علوم آزمایشگاهی، و دانشجویان تحصیلات تکمیلی و متخصصین هماتولوژی-اونکولوژی و رشته‌های مرتبط قرار گیرد.

مطمئناً کتاب حاضر که تألیفی و براساس رفرانس‌های مختلف تهیه شده است، خالی از ابهام و اشکال نمی‌باشد. امیدواریم که منت‌نهاد تا از نظرات و پیشنهادات سازنده شما خوانندگان محقق بهره‌مند گردیم تا انشاءالله در چاپ‌های بعدی تصحیح و تکمیل شوند.

زندگی صحنه یکتای هنرمندی ماست

هرکسی نغمه خود خواند و از صحنه رود

صحنه پیوسته بجاست

خرم آن نغمه که مردم بسپارند به یاد

دکتر فرهاد ذاکر

استاد هماتولوژی (Ph.D.) دانشکده

پیراپزشکی

و مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی

دانشگاه علوم پزشکی ایران

هدف از این نوشتار خلاصه‌سازی اطلاعات اخیر مرتبط با تنظیم بیان ژن‌های اختصاصی رده‌های سلولی میلوئیدی و لنفوئیدی و فاکتورهای رونویسی مسئول این فرآیند به منظور درک بهتر تکامل طبیعی و لوسمی‌های مربوط به این دو رده می‌باشد. تأکید بر روی نقش شناخته شده و یا بالقوه این فاکتورها در بروز لوسمی خواهد بود؛ و در واقع بر چگونگی اثر تغییرات فاکتورهای نسخه‌برداری (تغییرات در بیان و ساختار) بر چرخه سلولی و توقف تمایز متمرکز خواهد شد. علاوه بر آن، با مروری بر مشخصات سلول بنیادی خون‌ساز طبیعی در کنار سلول بنیادی لوسمیک سعی می‌شود زمینه نوعی قیاس منطقی بین پروسه خون‌سازی نرمال با فرآیند لوسمی ایجاد گردد. این کتاب سعی دارد نشان دهد که چگونه یافته‌های اخیر مولکولی می‌توانند به تشریح تکامل نرمال و لوسمیک کمک نمایند، و بخش عمده مطالب آن به فاکتورهای نسخه‌برداری و وقایع اولیه در طی تکامل سلول‌های خون‌ساز پرداخته و در این بین اشاره کوتاهی نیز به فاکتورهای رونویسی مهم در فعال‌سازی سلول‌های بالغ خواهد داشت.

برخی از ایده‌های اصلی که در این کتاب به آن‌ها پرداخته خواهد شد به شرح زیر می‌باشند: (۱) چگونه بیان برخی از ژن‌ها محدود به سلول‌های میلوئیدی یا لنفوئیدی گشته است؟ (۲) چگونه بیان موقت ژن‌ها در طی تکامل کنترل می‌شود؟ (۳) براساس مطالعاتی که بر پایه ناک اوت کردن و/ یا غیرفعال کردن ژن‌ها هستند کدام یک از فاکتورهای نسخه‌برداری برای تکامل رده‌های خون‌ساز ضروری هستند و کدام یک اثر افزونگی^۱ دارند؟ (۴) اگر فاکتورهای نسخه‌برداری خاصی در سلول‌های میلوئیدی و لنفوئیدی بیان می‌شوند، کدام فرآیند باعث بیان اختصاصی ژن‌های هدف در سلول‌های میلوئیدی یا لنفوئیدی می‌شود؟ (۵) اصلی‌ترین اثر فاکتورهای نسخه‌برداری در فرآیند لوسمی چیست؟

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

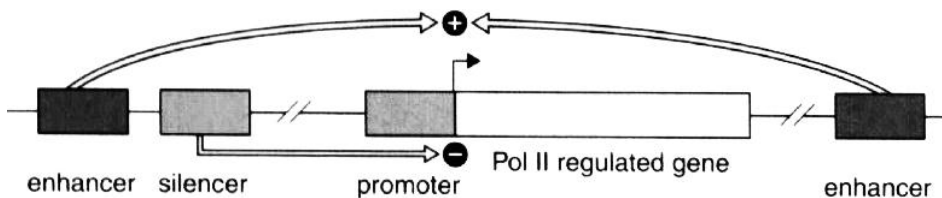
۹.....	فصل اول: خون سازی طبیعی و لوکموئیز
۹.....	مقدمه
۱۰.....	سلول های بنیادی و هماتوپوئز طبیعی
۱۴.....	سلول بنیادی کانسر یک (لوسمیک) و لوکموئیز
۱۶.....	لوسمی های حاد
۱۶.....	اتیولوژی و پاتوژنز
۱۶.....	- فاکتورهای محیطی
۱۷.....	- بیماری های مستعد کننده
۱۷.....	- پاتوژنز مولکولی
۱۹.....	- بی نظمی در مسیرهای پیام رسانی
۱۹.....	نحوه توارث
۱۹.....	اپیدمیولوژی
۲۰.....	طبقه بندی
۲۲.....	علائم و نشانه های بالینی
۲۲.....	روش های تشخیصی
۲۷.....	فصل دوم: ساختمان، عملکرد و نحوه مطالعه فاکتورهای نسخه برداری
۲۷.....	مقدمه
۳۰.....	کلیاتی پیرامون نحوه عملکرد پروموتورهای میلوئیدی
۳۴.....	خانواده های فاکتورهای نسخه برداری
۳۶.....	خانواده bHLH
۳۷.....	خانواده Leucine Zipper
۳۷.....	خانواده Ets
۳۸.....	خانواده Hox
۳۸.....	خانواده Zinc Finger
۳۹.....	نحوه عملکرد فاکتورهای نسخه برداری در هدایت تمایز
۴۱.....	روش های شناسایی و مطالعه فاکتورهای نسخه برداری
۴۱.....	مطالعات ترانس ژنیک

فصل سوم: فاکتورهای نسخه‌برداری موثر در خون‌سازی طبیعی و یا لوسمی‌ها.....	۴۴
مقدمه.....	۴۴
Notch1 (TAN1).....	۴۵
(ALL1, HRX or Htrx1) MLL.....	۴۷
(TAL1, TCL5) SCL.....	۴۸
CBF و خانواده (CBFA2, RUNX1) AML1.....	۴۹
CBFβ.....	۵۳
(RBTN2) LMO2.....	۵۴
PML.....	۵۵
RARA.....	۵۵
PML- RARA.....	۵۶
E2A.....	۵۸
(Etv6) TEL.....	۵۹
(KAT6a3) MOZ.....	۵۹
C/EBP.....	۶۰
PU.1.....	۶۴
GATA-1.....	۶۹
Bmi1.....	۷۰
PLAF.....	۷۰
MZF-1.....	۷۳
(NFGI-A) Egr-1.....	۷۵
WT-1.....	۷۵
C- myb.....	۷۶
C- myc.....	۷۷
Yin- Yang1.....	۷۸
HIF-1.....	۷۸
STAT.....	۷۹
SOX.....	۸۰
NF-κB و پروتئین‌های rel.....	۸۲
P53.....	۸۲
c- Jun.....	۸۳
Ets سایر فاکتورهای.....	۸۳
سایر فاکتورهای متصل شونده به جایگاه‌های CCAAT.....	۸۴
سایر پروتئین‌های HOMEBOX.....	۸۴
BKLF.....	۸۶
EKLF.....	۸۶
ایکاروس.....	۸۶
E2A, EBF, Pax5.....	۸۷
کاربرد پروموتورهای میلوئیدی در ژن درمانی.....	۸۷
منابع.....	۸۸
واژه‌یاب.....	۹۱

ساختمان، عملکرد و نحوه مطالعه فاکتورهای نسخه‌برداری

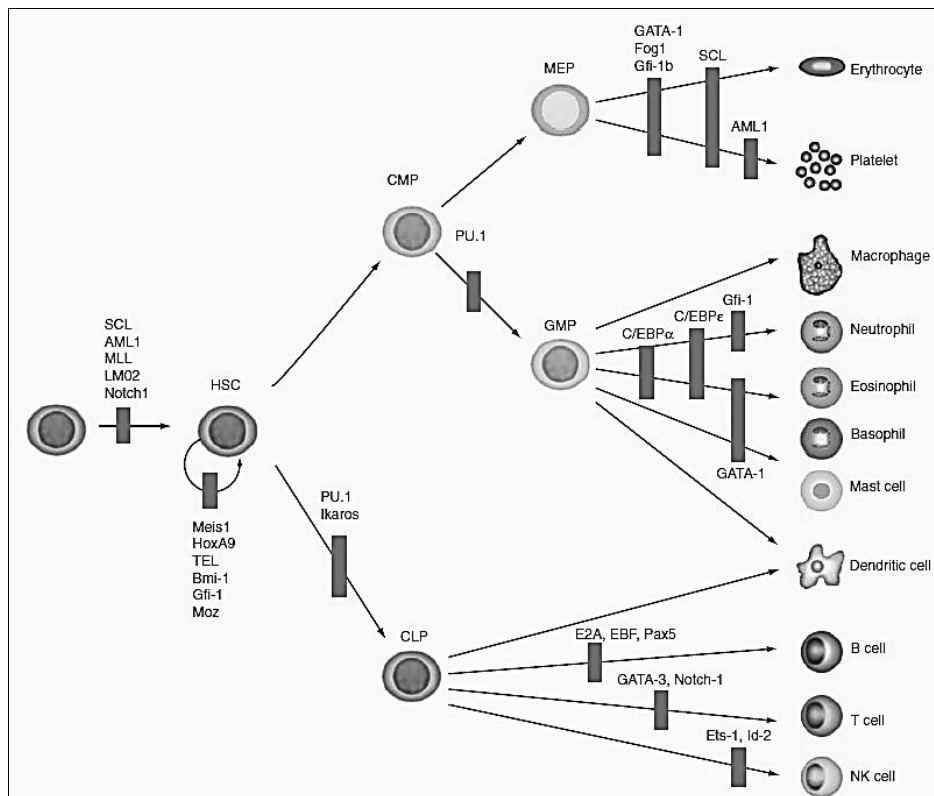
مقدمه

فنون‌تپ و عملکرد هر سلول حاصل بیان مجموعه‌ای از ژن‌ها در آن سلول می‌باشد. زمانی‌که سلول‌های خونی در طی هماتوپوئز بالغ می‌شوند، بیان ژن‌های آن‌ها به‌وضوح تغییر می‌یابد. در نتیجه، تنظیم نحوه بیان ژن‌ها برای هماتوپوئز ضروری است و هم‌چنین اهمیت زیادی در بقا سلول‌ها دارد. بیش‌تر بیماری‌های هماتوپتیک، هم آپلازی و هم بدخیمی، زمانی رخ می‌دهند که این بیان ژنی به‌طور برگشت‌ناپذیر و همیشگی تغییر یابد. بیش‌ترین بخش بیان ژن به‌وسیله فاکتورهای رونویسی تنظیم می‌شود، پس تمامیت ساختاری و صحت عملکرد آن‌ها برای خون‌سازی طبیعی الزامی است. فاکتورهای نسخه‌برداری، پروتئین‌های اتصال به DNA می‌باشند که با نواحی تنظیمی در ژن‌های هدف خود واکنش می‌دهند تا نسخه‌برداری از ژن را فعال یا سرکوب سازند. این نواحی تنظیمی ممکن است بلافاصله در نزدیکی جایگاه آغاز رونویسی (آغاز‌کننده)^۱ قرار داشته باشند یا با فاصله چندین کیلوبازی در فرادست یا فرودست ژن واقع شده باشند (افزاینده^۲ یا خاموش‌کننده^۳) (تصویر ۱-۲).



تصویر ۱-۲. موقعیت توالی‌های پروموتور، افزایشنده و خاموش‌کننده.

1. Promoter
2. Enhancer
3. Silencer



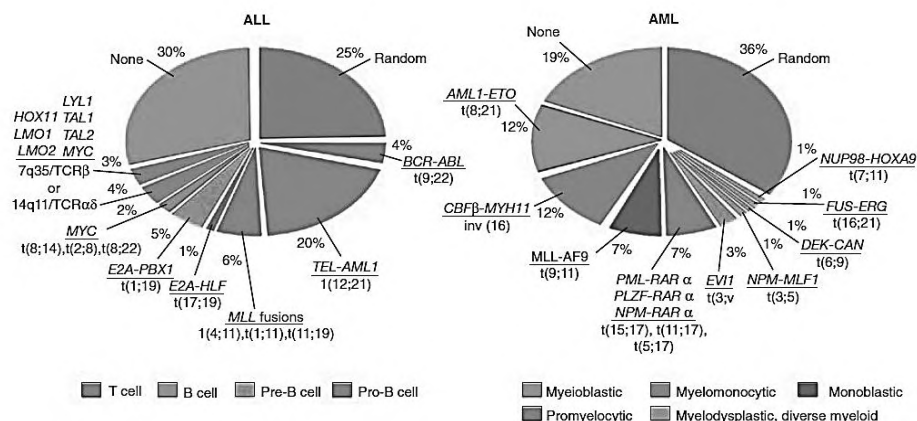
تصویر ۲-۲. نقش فاکتورهای نسخه‌برداری خون‌ساز در هماتوپوئز نرمال.

امروزه تصور بر این است که تعیین رده‌های خون‌ساز توسط عوامل بیرونی^۱ (از قبیل فاکتورهای رشد، استروما، و...)، عوامل درونی^۲، و یا توسط هر دو انجام می‌گیرد. فارغ از این که کدام عامل بیش‌ترین تاثیر را دارد، فاکتورهای نسخه‌برداری مسیر مشترک و نهایی هدایت‌کننده تمایز و تعهد رده‌ای می‌باشند که اغلب سبب القای بیان گیرنده فاکتورهای رشد می‌شوند. فعالیت فاکتورهای نسخه‌برداری اغلب در لوپ‌های خود تنظیمی مثبت انجام می‌گیرد، که این موضوع به تشریح علت برگشت‌ناپذیری فرایند تمایز در هماتوپوئز انسانی کمک می‌کند. علت‌های حمایت‌کننده از این فرضیه که فاکتورهای رونویسی نقاط تصمیم‌گیری برای تمایز رده‌ای می‌باشند شامل موارد زیر هستند: (۱) مشاهده این که بسیاری از ژن‌های واقع در محل شکست جابه‌جایی‌های کروموزومی^۳ لوسمیک در واقع فاکتورهای نسخه‌برداری هستند، (۲) جداسازی ژن‌های تنظیم‌کننده فنوتیپ (همچون ژن‌های دخیل در تمایز) نشان داده است که آن‌ها ژن‌های رمزکننده فاکتورهای نسخه‌برداری می‌باشند، (۳) و در نهایت ناک اوت کردن^۴ فاکتورهای نسخه‌برداری میلوئیدی در مدل‌های حیوانی باعث نقص شدید در تکامل این رده می‌شود.

1. Extrinsic Factors
2. Intrinsic Factors
3. Translocation
4. Knock-out

همان‌گونه که ذکر شد فاکتورهای نسخه‌برداری نقش بزرگی در تمایز شمار زیادی از انواع سلول‌ها شامل سلول‌های هماتوپوئیتیک ایفا می‌کنند. در سیستم خون‌سازی سلول‌های بنیادی طی فرآیندهای تعهد رده‌ای، تمایز، و بلوغ نهایتاً به سلول‌های بالغ خونی تبدیل می‌شوند. کلون کردن ترانسلوکاسیون‌های لوسمیک و روش هدف‌گیری ژنی^۱ در موش‌ها، بسیاری از فاکتورهای نسخه‌برداری مهم برای بلوغ و اختصاصیت آن‌ها در رده‌های هماتوپوئیتیک را شناسایی نموده است (تصویر ۲-۲).

مطالعات انجام گرفته در زمینه تنظیم ژن‌های دخیل در خون‌سازی نرمال، و همچنین مطالعات لوسمی‌ها نشان می‌دهند که فاکتورهای نسخه‌برداری نقش بزرگی را هم در تمایز و هم در لوکموژنز (پروسه بروز لوسمی) برعهده دارند. بنابراین برای درک فرآیند تمایز طبیعی، شناسایی و مشخص نمودن ویژگی‌های فاکتورهای رونویسی که به‌طور اختصاصی ژن‌های مهمی را در رده‌های سلولی خونی فعال می‌سازند از اهمیت خاصی برخوردار می‌باشد. این فاکتورها در لوسمی‌های حاد یعنی جایی که تمایز متوقف گشته و تکثیر غیرقابل کنترل می‌شود، نقش دارند. امروزه کاملاً مشخص گشته است که تعدادی از ژن‌های دخیل در جابه‌جایی‌های کروموزومی راجعه در لوسمی‌های حاد متعلق به فاکتورهای رونویسی می‌باشند که نقش آن‌ها در تمایز نرمال ثابت شده می‌باشد (تصویر ۲-۳).



تصویر ۲-۳. توزیع جابه‌جایی‌های کروموزومی انکوژنیک در لوسمی‌های حاد انسانی.

با توجه به این که آشکار رونویسی مجموع بیان ژن‌ها را در سلول‌های هماتوپوئیتیک در حال توسعه تنظیم می‌کند، و بدخیمی نمودی از یک تغییر اساسی در بیان ژن می‌باشد، بنابراین چندان دور از انتظار نیست که تنظیم این فاکتورها اغلب در بدخیمی‌های هماتولوژیک اختلال می‌یابد. جابه‌جایی‌های کروموزومی و جهش‌های نقطه‌ای درگیرکننده فاکتورهای نسخه‌برداری در لوسمی و لنفوم رایج می‌باشند. در بیش‌تر موارد، جابه‌جایی‌های کروموزومی باعث ایجاد یک انکوژن می‌شوند که به‌طور فعال و اغلب به‌وسیله مهار نمودن تمایز پیش‌تازها، باعث ایجاد بدخیمی هماتولوژیک می‌گردد. برعکس، جهش‌های نقطه‌ای در یک فاکتور نسخه‌برداری باعث غیرفعال شدن فعالیت سرکوب‌کنندگی تومور می‌شود، و اغلب موجب تکثیر کنترل نشده می‌شوند.

آشناگی در توانایی یک فاکتور نسخه‌برداری در هدایت بلوغ یک سلول خون‌ساز باعث مجموعه‌ای از سلول‌ها می‌گردد که به جهش‌های انکوژنیک بعدی حساس هستند، و باعث افزایش تکثیر پیش‌تازهای تمایز نیافته می‌شود که از ویژگی‌های لوسمی حاد است. جهش‌های نقطه‌ای اضافی در فاکتورهای نسخه‌برداری، با سایر بیماری‌های هماتولوژیک در خلال لوسمی حاد مانند ترومبوسیتمی و نوتروپنی مرتبط می‌باشند. این جهش‌ها معمولاً باعث عدم توانایی پیش‌تازها در بیان محصولات ژنی ضروری برای عملکرد سلول‌های بالغ می‌شوند.

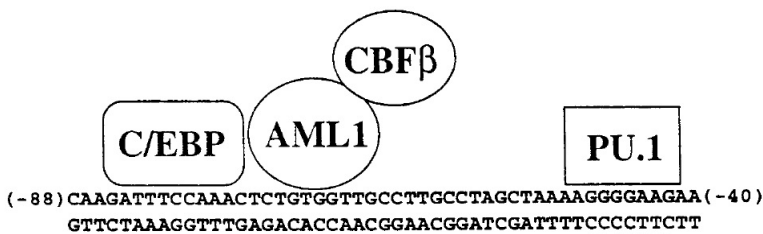
از نظر ساختاری، فاکتورهای نسخه‌برداری دارای چند دامین ضروری می‌باشند، یک دامین اتصال به DNA (DBD)^۱ که مسئول اختصاصیت به ژن هدف و یک دامین فعالیت رونویسی (TAD)^۲، که هر دو دامین در فعال شدن و یا سرکوب رونویسی از ژن هدف نقش دارند. در بعضی از فاکتورهای نسخه‌برداری امکان وجود یک دامین سوم هم هست که دامین مدیفیکاسیون هیستونی (HMD)^۳ نام دارد. این دامین می‌تواند متیلاسیون یا استیلاسیون هیستون‌های DNA را انجام داده و نحوه دستیابی سایر فاکتورهای نسخه‌برداری به نواحی حساس DNA را تنظیم نماید. استیلاسیون هیستون‌ها معمولاً باعث تسهیل دسترسی به DNA و بنابراین افزایش رونویسی می‌شود. متیلاسیون هیستون‌ها، بسته به جایگاهی که متیلاسیون بر روی هیستون رخ می‌دهد، می‌تواند هم باعث افزایش و هم باعث کاهش دسترسی به DNA شود. برخی فاکتورهای رونویسی هم‌چنین دارای دامین حس‌کننده سیگنال (SSD)^۴ می‌باشند که پیام‌های خارجی را دریافت می‌کنند. فاکتورهای نسخه‌برداری براساس اشتراک در توالی اسیدهای آمینه خود (معمولاً در دامین اتصال به DNA) به چند خانواده تقسیم می‌شوند. اسیدهای آمینه مشترک یک چهارچوب با ساختار سوم را تشکیل می‌دهند که برای اتصال به نواحی تنظیمی DNA ضروری هستند. تمام اسیدهای آمینه در دامین اتصال به DNA از یک نوع نمی‌باشند، و وجود تفاوت در دامین اتصال به DNA در بین فاکتورهای نسخه‌برداری مبین سکansı از DNA می‌باشد که به آن متصل می‌شوند، و این که نسخه‌برداری از کدام ژن فعال است.

دامین اتصال به DNA اغلب حاوی اسیدهای آمینه بشدت قلیایی است که واکنش با DNA را تسهیل می‌بخشند. دامین تنظیمی می‌تواند محتوی اسیدهای آمینه شدیداً اسیدی باشد که اغلب میانجی‌گر واکنش با سایر پروتئین‌ها در ماشین رونویسی هستند.

کلیاتی پیرامون نحوه عملکرد پروموتورهای میلوئیدی

بسیاری از پروموتورهای میلوئیدی و لنفوئیدی در مکان‌هایی متفاوت از آنچه در گذشته توصیف شده بودند ظاهر گشتند. به طور کلی یک ناحیه نسبتاً کوچک در بخش فرادست ژن (معمولاً در حدود چند صد جفت باز) قادر است بیان اختصاصی سلول را در مطالعات کشت بافت^۵ هدایت نماید. ذکر این نکته ضروری است که در یک لوکوس کروموزومی عناصر دیگری نیز در استقلال مکانی و بیان بالای یک ژن ضروری هستند (تصویر ۴-۲).

1. DNA-Binding Domain
2. Transactivation Domain
3. Histone-Modification Domain
4. Signal-Sensing Domain
5. Tissue Culture



تصویر ۲-۴. تعیین اختصاصیت پروموتور گیرنده M-CSF در انسان توسط فعالیت ترکیبی از فاکتورهای میلوئیدی انجام گرفته است. در مطالعات ترانسفکشن گذرا^۱ مشخص گشت که فعالیت و اختصاصیت پروموتور گیرنده M-CSF در سلول های مونوسیتی مربوط به یک ناحیه ۴۸ جفت بازی واقع در بین سکانس 88- و 40- نسبت به جایگاه اصلی آغاز رونویسی می باشد. در تصویر فوق، محل اتصال AML-1، PU. 1، C/EBP و نشان داده شده است، که همه آن ها در فعالیت پروموتور M-CSF اهمیت دارند. در سیستم خون سازی، C/EBPα برای رده میلوئیدی اختصاصی است، AML-1 در تمام گلبول های سفید بیان می شود، و PU. 1 اختصاصی میلوئیدی و B-Cell می باشد. C/EBPα و AML-1 می توانند به طور فیزیکی باهم واکنش داشته و در فعال سازی این پروموتور اثر هم افزایی^۲ داشته باشند. گروه های دیگری نیز توانسته اند اثر هم افزایی C/EBPα با PU. 1 را در پروموتورهای دیگر نشان دهند. CBFβ به شکل هتروداپمر با AML-1 می تواند به DNA اتصال یابد.

برای مثال تمام فعالیت و اختصاصیت پروموتورها توسط Transfect نمودن سلول های کشت بافت با پروموتور گیرنده های GM-CSF، M-CSF و G-CSF تعیین شده است که به ترتیب حاوی جایگاه های اصلی آغاز رونویسی به طول ۸۰، ۷۰ و ۷۴ باز هستند. نتایج مشابهی نیز با پروموتورهای فاکتورهای نسخه برداری میلوئیدی مانند PU. 1 حاصل شده است. اگرچه بیش تر این پروموتورها، تعهد رده ای و بیان ژن های اختصاصی برای تکامل را هدایت می کنند، اما به طور عمومی فاقد TATA box یا سکانس آغازگر تعریف شده می باشند. نکته قابل تامل این است که بسیاری از پروموتورهای میلوئیدی حاوی یک محل اتصال فعال برای PU. 1 در بخش فرادست محل آغاز (در قسمتی که مشابه TATA box می باشد) هستند. به دلیل این که PU. 1 می تواند در In vitro به پروتئین اتصالی به TATA (TBP)^۳ باند شود، بنابراین یکی از مکانیسم هایی که توسط آن PU. 1 می تواند تمام پروموتورهای میلوئیدی را فعال سازد عبارت است از فراخوانی TBP، TFII (جزء اولیه ماشین نسخه برداری سلول)، و استفاده از ماشین نسخه برداری سلول. در راستای این مکانیسم، مطالعاتی انجام شده است که نشان داده اند جهش جایگاه PU. 1 در پروموتور FcγR1 می تواند باعث اختلال در بیان ژن های اختصاصی رده میلوئیدی شود، و جایگزینی این مکان جهش یافته با یک TATA box می تواند بیان ژن های میلوئیدی را طبیعی سازد. سایر فاکتورهایی که در تنظیم ژن های میلوئیدی نقش دارند شامل Sp1، C/EBPα و Oct-1 هستند، که همگی با TBP واکنش می دهند، و این واکنش ها می توانند به فراخوانی ماشین رونویسی سلول کمک نمایند.

1. Transient Transfection
 2. Synergism
 3. TATA-Binding Protein

شماره تماس با نمایندگی‌های فعال و رسمی گروه تألیفی دکتر خلیلی

۰۹۱۹۶۳۲۱۸۵۲	بجنورد (آقای دکتر نظری)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۷	تهریز (خانم عاصمی زاده)
۰۹۱۹۶۸۵۳۴۰۵	ایذه (خانم داودی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۸	کرمانشاه (آقای ابراهیمی)
۰۹۱۹۶۲۸۷۱۶۸	دزفول (آقای بquamفرد)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۹	قزوین (خانم پورامین)
۰۹۱۹۶۸۵۳۱۱۶	بروجرد (آقای پیرهادی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۰	اصفهان (آقای کیانی)
۰۹۱۹۶۸۲۹۲۸۰	رفسنجان (خانم استادحسنی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۱	کرمان (آقای رجعتی)
۰۹۱۹۵۳۷۱۹۶۰	کازرون (آقای صادق زاده)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۲	شیراز (آقای فروردین - خانم هوشمندی)
۰۹۱۹۵۳۷۱۸۹۰	شیروان - قوچان (آقای حسین زاده)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۳	رشت (خانم دکتر خدایاری)
۰۹۱۹۶۳۵۱۸۵۳	یاسوج (آقای بهنام مقدم)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۴	اهواز (آقای رضازاده)
۰۹۱۹۷۲۸۱۹۶۵	پیشوا «ورامین» (آقای حمید خلیلی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۵	همدان (آقای سوری)
۰۹۱۹۷۲۸۱۹۵۲	بندرعباس (آقای علی کریمی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۶	مشهد (آقای محمدری - آقای عتباتی)
۰۹۱۹۵۳۹۶۰۸۲	سیرجان (خانم صادقی)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۰	جیرفت (خانم محمدی)
۰۹۱۹۶۳۵۰۷۶۸	نیشابور (خانم برزنونی)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۱	ارومیه (آقای محمدی)
۰۹۱۹۸۱۲۷۸۸۱	دامغان (آقای رحمتی)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۲	سنندج (آقای محمدی)
۰۹۱۹۵۳۲۷۳۷۱	سقز (خانم غفوری)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۳	یزد (خانم آزاد)
۰۹۰۱۳۷۳۷۸۹۸	کاشان (آقای صادقی)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۵	زاهدان (سروانی)
۰۹۱۷۷۹۱۱۶۶۲	جهرم (آقای یاعلی جهرمی)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۷	گرگان (آقای مختاری)
۰۹۱۹۵۹۰۷۲۰۳	بیرجند (آقای بهروان)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۸	اردبیل (خانم عاصمی زاده)
۰۹۱۹۵۹۰۷۲۰۶	الشتر (خانم ندری)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۹	شهرکرد (خانم تقی پور)
۰۹۱۹۸۱۲۷۸۸۱	سمنان (آقای رحمتی)	۰۹۱۹۷۸۱۹۴۴	ساری (آقای دکتر اکبری)
		۰۹۱۹۷۸۱۹۴۵	قم (خانم امینی)
		۰۹۱۹۷۸۱۹۴۷	کرج (آقای دکتر علیرضاپور)
		۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۱	زنجان (خانم هوشیار)
		۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۲	شاهرود (آقای شریعتی)
		۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۳	اراک (خانم وکیل)
		۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۷	بم (خانم محمدی)
		۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۸	خرم آباد (آقای دریکوندی)
		۰۹۱۹۲۲۶۱۲۴۹	آبادان (آقای قوام پور)
		۰۹۱۹۶۳۶۴۶۰۴	سبزوار (آقای اسلامی)



بانک کتاب ناهید



«هر کتابی، از هر انتشاراتی را از ما بخواهید»

- ✓ جامع‌ترین بانک کتاب
- ✓ تحویل روزانه
- ✓ ارسال به تمامی نقاط کشور
- ✓ ارسال رایگان برای خرید بیش از ۷۰۰۰۰۰ ریال
- ✓ سفارش کتاب به‌صورت تلفنی و آنلاین

www.NIBS.ir



کتاب دانشگاهی، فنی و مهندسی، علوم پزشکی، علوم انسانی، عمومی،
ادبی، مذهبی، کمک آموزشی، کودک و نوجوان و کتب نفیس

فروشگاه: تهران - خیابان انقلاب - روبه‌روی درب اصلی دانشگاه تهران

پاساژ فروزنده - طبقه همکف - پلاک ۳۳۱

تلفن: ۶۶۴۸۹۳۷۵ - ۰۲۱ - ۶۶۴۸۹۳۴۹ - ۰۲۱