



نویسنده: شیوا رحیمی      اساتید راهنما: دکتر مجتبی امانی، دکتر لطف اله رضاقلی زاده  
دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، دانشکده پزشکی و پیرا پزشکی، گروه بیوشیمی بالینی

مقدمه

NF-KB یا فاکتور هسته ای KB، یک فاکتور رونویسی هسته بوده و تقریباً در همه موجودات زنده پرسلولی از جمله پستانداران، خارتان و نرم تنان یافت شده است و می تواند توسط عوامل مختلفی از جمله سایتوکاین ها، رادیکال های آزاد، اشعه UV و آنتی ژن های باکتریایی و ویروسی فعال شود. NF-KB اولین بار به خاطر واکنش با یک توالی ۱۱ جفت بازی در زنجیره سبک ایمونوگلوبولین سلول های  $\beta$  کشف شد و متعاقب آن در همه انواع مختلف سلولی یافت گردید. این فاکتور رونویسی هسته، ساختار هایی مرتبط با پروتئین های را نشان می دهد که در طول تکامل محافظت شده است و متعلق به خانواده Rel می باشد که در پاسخ به تحریک سلول، از سیتوپلاسم به هسته و بالعکس رفت و آمد می کند.

فاکتور هسته ای کاپا B (NF-KB) فاکتور رونویسی مهمی است که در انواع مختلف سلول ها و در فرایندهای مختلف بیولوژیک شامل پاسخ های ایمنی، بقاء سلولی، پاسخ های استرس، و بلوغ نقش دارد. از آنجایی که فعالیت NF-KB برای حفاظت از سلول ها در مقابل تأثیرات محیطی مورد نیاز است لذا، تنظیم نادرست فعالیت آن در اغلب بیماری های مختلف از جمله التهاب مزمن، دیابت و کانسر مشاهده می شود. بنابراین درک تنظیم سیگنالینگ NF-KB برای حفظ سلامت فرد ضروری است. سیگنالینگ NF-KB شامل دو مسیر کلاسیک یا متعارف (canonical) و آلترناتیو یا غیر متعارف (noncanonical) است.

هدف: بررسی ساختار پروتئینی و انواع مسیر های کلاسیک و آلترناتیو NF-KB و نقش آن در پاتوژنز بیماری ها.

بحث

- اعضای خانواده NF-KB همو و هترو دایمرهایی را که شامل RelB، c-Rel، RelA، P65/RelA، P105/P50، P100/P52 هستند تشکیل می دهند.
- همه پروتئین های NF-KB تقریباً در ۳۰۰ اسید آمینه به نام دومین همولوژی Rel یا RHD (RHD) مشترک بوده که اتصال به DNA، جهت یابی به طرف هسته و دایمریزه شدن را کنترل می کند و اولین بار در زن ترانسفورم شده ویروس رتیکولاندوتلیوزیس مرغی شناسایی شد. این پروتئین ها بر اساس توالی C-ترمینال به دو گروه NF-KB و Rel تقسیم می شوند. اعضای کلاس 1 شامل پروتئین های P100 و P105 هستند که دارای دومین C-ترمینال طولی بوده و شامل کبی های متعددی از تکرارهای آنکیرین هست که این تکرار های آنکیرین به عنوان مهارکننده این پروتئین عمل می کند. کلاس 2 شامل پروتئین های Rel بوده که در انتهای C-ترمینال، حاوی دومین های فعالسازی رونویسی هستند و اغلب این توالی در بین گونه های مختلف محافظت شده نیست.
- پروتئین های NF-KB به منظور داشتن فعالیت کامل بیولوژیکی نیازمند تغییرات پس از ترجمه هستند. از بین پروتئین های NF-KB نوع P65 بیشتر از همه مورد مطالعه قرار گرفته است. استیلایسیون نقش مهمی در تنظیم فعالیت هسته ای دایمرهایی که شامل P65 هستند ایفا میکند. پروتئین های NF-KB در سیتوپلاسم توسط پروتئین های مهارکننده یا IKB ها به صورت کمپلکس های غیر فعال در می آیند که این مهارکننده از انتقال NF-KB به هسته و اتصال به DNA جلوگیری می کنند.
- NF-KB را میانجیگری می کنند. پروتئین های پردازش نشده P100 و P105 نیز دارای تکرار های آنکیرین در انتهای C-ترمینال خود بوده که آن ها را در زمره ی این خانواده مهارکننده قرار می دهند. مسیر کلاسیک از طریق پاتوژن ها و سیگنال های التهاب با فعالسازی NEMO/IKK فعال می گردد خصوصیتی که مسیر کلاسیک دارد: سریع و گذرا، مستقل از سنتز پروتئین است به تعداد زیادی از محرک ها پاسخ می دهد، عملکرد های متفاوت دارد. مسیر آلترناتیو از طریق فعالسازی کمپلکس IKK کیناز غیر وابسته به NEMO صورت میگیرد هم چنین یک کیناز دیگر به نام NIK (کیناز الفاکنده NF-KB) حضور الزامی است. خصوصیات این مسیر: کند ولی ماندگار است، وابسته به سنتز پروتئین است، دارای عملکرد های ویژه است.
- از جمله بیماری هایی که مورد بررسی قرار گرفته شامل نقش NFkB در سرطان سینه، نفروپاتی دیابتی و رتینو پاتی دیابتی می باشد.

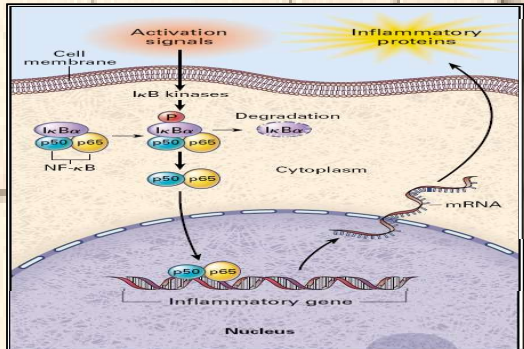
نتیجه گیری

تشخیص NF-KB به عنوان یک عامل موثر کلیدی در پاتوژنز التهاب نشان می دهد که درمان بر مبنای هدف گیری NF-KB، ممکن است برای درمان بیماری ها موثر باشد.

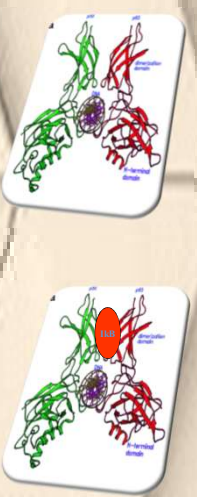
بعلاوه در روش های درمانی دیگر شاید بتوان از بلوکه کردن کامل NF-KB بهره جست.

چندین نوع از دارو هایی که برای درمان بیماری های التهابی در انسان استفاده می شوند روی فعالیت NF-KB موثر هستند. برای مثال تعدادی از کورتیکوستروئید هایی که در درمان بیماری روده، آسم، پسوریازیس، و آرتریت روماتوئید استفاده می شوند از طریق مهار فعالیت NF-KB عمل می کنند. داروهای غیر استروئیدی از قبیل سولفوسالازین و آسپرین است که داروهای ضد التهاب محسوب شده و از طریق بلوکه کردن انتقال NF-KB به هسته از طریق مهار تخریب IKB عمل می کنند. مثال های دیگر شامل دارو های غیر استروئیدی از قبیل سولفوسالازین و آسپرین است که دارو های ضد التهاب محسوب شده و از طریق بلوکه کردن انتقال NF-KB به هسته از طریق مهار تخریب IKB عمل می کنند.

پس از آنجایی که فعالیت NF-KB برای محافظت از سلول ها در مقابل تأثیرات محیطی مورد نیاز است لذا تنظیم نادرست فعالیت آن اغلب در بیماری های مختلف دیده میشود و اگر در هر جایی از مسیر سیگنالینگ را متوقف کنیم میتوانیم در درمان بیماری ها نقش داشته باشیم.



Gene	Polypeptide	Structure	Domain
rela	RelA	RHD-TAD	A
crel	cRel	RHD-TAD	C
relb	RelB	RHD-TAD	B
nfkb1	p50	RHD	50
nfkb2	p52	RHD	52



منابع

- Suryavanshi SV, Kulkarni YA. NF- $\kappa$ B: a potential target in the management of vascular complications of diabetes. *Frontiers in pharmacology*. 2017;8:798.
- Cao F, Deliz-Aguirre R, Gerpott FHU, Ziska E, Taylor MJ. Myddosome clustering in IL-1 receptor signaling regulates the formation of an NF- $\kappa$ B activating signalosome. *bioRxiv*. 2023:2023.01. 06.522894.
- Zinatizadeh MR, Schock B, Chalbatani GM, Zarandi PK, Jalali SA, Miri SR. The Nuclear Factor Kappa B (NF- $\kappa$ B) signaling in cancer development and immune diseases. *Genes & diseases*. 2021;8(3):287-97.
- Cao F, Deliz-Aguirre R, Gerpott FHU, Ziska E, Taylor MJ. Myddosome clustering in IL-1 receptor signaling regulates the formation of an NF- $\kappa$ B activating signalosome. *bioRxiv*. 2023:2023.01. 06.522894.

تقدیر و تشکر

نهایت تشکر و قدردانی را دارم از اساتید گرامی در آماده سازی سمینار