

اگزوزوم تراپی

نویسندگان:

دکتر سید محمدعلی شریعت زاده

دکتر ملک سلیمانی مهرنجانی

پارمیس نطقی



انتشارات دانشگاه اراک

سرشناسه	: شریعت‌زاده، سید محمدعلی، ۱۳۳۲-
عنوان و نام پدیدآور	: اگزوزوم‌تراپی / نویسندگان سیدمحمدعلی شریعت‌زاده، ملک سلیمانی‌مهرنجانی، پارمیس نطقی.
مشخصات نشر	: اراک: دانشگاه اراک، انتشارات، ۱۴۰۱.
مشخصات ظاهری	: ۱۷۵ ص: مصور (بخشی رنگی).
فروست	: انتشارات دانشگاه اراک؛ شماره انتشار ۲/۲۰۰
شابک	: ۹۷۸-۶۰۰-۷۷۳۱-۹۲-۵
وضعیت فهرست‌نویسی	: فیپا
موضوع	: اگزوزوم‌ها
موضوع	: Exosomes
موضوع	: سرطان -- درمان
شناسه افزوده	: سلیمانی‌مهرنجانی، ملک، ۱۳۴۱-
شناسه افزوده	: نطقی، پارمیس، ۱۳۶۸-
شناسه افزوده	: دانشگاه اراک. انتشارات. Arak University Press
رده‌بندی کنگره	: QH۶۰۳
رده‌بندی دیویی	: ۵۷۴/۸۷
شماره کتابشناسی ملی	: ۸۹۳۱۸۳۱
اطلاعات رکورد کتابشناسی	: فیپا

این کتاب مشمول قانون حمایت از حقوق مؤلفان و مصنفان است. تکثیر کتاب به هر روش اعم از فتوکپی، ریسوگرافی، تهیه فایل‌های لوح فشرده، بازنویسی در وبلاگ‌ها، سایت‌ها، مجله‌ها و کتاب، بدون اجازه کتبی ناشر مجاز نیست و موجب پیگرد قانونی می‌شود و تمامی حقوق برای ناشر محفوظ است.

عنوان: اگزوزوم‌تراپی

تألیف: سیدمحمدعلی شریعت‌زاده، ملک سلیمانی‌مهرنجانی، پارمیس نطقی.

نوبت چاپ: اول

تاریخ انتشار: ۱۴۰۱

شمارگان: ۱۰۰۰ نسخه

ناشر: انتشارات دانشگاه اراک

چاپ و صحافی: انتشارات دانشگاه اراک

«مسئولیت صحت مطالب کتاب با مؤلفان است»

قیمت: ۱۸۰۰۰۰ تومان

اراک، میدان بسیج، بلوار کرپلا، دانشگاه اراک، ساختمان کتابخانه مرکزی و مرکز اسناد، طبقه دوم، اتاق شماره ۲، انتشارات دانشگاه اراک

پست الکترونیک: press@araku.ac.ir - تارنما: <https://press.araku.ac.ir>



فهرست

فصل اول: ترکیب مولکولی، بیوزنز، چگونگی برهمکنش اگزوزومها با سلولهای هدف.....۱

- ۱..... مقدمه
- ۱..... تاریخچه‌ی کشف کیسه‌های خارج سلولی (وزیکول‌های خارج سلولی)
- ۳..... کیسه‌های خارج سلولی (وزیکول‌های خارج سلولی)
- ۵..... ویژگی فیزیکی کیسه‌های خارج سلولی
- ۵..... اندازه‌ی کیسه‌های خارج سلولی
 - ساختار کیسه‌های خارج سلولی.....۵
 - محتوای کیسه‌های خارج سلولی.....۶
 - عملکرد کیسه‌های خارج سلولی.....۶
- ۷..... اگزوزومها
 - ترکیب مولکولی اگزوزومها.....۷
 - محتوای پروتئینی اگزوزومها.....۸
 - پروتئین‌های تتراسپانین.....۹
 - پروتئین‌های شوک حرارتی HSP.....۱۰
 - محتوای لیپیدی اگزوزومها.....۱۱
 - محتوای اسید نوکلئیک اگزوزومها.....۱۲
 - بیوزنز اگزوزوم.....۱۳
 - چگونگی تشکیل اجسام چند کیسه‌ای.....۱۳
 - ترشح اگزوزومها.....۱۷
 - نقش پروتئین‌های Rab در ترشح اگزوزومها.....۱۷
 - نقش پروتئین‌های SNARE در ترشح اگزوزومها.....۱۸
 - برهمکنش کیسه‌های خارج سلولی با سلولهای هدف.....۲۰
 - برهمکنش با پروتئین‌های خاص.....۲۰
 - ماکرو پینوسیتوز.....۲۱
 - فاگوسیتوز.....۲۱
 - آندوسیتوز وابسته به کلاترین.....۲۱

- آندوسیتوز وابسته به کاوتولین..... ۲۱
- لیپید رفت..... ۲۲
- همجوشی غشایی (ادغام شدن با غشاء پلاسمایی) ۲۲
- منابع ۲۴

فصل دوم: روش‌های جداسازی و تعیین هویت آگزوزوم‌ها..... ۲۷

- اولتراسانتریفیوژ..... ۲۸
- سانتریفیوژ شیب چگالی ۲۹
- کروماتوگرافی بر اساس اندازه..... ۳۰
- اولترا فیلتراسیون..... ۳۱
- رسوب آگزوزوم بر پایه پلیمر ۳۳
- به دام انداختن کیسه‌ها توسط ذرات مغناطیسی جفت شده با آنتی بادی (ایمونوآفینیتی) ۳۴
- میکروفلوئیدی ۳۵
- تعیین هویت کیسه‌های خارج سلولی..... ۳۶
- آنالیز ردیابی نانوذرات ۳۶
- سنجش تفرقی دینامیکی نور..... ۳۷
- سنجش مقاومت در برابر پالس..... ۳۷
- میکروسکوپ نیروی اتمی ۳۸
- فلوسایتومتری ۳۹
- میکروسکوپ الکترونی ۴۰
- روش‌های مشاهده‌ی برهمکنش کیسه‌های خارج سلولی با سلول هدف ۴۱
- روش‌های تعیین میزان جذب کیسه‌های خارج سلولی در سلول‌های هدف ۴۲
- منابع..... ۴۳

فصل سوم: عملکردهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی آگزوزوم‌ها..... ۴۵

- عملکردهای فیزیولوژیکی کیسه‌های خارج سلولی ۴۶
- کیسه‌های خارج سلولی مشتق شده از گلبول‌های قرمز خون ۴۶
- کیسه‌های خارج سلولی مشتق شده از پلاکت‌ها..... ۴۶
- کیسه‌های خارج سلولی مشتق شده از لوکوسیت‌ها..... ۴۷
- کیسه‌های خارج سلولی مشتق از سلول‌های عصبی..... ۴۹

عملکرد کیسه‌های خارج سلولی موجود در مایعات بدن.....	۵۰
• کیسه‌های خارج سلولی در ادرار.....	۵۰
• کیسه‌های خارج سلولی در بزاق.....	۵۲
• کیسه‌های خارج سلولی در مایع سینوویال.....	۵۲
• کیسه‌های خارج سلولی در صفرا.....	۵۲
• کیسه‌های خارج سلولی در مایع مغزی-نخاعی.....	۵۳
• کیسه‌های خارج سلولی در مایع لاواژ برونکوالوئولار.....	۵۴
• کیسه‌های خارج سلولی در ترشحات بینی.....	۵۴
• کیسه‌های خارج سلولی در ترشحات رحم.....	۵۵
• کیسه‌های خارج سلولی در شیر مادر.....	۵۵
• کیسه‌های خارج سلولی در خون.....	۵۵
عملکرد کیسه‌های خارج سلولی در پیری، زنده ماندن و تکثیر سلول.....	۵۶
عملکرد کیسه‌های خارج سلولی در قطبیت بافت.....	۵۶
عملکرد کیسه‌های خارج سلولی و هموستاز کبد.....	۵۷
عملکرد کیسه‌های خارج سلولی در تولیدمثل مردان.....	۵۹
عملکرد کیسه‌های خارج سلولی در لوله‌های تخمدان.....	۶۰
عملکرد کیسه‌های خارج سلولی در بارداری.....	۶۱
عملکرد کیسه‌های خارج سلولی در تکوین.....	۶۳
عملکرد وزیکول‌های خارج سلولی در استخوان.....	۶۳
عملکردهای پاتولوژیکی اگزوزوم‌ها.....	۶۵
• عملکرد کیسه‌های خارج سلولی در بیماری مالتیپل اسکلروزیس.....	۶۵
• عملکرد کیسه‌های خارج سلولی در آرتریت روماتوئید.....	۶۶
• عملکرد کیسه‌های خارج سلولی در عروقی.....	۶۸
• عملکرد کیسه‌های خارج سلولی در سرطان.....	۶۹
منابع.....	۷۱
فصل چهارم: کاربرد اگزوزوم‌ها در پزشکی بازساختی.....	۷۵
الف-پزشکی بازساختی (ترمیم).....	۷۶
• سلول‌های بنیادی مزانشیمی.....	۷۶

۷۸	▪ نقش آگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در ترمیم بافت
۷۸	○ ترمیم زخم
۸۰	○ ترمیم عصب
۸۲	○ ترمیم کبد
۸۳	○ ترمیم قلب
۸۴	○ ترمیم استخوان
۸۵	○ ترمیم کلیه
۸۶	ب- مهندسی بافت
۸۷	ج- انتقال دارو
۸۷	روش‌های مهندسی جهت کپسوله کردن فاکتورهای درمانی و پروب‌های تصویربرداری
۸۸	۱- روش‌های بارگیری غیرفعال محموله
۸۸	• انکوباسیون
۸۸	۲- روش‌های بارگیری فعال محموله
۸۸	• سونیکاسیون
۸۸	• اکستروژن
۸۸	• چرخه‌ی انجماد و ذوب
۸۹	• الکتروپوریشن
۸۹	• انکوباسیون با نفوذپذیرهای غشایی
۸۹	• پیوند کووالانسی
۹۰	• آنتی بادی علیه پروتئین‌های آگزوزومی
۹۰	انتقال RNA های درمانی
۹۰	انتقال پروتئین‌های درمانی
۹۰	آگزوزوم و لیپوزوم
۹۲	مزایای آگزوزوم‌ها در مقایسه با کیسه‌های خارج سلولی دیگر در انتقال دارو
۹۳	نقش آگزوزوم‌ها در مقاومت دارویی
۹۵	منابع
۹۹	فصل پنجم: نقش آگزوزوم‌ها در باروری (فولیکولوژن و اسپرماتوژن)
۹۹	دستگاه تولید مثل ماده

- تخمدان ۹۹
- گامتوژنز ۱۰۰
 - فولیکولوژنز ۱۰۰
 - پیشرفت از مرحله‌ی فولیکول بدوی به فولیکول اولیه ۱۰۱
 - فعال سازی فولیکول بدوی ۱۰۲
 - پیشرفت از مرحله‌ی فولیکول بدوی به فولیکول اولیه ۱۰۶
- رشد و تمایز تخمک ۱۰۷
- اتصالات تخمک- سلول گرانولوزا ۱۰۸
- پیشرفت از مرحله‌ی فولیکول اولیه به فولیکول ثانویه ۱۰۹
- پیشرفت از مرحله‌ی پیش آنترال تا مرحله‌ی آنترال اولیه ۱۱۰
 - تشکیل آنتروم (حفره‌ی فولیکولی) ۱۱۱
 - تشکیل مایع فولیکولی ۱۱۲
 - اجزای مایع فولیکولار ۱۱۳
 - بلوغ میوزی تخمک ۱۱۵
 - تخمک گذاری ۱۱۶
- لوتئینیزاسیون ۱۱۶
- نقش کیسه‌های خارج سلولی در فولیکولوژنز ۱۱۷
- کیسه‌های خارج سلولی مایع فولیکولی ۱۱۷
- میکروRNA ۱۱۸
- بیوژنز میکروRNA ۱۱۹
- عملکرد میکروRNAها ۱۲۰
 - کشف اگزوزومها (حامل میکروRNA) در مایع فولیکولی ۱۲۰
 - نقش اگزوزومها (حامل میکروRNA) در تشکیل تخمدان ۱۲۱
 - نقش اگزوزومها (حامل میکروRNA) در فولیکولوژنز ۱۲۱
 - نقش اگزوزومها (حاوی میکروRNA) در بلوغ اووسیت ۱۲۲
 - نقش اگزوزومها (حاوی میکروRNA) در سلول‌های گرانولوزا (تکثیر) ۱۲۳
 - نقش اگزوزومها (حاوی میکروRNA) در کمپلکس تخمک-کومولوس ۱۲۵
 - نقش اگزوزومها (حاوی میکروRNA) در سلول‌های گرانولوزا (آترزی فولیکولی) ۱۲۵
 - نقش اگزوزومها (حامل میکروRNA) در سلول‌های گرانولوزا (آپتوزیس) ۱۲۶

- میکروRNAهای تنظیم مثبت آپوآپتوزیس ۱۲۷
- میکروRNAهای تنظیم منفی آپوآپتوزیس ۱۲۸
- نقش اگزوزومها (حامل میکروRNA) در استروئیدوژن تخمدان ۱۲۸
- اگزوزومها (حامل میکروRNA) و سن ۱۲۹
- اگزوزومها (حامل میکروRNA) و مسیرهای پیام‌رسان ۱۲۹
- نقش پاتولوژیکی اگزوزومها در بیماری‌های تخمدان ۱۳۰
- نقش اگزوزومها و میکروRNAها در سرطان تخمدان ۱۳۱
- نقش اگزوزومها و میکروRNAها در نارسایی زودرس تخمدان ۱۳۲
- نقش اگزوزومها و میکروRNAها در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ۱۳۳
- دستگاه تولیدمثل نر ۱۳۵
- بیضه ۱۳۵
- لوله‌های منی ساز ۱۳۶
- سلول‌های سرتولی ۱۳۷
- اسپرماتوژنز ۱۳۹
- مرحله‌ی اسپرماتوسیتوژنز ۱۳۹
- مرحله‌ی میوزی ۱۳۹
- مرحله‌ی اسپرمیوژنز ۱۳۹
- مجاری تناسلی نر ۱۴۱
- مجاری تناسلی داخل بیضه‌ای ۱۴۱
- مجاری تناسلی خارج بیضه‌ای ۱۴۳
- غدد ضمیمه دستگاه تولید مثل ۱۴۳
- نقش کیسه‌های خارج سلولی در اسپرماتوژنز ۱۴۵
- کیسه‌های خارج سلولی در اپیدیدیم (اپیدیدیموزوم) ۱۴۵
- ترشح و ترکیب اپیدیدیموزوم ۱۴۵
- عملکرد اپیدیدیموزوم ۱۴۶
- کیسه‌های خارج سلولی در پروستات (پروستازوم) ۱۴۹
- کیسه‌های خارج سلولی در مایع منی ۱۵۰
- نقش کیسه‌های خارج سلولی مایع منی به عنوان نشانگرهای زیستی در ناهنجاری‌های اسپرمی ۱۵۲

۱۵۳.....	○ آژواسپرمی
۱۵۴.....	○ آدنوزواسپرمی
۱۵۴.....	○ گلوبوزواسپرمی
۱۵۴.....	○ الیگوآستنوزواسپرم
۱۵۵.....	○ واریکوسل
۱۵۵.....	سرطان پروستات
۱۵۸.....	بحث و نتیجه گیری
۱۵۹.....	چشم انداز آینده
۱۶۰.....	منابع
۱۶۳.....	واژه یاب فارسی
۱۶۷.....	واژه یاب انگلیسی
۱۷۱.....	اختصارات

پیشگفتار

کاشکی هستی زبانی داشتی تا ز هستان پرده‌ها برداشتی

هر چه گویی‌ای دم هستی از آن پرده‌ای دیگر بر او بستی بدان

مولانا

با حمد و سپاس به درگاه الهی و با درود و سلام بر شرف انبیاء و سرور کائنات حضرت محمد بن عبدالله (ص) و سلاله پاکش امام عصر (عج) که با ظهور مبارکش جهان را پر از علم و عدل خواهد نمود. در این عالم هستی هیچ ذره‌ای نیست که بنگری و او را در آن نبینی و از نعمتش دچار شگفتی نگرد، شکر بی حد و حصر بر آفریننده‌ای باد که انسان را به نعمت عقل مجهز گردانید تا در آثار خلقتش به تفکر بنشیند و با هدایت انبیاء و رسل راه به جانب او بیابد و به این چراغ‌های هدایت بنگرد تا راه را گم نکند و پیوسته در مسیر او بماند.

سلول‌ها با ارتباطاتی که با یکدیگر دارند به پیام‌های مختلف پاسخ می‌دهند که برخی از آنها به صورت تعامل مستقیم از طریق اتصالات شکافدار (Gap junction) و یا به صورت اتوکراین و پاراکراین و یا پیام‌رسان غدد درون ریز (آندوکراین) صورت می‌گیرد اما در سال‌های گذشته یک ابزار جدید بین سلولی با واسطه کیسه‌های خارج سلولی به نام (اگزوزوم) مطرح شده است پیش از این تصور بود که فقط برای دفع مولکول‌های غیر ضروری هستند اما امروزه دخالت آنها در پیام‌رسانی بین سلولی اثبات و مورد بررسی قرار گرفته‌اند و از آنها به عنوان درمان (اگزوزوم تراپی) به جای (سلول درمانی) می‌توان استفاده کرد. با توجه به اندازه، ساز و کار، بیوژنز و محتوی داخلی آنها در درون سلول‌های مختلف به صورت اجسام چند کیسه‌ای (MVBS) سنتز می‌شوند و به صورت اگزوسیتوز از سلول آزاد می‌شوند و از این طریق با اهداء درشت مولکول‌های حیاتی نظیر لیپیدها، پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک شامل mRNA، DNA، میکرو RNAهای غیر کدکننده (miRNA) به سلول‌های دیگر باعث تغییراتی در سرنوشت و عملکرد سلول‌های گیرنده (هدف) می‌شوند بدین جهت در حوزه‌ی علوم زیستی و پزشکی آنها به عنوان عامل ارتباطات سلولی در مراحل اصلی فرآیند تولیدمثل از جمله: گامتوژنز، لقاح، لانه‌گزینی و تکامل جنین مطرح هستند، مثلاً در مردان نقش کیسه‌های خارج سلولی در بلوغ اسپرم، ظرفیت پذیری، واکنش آکروزومی و لقاح مورد بررسی قرار گرفته‌اند و در اووژنز هم به عنوان یک

فرآیند چند مرحله‌ای در هنگام فولیکولوژنز اگزوزومها خارج شده و در تعامل بین اووسیت و سلولهای استرومایی شرکت می‌کنند.

در این مجموعه گردآوری شده که مروری است بر این مباحث سعی شده که ساختار و ترکیب مولکولی و بیوژنز اگزوزومها، روش‌های جداسازی آنها از سلولها، کاربرد و درمان بیماری‌ها و نقش آنها در باروری (فولیکولوژنز و اسپرماتوژنز) مورد بررسی قرار گرفته و به صورت عملکردهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی ارائه شوند و در این بررسی‌ها و تحقیقات از مقالات مربوط به مطالب توصیفی و تحلیلی نمایه شده در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed و ISI، Scopus SID، Google Scholar، Elsevier استفاده شد. در معیار اولیه‌ی انتخاب مقالات از کلیدواژه‌های Exosome، ESCRT، MVB، Extracellular vesicles، Oocyte، Oogenesis، PCOS، Sperm، Spermatogenesis استفاده گردید و به طور کلی در این بررسی مجموعه منابع مطالعه شده شامل ۴۰۰ مقاله بود معیارهای ورود یا خروج مطالعات شامل موارد زیر بود: ۱- مقاله‌ها در بازه زمانی سال‌های ۲۰۰۹ تا ۲۰۲۱ بودند. ۲- مقالات از نوع تحقیقی و مروری انتخاب شدند. ۳- مقالات دارای متن کامل و قابل دسترس بودند.

از کلیه‌ی افرادی که ما را در این راه یاری کردند صمیمانه سپاسگزاریم و از خداوند بزرگ و توانا، سلامتی، سعادت و توفیق روز افزون برای همه‌ی عزیزان را خواستاریم. همچنین از خانواده‌های گرامی خود که در طول مدت تدوین این کتاب با صبر و شکیبایی و با فراهم آوردن محیطی آرام و مناسب، ادامه کار را برایمان امکان‌پذیر ساختند صمیمانه سپاسگزاری و قدردانی می‌نمائیم. با امید آن که به خواست پروردگار توانا این (برگ سبز) مقبول افتد آنرا به همه کسانی که مدیونشان هستیم، به همه دانش پژوهان آگاه و متقی، پویندگان راه حقیقت و تلاشگران برای سربلندی ایران اسلامی تقدیم می‌داریم. با توجه به محدودیت زمانی که برای تنظیم این کتاب وجود داشت، مجموعه‌ی حاضر بی‌تردید خالی از اشکال و نقص نیست، لذا نظریات اصلاحی و پیشنهادهای خوانندگان ارجمند کتاب موجب نهایت خرسندی، سپاسگزاری و تشکر است و آرزو داریم که خداوند متعال توفیق رفع کاستی‌ها و اشکالات را در چاپ‌های بعدی به ما عنایت فرماید.

S.M.A.Shariatzadeh@araku.ac.ir

و من الله التوفیق

مؤلفین/ بهار ۱۴۰۱