





واحد بین الملل

دانشکده علوم

پایان نامه کارشناسی ارشد در رشته زیست‌شناسی گرایش سلولی و مولکولی

مدل‌سازی و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی ساختار سه‌بعدی

Survivin و بررسی اثر جهش T34A بر ساختار پروتئین

توسط:

فرناز قاسمیان

استاد راهنما:

دکتر نوید مقرب

بهمن ماه ۱۳۹۰



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

به نام خدا

## اظهارنامه

اینجانب **فرناز قاسمیان** (۸۸۸۷۸۳) دانشجوی رشته‌ی زیست‌شناسی گرایش علوم سلولی و مولکولی دانشکده‌ی علوم اظهار می‌کنم که این پایان‌نامه حاصل پژوهش خودم بوده و در جاهایی که از منابع دیگران استفاده کرده‌ام، نشانی دقیق و مشخصات کامل آن را نوشته‌ام. همچنین اظهار می‌کنم که تحقیق و موضوع پایان‌نامه‌ام تکراری نیست و تعهد می‌نمایم که بدون مجوز دانشگاه دستاوردهای آن را منتشر ننموده و یا در اختیار غیر قرار ندهم. کلیه حقوق این اثر مطابق با آیین‌نامه مالکیت فکری و معنوی متعلق به دانشگاه شیراز است.

نام و نام خانوادگی: **فرناز قاسمیان**

تاریخ و امضاء: **۹۰/۱۱/۱۵**

به نام خدا

مدل سازی و شبیه سازی دینامیک مولکولی ساختار سه بعدی Survivin و بررسی اثر T34A  
بر ساختار پروتئین

به کوشش

فرناز قاسمیان

پایان نامه

ارائه شده به تحصیلات تکمیلی دانشگاه شیراز به عنوان بخشی از  
فعالیت های تحصیلی لازم برای اخذ درجه کارشناسی ارشد

در رشته ی:

زیست شناسی سلولی و مولکولی

از دانشگاه شیراز

واحد بین الملل

جمهوری اسلامی ایران

ارزیابی کمیته پایان نامه، با درجه ی: عالی

..... دکتروید مقرب، استادیار بخش زیست شناسی (رئیس کمیته)

..... دکترومصطفی سعادت، استادیار بخش زیست شناسی

..... دکتروایرج سعادت، استادیار بخش زیست شناسی

..... دکترومهریار امینی نسب، استادیار بخش زیست شناسی

بهمن ماه ۱۳۹۰

”به پاس تعبیر عظیم و انسانی شان از کلمه ایثار و از خودگذشتگی

به پاس حافظه سرشار و کرمای امید بخش وجودشان که در این سردترین روزگار ان بهترین پشتیبان است

به پاس قلب های بزرگشان که فریاد رس است و سرگردانی و ترس در پناهشان به شجاعت می گراید

و به پاس محبت های بی دریغشان که هرگز فروکش نمی کند

این مجموعه را به پدر و مادر عزیزم تقدیم می کنم“

یا هو

ای هستی، بخش، وجود مبر نعمت بی کرانت توان سگر نیست، ذره ذره وجودم برای تو نزدیک شدن به تومی تند

الهی مراد دکن تادانش اندکم نه نزدانی باشد برای فزونی تکبر و غرور، نه حلقه ای برای اسارت و نه دست میله ای برای تجارت، بلکه گامی باشد برای تجلیل از تو و متعالی ساختن زندگی خود و دیگران

حال که توفیق جمع آوری و تهید این مجموعه را یافته ام، بر خود واجب می دانم از تمامی عزیزانی که در طی انجام این پژوهش از راهبانی و یاری شان بهره مند گشته ام، تشکر و قدردانی کنم و برای ایشان از درگاه پروردگار مهربان آرزوی سعادت و پیروزی نمایم

در ابتدا صمیمانه ترین تقدیرها، تقدیم به خانواده عزیز و مهربانم که به نوازه حامی و مشوقم بوده اند و بی نمونه روزهای سخت و آسان زندگی ام بدون دعای خیر، و برکت وجودشان غیر ممکن بود

از اساتید راهبانی ارجمند جناب آقای دکتر نوید مقرب که با سه صدر و صبوری مرا راهبانی نموده و بار بار نظرات سازنده و راهنمایی بی دریغشان در پیشبرد این پایان نامه سعی تمام مبذول داشتند، کمال تشکر را دارم

از اساتید مشاور گرامی جناب آقایان دکتر مصطفی سعادت، دکتر ایرج سعادت و دکتر مریار امینی نسب که در طول این تحقیق بارها، بنمودهای خود مرا مورد لطف خویش قرار دادند، صمیمانه سپاسگزارم

از داور محترم جناب آقای دکتر صابر صادقی که زحمت بازخوانی و داوری این مجموعه را به عهده داشتند، صمیمانه تشکر و قدردانی می نمایم

از کلیه اساتید گرانقدر که در دوران تحصیل از محضرشان کسب فیض نمودم، تشکر می نمایم

و در نهایت از تمامی دوستان و هم کلاسیهای عزیزم که در طول این مدت افتخار آشنایی و مصاحبت با آنها را داشته ام، به پاس محبت های بی دریغشان سپاسگزارم



## چکیده

# مدل‌سازی و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی ساختار سه‌بعدی Survivin و بررسی اثر جهش T34A بر ساختار پروتئین

به کوشش

فرناز قاسمیان

Survivin پروتئینی است که مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (آپاپتوز) را مهار نموده و چرخه تقسیم سلولی را نیز تنظیم می‌نماید. این پروتئین به شدت در اغلب تومورهای انسانی بیان می‌شود، اما در اکثر بافت‌های طبیعی تمایز یافته قابل شناسایی نیست. از میان مطالعات مرتبط با تاثیر جهش‌های مهارکننده Survivin در سلول‌های سرطانی، فرم جهش‌یافته T34A مورد توجه بیشتری قرار گرفته است. نتایج به دست آمده از مدل‌سازی و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی ساختار طبیعی و جهش‌یافته این پروتئین نشان می‌دهد که ایجاد جهش فوق احتمالاً برهمکنش‌های بین Survivin و پروتئین‌های HBXIP (فاکتور کمکی برای اجرای عملکرد آنتی‌آپاپتوزی Survivin) و XPO 1 (پروتئینی که به خروج Survivin از هسته کمک می‌نماید) را دچار اختلال می‌نماید. از سوی دیگر، این جهش ممکن است باعث تسهیل و تقویت برهمکنش‌های میان Survivin و پروتئین‌های Smac/DIABLO (پروتئین مهارکننده فعالیت آنتی‌آپاپتوتیک Survivin)، Borealin و INCENP (دو زیرواحد موجود در کمپلکس CPC که در تنظیم صحیح چرخه تقسیم سلولی نقش دارند) و نیز هیستون H3 (پروتئین مورد نیاز برای تفکیک صحیح کروموزوم‌ها در حین تنظیم چرخه تقسیم سلولی) گردد. نتایج مذکور با نتایج به دست آمده از مطالعات تجربی سازگارند.

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱.....	فصل اول: مقدمه
۱.....	۱-۱- معرفی خانواده مهارکنندگان آپايتوز (IAPs)
۳.....	۲-۱- پروتئين Survivin
۴.....	۱-۲-۱- ايزوفرم‌هاى Survivin
۵.....	۲-۲-۱- ساختار Survivin
۸.....	۳-۲-۱- بيان Survivin در بافت‌هاى مختلف
۱۰.....	۴-۲-۱- عملکرد Survivin
۱۰.....	۱-۴-۲-۱- عملکرد Survivin در مهار آپايتوز
۱۰.....	۱-۱-۴-۲-۱- تعريف آپايتوز
۱۱.....	۲-۱-۴-۲-۱- مسيرهاى آپايتوزى
۱۲.....	۳-۱-۴-۲-۱- نقش پروتئين‌هاى IAP در مهار آپايتوز
۱۳.....	۲-۴-۲-۱- عملکرد Survivin در تنظيم چرخه سلولى
۱۸.....	۵-۲-۱- خروج Survivin از هسته
۱۹.....	۶-۲-۱- مکانيسم تجزيه Survivin
۱۹.....	۷-۲-۱- Survivin و سرطان
۲۱.....	۳-۱- دستكارى پروتئين‌ها

۲.۱.....	۴-۱- شبیه‌سازی دینامیک مولکولی
۲.۳.....	۵-۱- هدف پایان‌نامه
۲.۵.....	فصل دوم: مروری بر پژوهش‌های پیشین
۲.۸.....	فصل سوم: مواد و روش‌ها
۲.۸.....	۳-۱- مدل‌سازی پروتئین‌های طبیعی و جهش‌یافته
۲.۹.....	۳-۲- شبیه‌سازی دینامیک مولکولی
۳.۳.....	فصل چهارم: نتایج
۳.۳.....	۴-۱- کلیات
۳.۶.....	۴-۲- ویژگی‌های کلی پروتئین
۳.۶.....	۴-۲-۱- دینامیک ساختار پروتئین
۴.۱.....	۴-۲-۲- انرژی گرمکس
۴.۳.....	۴-۲-۳- شعاع ژیراسیون
۴.۵.....	۴-۲-۴- سطوح در معرض حلال
۴.۷.....	۴-۲-۵- پیوندهای هیدروژنی
۴.۸.....	۴-۲-۶- جایگاه یون روی
۴.۹.....	۴-۳- بررسی تغییرات ساختاری دومین BIR
۵.۴.....	۴-۴- بررسی تغییرات ساختاری ناحیه اتصال Smac/DIABLO
۵.۸.....	۴-۵- بررسی تغییرات ساختاری ناحیه اتصال پروتئین‌های INCENP و Borealin
۶.۲.....	۴-۶- بررسی تغییرات ساختاری ناحیه اتصال پروتئین XPO 1
۶.۴.....	۴-۷- بررسی تغییرات ساختاری ناحیه اتصال هیستون H3
۶.۸.....	فصل پنجم: نتیجه‌گیری و بحث
۷.۴.....	فصل ششم: فهرست منابع

## فهرست جدول‌ها

صفحه	عنوان و شماره
.....۳۴.	جدول ۴-۱- مشخصات جعبه شبیه‌سازی پروتئین‌های طبیعی و دستکاری شده
.....۳۵.	جدول ۴-۲- مقادیر دما، فشار و چگالی در مدل‌های طبیعی و دستکاری شده
.....۳۷.	جدول ۴-۳- مقادیر متوسط RMSD کل اتم‌ها بر حسب آنگستروم که در کل زمان شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است
.....۳۸.	جدول ۴-۴- مقادیر متوسط RMSD کل اتم‌ها به ازای هر باقیمانده بر حسب آنگستروم که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است
.....۴۰.	جدول ۴-۵- مقادیر متوسط RMSF کل اتم‌ها بر حسب آنگستروم که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است
.....۴۰.	جدول ۴-۶- مقادیر متوسط RMSF ستون فقرات بر حسب آنگستروم که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است
.....۴۱.	جدول ۴-۷- انرژی‌های میانگین مدل‌های طبیعی و دستکاری شده بر حسب مگاژول/مول که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است
.....۴۴.	جدول ۴-۸- مقادیر متوسط شعاع ژیراسیون بر حسب آنگستروم که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است
.....۴۵.	جدول ۴-۹- سطوح در معرض حلال باقیمانده‌های اسید آمینه‌ای ۳۴ بر حسب آنگستروم مربع که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است
.....۴۶.	جدول ۴-۱۰- وسعت میانگین سطوح در معرض حلال آب‌گریز، آب‌دوست و کل پروتئین بر حسب نانومتر مربع که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است

جدول ۴-۱۱- تعداد پیوندهای هیدروژنی به ازای هر فریم زمانی که در ۱۰ نانوثانیه پایانی میانگین گرفته شده است

۴.۷

جدول ۴-۱۲- مقادیر متوسط فاصله یون روی از چهار اتم متصل به آن بر حسب آنگستروم که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است

۴.۸

جدول ۴-۱۳- مقادیر متوسط RMSD باقیمانده‌های ۸۸-۱۸ بر حسب آنگستروم که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است

۵.۰

جدول ۴-۱۴- مقادیر متوسط RMSF باقیمانده‌های ۸۸-۱۸ بر حسب آنگستروم که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است

۵.۱

جدول ۴-۱۵- مقادیر متوسط شعاع ژیراسیون باقیمانده‌های ۸۸-۱۸ بر حسب آنگستروم در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی

۵.۲

جدول ۴-۱۶- تعداد پیوندهای هیدروژنی باقیمانده‌های ۸۸-۱۸ که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است

۵.۲

جدول ۴-۱۷- وسعت میانگین سطوح در معرض حلال آب‌گریز، آب‌دوست و کل باقیمانده‌های ۸۸-۱۸ بر حسب نانومتر مربع که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است

۵.۳

جدول ۴-۱۸- وسعت میانگین سطوح در معرض حلال باقیمانده‌های ۵۴، ۶۴، ۶۵، ۶۷، ۷۶ و ۸۰ بر حسب نانومتر مربع که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است

۵.۵

جدول ۴-۱۹- وسعت میانگین سطوح آب‌گریز در معرض حلال باقیمانده‌های ۵۴، ۶۴، ۶۵، ۶۷ و ۸۰ بر حسب آنگستروم مربع که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است

۵.۵

جدول ۴-۲۰- مقادیر متوسط فاصله بین برخی باقیمانده‌های موجود در پاکت اتصال Smac/DIABLO بر حسب آنگستروم که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است

۵.۶

جدول ۴-۲۱- مقادیر متوسط RMSF باقیمانده‌های ۵۴، ۶۴، ۶۵، ۶۷ و ۸۰ بر حسب آنگستروم که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است

۵.۶

جدول ۴-۲۲- مقادیر متوسط RMSF کل اتم‌های باقیمانده‌های موجود در پاکت اتصال Smac/DIABLO بر حسب آنگستروم که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است .....۵۷

جدول ۴-۲۳- وسعت میانگین سطوح در معرض حلال باقیمانده‌های ۱۴-۶ و ۱۰۲-۸۹ بر حسب نانومتر مربع در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی .....۵۹

جدول ۴-۲۴- وسعت میانگین سطوح در معرض حلال باقیمانده‌های ۶، ۱۰، ۹۳، ۱۰۱ و ۱۰۲ بر حسب نانومتر مربع در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی .....۶۰

جدول ۴-۲۵- مقادیر متوسط جذر میانگین مجذور تحرکات باقیمانده‌های ۱۰۲-۸۹ و ۱۴-۶ بر حسب آنگستروم در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی .....۶۱

جدول ۴-۲۶- مقادیر متوسط جذر میانگین مجذور تحرکات باقیمانده‌های ۶، ۱۰، ۹۳، ۱۰۱ و ۱۰۲ بر حسب آنگستروم در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی .....۶۱

جدول ۴-۲۷- مقادیر متوسط جذر میانگین مجذور تحرکات باقیمانده‌های ۹۸-۸۹ بر حسب آنگستروم که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است .....۶۳

جدول ۴-۲۸- وسعت میانگین سطوح در معرض حلال آب‌گریز، آب‌دوست و کل باقیمانده‌های ۹۸-۸۹ بر حسب نانومتر مربع که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است .....۶۳

جدول ۴-۲۹- مقادیر متوسط جذر میانگین مجذور تحرکات باقیمانده‌های ۵۱، ۵۴، ۶۲، ۶۳، ۶۴، ۶۵، ۶۷، ۷۱، ۷۶ و ۸۰ بر حسب آنگستروم که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است .....۶۵

جدول ۴-۳۰- وسعت میانگین سطوح در معرض حلال آب‌گریز، آب‌دوست و کل باقیمانده‌های ۵۱، ۵۴، ۶۲، ۶۳، ۶۴، ۶۵، ۶۷، ۷۱، ۷۶ و ۸۰ پروتئین Survivin بر حسب نانومتر مربع که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است .....۶۵

جدول ۴-۳۱- وسعت میانگین سطوح در معرض حلال کل هر یک از باقیمانده‌های ۵۱، ۵۴، ۶۲، ۶۳، ۶۴، ۶۵، ۶۷، ۷۱ و ۷۶ بر حسب نانومتر مربع که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است .....۶۶

## فهرست شکل‌ها

صفحه	عنوان و شماره
۳	شکل ۱-۱- پروتئین‌های خانواده مهارکنندگان آپاپتوز
۸	شکل ۱-۲- سطح پروتئین Survivin در حالت دایمر
۱۳	شکل ۱-۳- عملکرد Survivin در مهار آپاپتوز
۱۴	شکل ۱-۴- محل قرارگیری Survivin در حین میتوز
۱۶	شکل ۱-۵- کمپلکس Survivin، Borealin و INCENP
۱۸	شکل ۱-۶- ناحیه اتصال پروتئین Survivin به هیستون H3
۲۹	شکل ۳-۱- ساختار مدل‌های طبیعی و دستکاری شده
۳۰	شکل ۳-۲- پروتئین در مرکز جعبه مکعبی
۳۴	شکل ۴-۱- انرژی پتانسیل مدل‌های طبیعی و دستکاری شده پس از کمینه‌سازی انرژی
۳۶	شکل ۴-۲- جذر میانگین مجذور انحرافات کل اتم‌ها بر حسب آنگستروم در طول زمان شبیه‌سازی
۳۷	شکل ۴-۳- RMSD کل اتم‌ها به ازای هر باقیمانده اسید آمینه‌ای که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است
۳۸	شکل ۴-۴- RMSF کل اتم‌ها به ازای هر باقیمانده که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است
۳۹	شکل ۴-۵- RMSF ستون فقرات به ازای هر باقیمانده که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است
۴۲	شکل ۴-۶- انرژی‌های پتانسیل، کینتیک و کل در مدل‌های طبیعی و دستکاری شده که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است

.....۴۳	شکل ۴-۷- شعاع ژیراسیون کل اتم‌ها بر حسب آنگستروم که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است
.....۴۸	شکل ۴-۸- جایگاه اتم روی در پروتئین Survivin
.....۴۹	شکل ۴-۹- دومین BIR موجود در پروتئین Survivin
.....۵۰	شکل ۴-۱۰- RMSD باقیمانده‌های ۸۸-۱۸ بر حسب آنگستروم که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است
.....۵۱	شکل ۴-۱۱- RMSF باقیمانده‌های ۸۸-۱۸ به ازای هر باقیمانده که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است
.....۵۲	شکل ۴-۱۲- شعاع ژیراسیون باقیمانده‌های ۸۸-۱۸ بر حسب آنگستروم که در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده است
.....۵۴	شکل ۴-۱۳- ناحیه اتصال Survivin به Smac/DIABLO
.....۵۸	شکل ۴-۱۴- ناحیه دایمریزاسیون در پروتئین Survivin
.....۵۹	شکل ۴-۱۵- برهمکنش پروتئین‌های Survivin، Borealin و INCENP
.....۶۰	شکل ۴-۱۶- قرارگیری باقیمانده‌های ۷۰ و ۷۴ Borealin در پاکت آب‌گریز Survivin
.....۶۲	شکل ۴-۱۷- ناحیه اتصال پروتئین XPO 1 به Survivin
.....۶۴	شکل ۴-۱۸- پاکت اتصال هیستون H3 به Survivin



# فصل اول

## مقدمه

### ۱-۱- معرفی خانواده مهارکنندگان آپاپتوز<sup>۱</sup> (IAPs)

خانواده مهارکنندگان آپاپتوز، از یک دسته پروتئین‌های مهارکننده مرگ برنامه‌ریزی شده سلول<sup>۲</sup> تشکیل می‌شوند که در ابتدا به عنوان پروتئین‌های باکولوویروسی شناسایی شدند که از سلول میزبان در برابر آپاپتوز حفاظت می‌کردند. بعد از آن، این پروتئین‌ها در مخمر، بی‌مهرگان، و مهره‌داران یافت شدند (Ambrosini et al., 1997) (شکل ۱-۱). اعضای این خانواده در پستانداران شامل هشت پروتئین به نام‌های cIAP-1، cIAP-2، XIAP، ILP-2، NIAP، ML-IAP (Livin)، BRUCE (Apollon و Survivin می‌باشند و از لحاظ تکاملی از مخمر تا انسان به صورت حفاظت‌شده هستند و سلول را از فعال‌سازی آبشار کاسپازی و از بین رفتن حفاظت می‌کنند) (Zangemeister-Wittke and Simon, 2004).

از ویژگی‌های ساختاری تمام پروتئین‌های این خانواده وجود یک تا سه کپی از یک توالی حدود هفتاد اسیدآمینهای به نام دومین<sup>۳</sup> BIR می‌باشد که توسط یک موتیف حفاظت‌شده zinc finger (C3H) در انتهای آمینی<sup>۴</sup> پروتئین شناسایی می‌شود (Shi, 2000). این دومین برای برهمکنش پروتئین‌های IAP با پروتئین‌های پروآپاپتوتیک مانند کاسپازها<sup>۵</sup> ضروری است (Li et al., 1998). کاسپازها خانواده حفاظت‌شده‌ای از پروتئین‌ها هستند که پروتئین‌ها را به طور اختصاصی پس از

<sup>1</sup> Inhibitor of Apoptosis Proteins

<sup>2</sup> Cell Programmed Death

<sup>3</sup> Baculovirus IAP Repeat

<sup>4</sup> N-terminal

<sup>5</sup> Caspases (CysteinyI aspartate-specific proteases)

اسید آمینه آسپارتیک اسید برش می دهند. آبشار کاسپازی توسط محرک های آپاپتوزی گسترده ای از داخل و خارج سلول فعال می شود (Nuñez et al., 1998). کاسپازها به طور طبیعی به حالت غیرفعال زیموژن<sup>۶</sup> یا پروکاسپاز<sup>۷</sup> هستند، اما محرک های آپاپتوزی آنها را تبدیل به فرم فعال می کنند و بدین ترتیب یک آبشار پروتئولیتیک به راه می افتد که در نهایت سلول را از بین می برد (Nicholson et al., 1997).

علاوه بر دومین BIR، اغلب IAPها، دومین های عملکردی دیگری نیز دارند؛ دومین RING<sup>۸</sup> که در انتهای کربوکسیلی<sup>۹</sup> اغلب پروتئین های این خانواده یافت می شود، به E3 متصل می شود و پروتئین هدف را به سمت سیستم تجزیه ای یوبی کوئیتین- پروتئازوم<sup>۱۰</sup> هدایت می کند. برخی از IAPها نیز دارای دومین CARD<sup>۱۱</sup> می باشند که می تواند به برهمکنش های پروتئین- پروتئین کمک نماید (Eckelman et al., 2006).

اعضای خانواده IAP می توانند آپاپتوز را از طریق برهمکنش با کاسپازها و مهار فعالیت آنزیمی آنها مهار نمایند. این پروتئین ها در تقسیم سلولی، پیشرفت چرخه سلولی و هدایت سیگنالها<sup>۱۲</sup> نیز دخالت دارند (Schimmer et al., 2004).

---

<sup>6</sup> Zymogen

<sup>7</sup> Procaspase

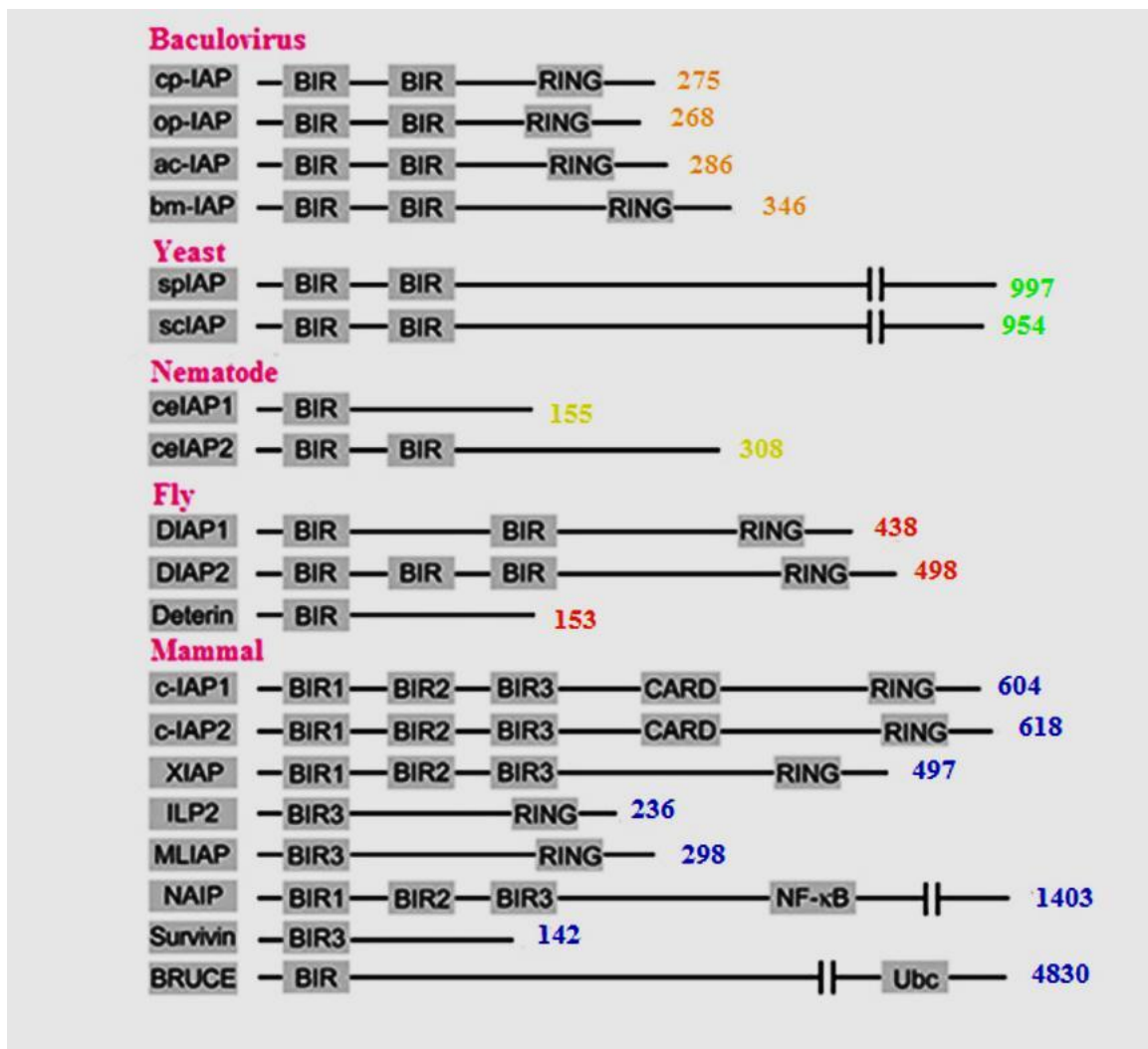
<sup>8</sup> Really Interesting New Gene

<sup>9</sup> C-terminal

<sup>10</sup> Ubiquitin-Proteasome

<sup>11</sup> Caspase Activation and Recruitment Domain

<sup>12</sup> Signal transduction



شکل ۱-۱- پروتئین‌های خانواده مهارکنندگان آپاتوز

## ۱-۲- پروتئین Survivin

از نظر زیست‌شناسان مولکولی، Survivin توسط یک ژن پیچیده رمزگذاری می‌شود که بیان آن توسط مکانیسم‌های رونویسی و پس از رونویسی تنظیم می‌شود (Mirza et al., 2002). بیوشیمی‌دان‌ها، Survivin را به عنوان یک پروتئین IAP منحصربه‌فرد از لحاظ ساختاری دانسته که