

موضوع سمینار: تغییرات در متابولیسم سلول های سرطانی

استاد راهنما: خانم دکتر هرمزی

ارائه دهنده: محمدرضا بیکدلی

تغییر رفتار سلول با تغییر در برنامه ریزی متابولیکی در سلول اتفاق می افتد و مشخص شده است که تغییرات متابولیکی مرتبط با تومور زایی تمام مراحل تعامل سلول-متابولیت را در بر می گیرد که شامل:

- (1) ایجاد توانایی که از این به بعد بتونه مواد مغذی لازم بیشتری به دست بیاورد
  - (2) ایجاد تغییرات در مسیرهای متابولیکی درون سلول که در نهایت بتونه به ویژگی تومورزایی سلول بیشتر کمک می کند،
  - (3) با ایجاد اثرات طولانی مدت بر سلول، مثلا تغییرات ی که باعث تمایز در خود سلول های سرطانی بشود و یا تغییراتی در اجزای ریزمحیط اطراف تومور
- برای نگاهی دقیق تر تغییرات متابولیکی مرتبط با سرطان را در شش بخش سازماندهی کردم:

- (1) جذب غیرقابل تنظیم گلوکز و اسیدهای آمینه
- (2) استفاده از حالت های فرصت طلبانه کسب مواد مغذی
- (3) استفاده از واسطه های چرخه گلیکولیز/TCA برای بیوسنتز و تولید NADPH،
- (4) افزایش تقاضا برای نیتروژن،
- (5) تغییرات در تنظیم ژن متابولیت محور،
- (6) تعاملات متابولیکی با ریزمحیط

### (1) جذب غیرقابل تنظیم گلوکز و اسیدهای آمینه

سلول سرطانی برای اینکه بتواند به طور مداوم به تقسیم خودش ادامه بده قبل از هر چیزی نیازمند ماده ی اولیه هست. پس تغییرات متابولیکی که به وجود می آید باید در جهت ایجاد سازوکارهایی برای دریافت این مواد غذایی عمل بکنه. دو ماده مغذی اصلی که از بقا و بیوسنتز در سلول های پستانداران حمایت می کنند، **گلوکز و گلوتامین** هستند.

اما سوالی که پیش می آید این هست که چه عامل یا عواملی سبب می شه که سلول های توموری این مقدار زیاد از گلوکز و گلوتامین رو به درون خود وارد بکنن؟ و چرا در حالت عدی این اتفاق نمی افته؟

علیرغم احاطه شدن سلول ها توسط پلاسمای غنی از مواد مغذی و مایع خارج سلولی، سلول های متازوئن (جانوران پر سلولی) مواد مغذی را به صورت Constitutive manner یا به عبارتی به صورت **ساختمندی** وارد نمی کنند (یعنی اینطور نیست که برای جذب یک مقدار خاصی از یک ماده ی غذایی طراحی شده باشه) حتی هجوم گلوکز به سلول ها ناشی از نیازهای بیوانرژیک فوری یک سلول هم نیست، بلکه برعکس، به شدت در نتیجه محرک های خارج سلولی سهمیه بندی می شود.

جذب مواد غذایی به شدت توسط دو عامل کنترل می شه .

1. فاکتور رشد

2. برهم کنش سلول ها با ماتریکس خارج سلولی

## (2) استفاده از حالت‌های فرصت‌طلبانه کسب مواد مغذی

سلول‌های سرطانی علیرغم اشتیاق جذب گلوکز و اسیدهای آمینه، اغلب با شرایط کمبود مواد مغذی در نتیجه افزایش نرخ مصرف مواد مغذی و ناکافی بودن منبع عروقی تومور مواجه می‌شوند. برای مقابله با ذخایر کاهش یافته پیش‌سازهای آنابولیک معمولی، سرطان‌های خاصی جهش‌هایی را به دست می‌آورند که توانایی سلولی را برای استفاده از راه‌های جایگزین برای به دست آوردن مواد مغذی لازم فعال می‌کند. از جمله روش‌های فرصت‌طلبانه:

- ماکروپینوسیتوز
- آنتوز یا فاگوسیتوز
- ماکرواتوفاژی
- وارد کردن اسیدهای چرب غیر اشباع "آماده" به شکل لیزوفسفولیپیدهای تک زنجیره‌ای آسیلی

## 3- استفاده از واسطه‌های چرخه گلیکولیز/TCA/برای بیوسنتز و تولید NADPH

در این مورد باید عرض کنم که اقتصاد کربن یک سلول در حال تکثیر به طور چشمگیری با سلولی که ساکن است متفاوت است. هنگامی که یک سلول تومور ساکن است، گلوکز ترجیحاً برای تولید استیل-CoA میتوکندریایی استفاده می‌شود که سپس در چرخه تری‌کربوکسیلیک (TCA) در معرض اکسیداسیون قرار می‌گیرد. الکترون‌های استخراج‌شده از واکنش‌های اکسیداتیو چرخه TCA از طریق  $NAD^+/NADH$  و  $FAD/FADH_2$  به زنجیره انتقال الکترون منتقل می‌شوند و یک گرادیان الکتروشیمیایی ایجاد می‌کنند که تولید ATP را تامین می‌کند.

اما در سلول‌های در حال تکثیر استفاده عمده از کربن احیا شده برای بیوسنتز طیف متنوعی از بیوملکول‌ها استفاده می‌شود. جمله این بیوملکول‌ها:

- اسیدهای چرب و کلسترول،
- مشتقات قند پنتوز و هگزوز،
- گلیسرول،
- نوکلئوتیدها
- و اسیدهای آمینه

برای دستیابی به این هدف، یک سلول در حال تکثیر نه تنها مقدار مواد مغذی مورد نیاز یک سلول را همانطور که در بالا ذکر شد افزایش می‌دهد، بلکه نحوه استفاده از مواد مغذی را نیز به طور فعال تغییر می‌دهد.

#### (4) افزایش تقاضا برای نیتروژن،

یکی دیگر از ویژگی های سلول های سرطانی تقاضای بالای آن ها برای نیتروژن هست که این نیتروژن می تونه در ملکول های زیادی به کار گرفته بشه

گلوتامین یک اسید آمینه غیر ضروری حاوی دو اتم نیتروژن احیا شده، به عنوان راه اصلی انتقال نیتروژن احیا شده بین سلول های موجودات متازوئه عمل می کند.

- گروه آمید گلوتامین یک اهداکننده ضروری نیتروژن برای بیوسنتز بازهای پورین و پیریمیدین است. بنابراین، یک مولکول گلوتامین در تولید اوراسیل و تیمین استفاده می شود، سیتوزین و آدنین هر کدام به دو عدد نیاز دارند و ساخت یک پایه گوانین برای یک سلول سه مولکول گلوتامین هزینه دارد.
- گلوتامات مشتق شده از گلوتامین به عنوان اهداکننده نیتروژن برای تولید تعدادی از اسیدهای آمینه غیر ضروری از طریق ترانس آمیناسیون عمل می کند.
- بیوسنتز آسپاراژین از آسپاراتات، که توسط آسپاراژین سنتتاز (ASNS) کاتالیز می شود، از نیتروژن آمید گلوتامین استفاده می کند. اگرچه آسپاراژین از نظر ساختاری مشابه گلوتامین است، اما تنها اسید آمینه ای است که سلول های پستانداران آن را کاتابولیز نمی کنند. با این حال، با وجود این، آسپاراژین نقش تنظیمی مهمی در شرایط محرومیت از گلوتامین ایفا می کند

اما چه عواملی در ایجاد مسیر های افزایش تقاضا نقش دارند:

- سیگنال رشد ؛ علاوه بر افزایش مصرف کربن در مسیرهای بیوسنتزی، سیگنال دهی رشد به طور همزمان تقاضای سلولی برای کاهش نیتروژن را افزایش می دهد.
- قبلا عرض کردیم که اثرات رونویسی c-myc و E2F منجر به افزایش جذب سلولی گلوتامین می شود..
- انکوژن c-myc بیوسنتز نوکلئوتیدی را با تنظیم مثبت بیان تعدادی از آنزیم های بیوسنتز نوکلئوتیدی هماهنگ می کند از جمله:

✓ فسفریبوزیل پیروفسفات سنتتاز 2 (PRPS2) را که اولین مرحله بیوسنتز پورین را کاتالیز می کند.

✓ کاربامویل فسفات سنتتاز (CAD) II که آبشار ساخت حلقه پیریمیدین را آغاز می کند.

✓ تیمیدیلات سنتتاز (TS)

اینوزین مونوفسفات دهیدروژناز 1 (IMPDH1) و 2 (IMPDH2)

#### (5) تغییرات در تنظیم ژن متابولیت محور،

مواردی که تا اینجا گفته شد بیشتر مربوط بود به تاثیراتی که انکوژن ها می تونستن بگذارن و یا تغییرات آلوستریکی که متابولیت ها می تونن بر آنزیم ها بگذارن اما حالا دیده شده که تغییر در سطح متابولیت های مختلف می تونه تاثیر بگذاره بر خاموش یا بیان شدن ژن ها

"شبکه‌های متابولیک خود صرفاً گیرنده‌های غیرفعال سیگنال‌های رشد نیستند، بلکه برعکس، مستقیماً اطلاعات مربوط به وضعیت متابولیک سلولی را به مجموعه‌ای از آنزیم‌های تنظیم‌کننده منتقل می‌کنند، از جمله آنزیم‌هایی که واسطه رسوب و حذف علائم اپی ژنتیکی هستند"

- فعال شدن مسیر Akt، استیل‌اسیون کلی هیستون را افزایش می‌دهد. Akt فعال شده با فعال کردن ACLY (ATP Citrate Lyase)، که سیترات سیتوزولی را به استیل-CoA و آگزالواستات تبدیل می‌کند، حوضچه خارج میتوکندری استیل-CoA را گسترش می‌دهد.
- کروتونیل-CoA: علاوه بر استیل-CoA، اخیراً نشان داده شده است که یک p300 هیستون استیل ترانسفراز از کروتونیل-CoA نیز به عنوان یک سوبسترا استفاده می‌کند. مشخص شد که رسوب علائم کروتونیل بر روی بقایای اسید آمینه منتخب در دم هیستون، بیان ژن را حتی قوی‌تر از علائم استیل فعال می‌کند. کروتونیل کوآ را می‌توان از کاتابولیسم لیزین و تربیتوفان و همچنین بوتیرات اسید چرب با زنجیره کوتاه تولید کرد.
- در واقع، طیف وسیعی از MARK های هیستونی جدید، مانند فرمیلاسیون، پروپونیلاسیون، بوتیریلاسیون، مالونیلاسیون و سوکسینیلاسیون، اخیراً توسط طیف سنجی جرمی پشت سر هم شناسایی شده‌اند.
- تعدادی از گزارش‌های اخیر نشان می‌دهد که متیلاسیون هیستون و DNA به تغییرات در سطوح SAM حساس است.

## (6) تعاملات متابولیکی با ریزمحیط

آخرین ویژگی که به بررسی اون می‌پردازیم تاثیر خاصی هست که سلول‌های سرطانی بر سلول‌ها و محیط اطراف خودشان می‌گذارند. وضعیت متابولیک یک سلول نه تنها بر تصمیم‌گیری درازمدت خودش تأثیر می‌گذارد، بلکه این پتانسیل را دارد که بر سرنوشت سلول‌های دیگر که در مجاورت آن هستند هم تأثیر بگذارد.

در واقع، انواع مختلفی از انواع سلول‌های پایدار ژنتیکی، شناخته شده‌اند که تحت تغییرات فنوتیپی مشخص به دلیل اقامت در مجاورت یک تومور در حال رشد قرار می‌گیرند از جمله:

- از جمله فیروپلاست‌های مرتبط با تومور،
- سلول‌های اندوتلیال،
- و اجزای سیستم ایمنی ذاتی و سازگار

اینکه چگونه سلول‌های سرطانی ریزمحیط خود را برای کمک به رشد و انتشار تومور برنامه‌ریزی مجدد می‌کنند، حوزه‌ای است که در آن تحقیقات شدیدی انجام می‌شود، اما واضح است که چنین برنامه‌ریزی مجددی استراتژی‌های متعددی را در بر می‌گیرد، از جمله

- عوامل رشد ترشح شده
- و تغییرات در ماتریکس خارج سلولی
- و برهمکنش‌های سلول-سلول.
- تغییر ترکیب متابولیک محیط خارج سلولی اطراف خود (موضوع ما)

اما دو عامل از میان عوامل تاثیرگذار دیگر بر محیط خارج سلول‌های سرطانی بیشتر شناخته شده‌اند:

- 1- تجمع لاکتات و اسیدی شدن همزمان فضای خارج سلولی
- 2- تبدیل یک اسید آمینه ضروری، تربیتوفان، به مشتق آن، کینورین

سوالات باقی مانده

. در حالی که بیشتر مطالعات تا این مرحله بر روی تغییرات در متابولیسم گلوکز و گلوتامین متمرکز شده‌اند، سلول‌های سرطانی از طیف وسیعی از مواد مغذی دیگر، از جمله اسیدهای آمینه حاوی گوگرد، سیستئین و متیونین، اسیدهای چرب ضروری، کولین و استفاده می‌کنند. و البته فلزات و ویتامین‌ها. که نیاز هست در این موارد هم تحقیق صورت بگیرد.

ارائه دهنده : محمدرضا بیکدلی