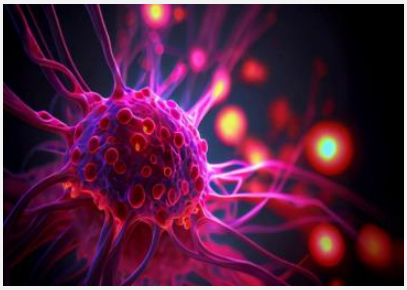

چهار شنبه 13 اسفند 1404 - 00:37

ترکیب ضدپیری یا محرک سرطان؟

دانشمندان علت اینکه یک ترکیب ضد پیری محبوب ممکن است به سرطان نیز دامن بزند را فاش کردند.

دانشمندان علت اینکه یک ترکیب ضد پیری محبوب ممکن است به سرطان نیز دامن بزند را فاش کردند.

به گزارش ایسنا، مولکولی که با طول عمر مرتبط است، ممکن است یک زندگی دوگانه پنهان داشته باشد و از یک سو سلول های سالم را تقویت کند و از سوی دیگر سرطان را تقویت کند.

به نقل از ساینس دیلی، پلی آمین ها که مولکول های طبیعی موجود در هر سلول زنده هستند، به دلیل توانایی شان در تقویت پاکسازی سلولی و حمایت از پیری سالم، به ستاره هایی در دنیای طول عمر تبدیل شده اند. اما یک پیچش تاریک وجود دارد: سطوح بالای همین مولکول ها به طور مداوم در سرطان مشاهده می شود، جایی که تومورها به طور تهاجمی رشد می کنند.

پلی آمین ها مولکول هایی هستند که به طور طبیعی تولید می شوند و در تمام سلول های زنده وجود دارند. آن ها نقش حیاتی در عملکردهای زیستی اساسی، از جمله رشد و تخصص سلولی دارند. در سال های اخیر، دانشمندان بر روی این ترکیبات، به ویژه اسپرمیدین، به دلیل پتانسیل آن ها برای حمایت از پیری سالم تمرکز کرده اند. آن ها که اغلب به عنوان محافظت کننده های سلولی توصیف می شوند، نشان داده اند که اتوفاژی را که یک فرآیند بازیافت سلولی است و اجزای آسیب دیده را پاک می کند، تحریک می کنند. این مزیت تا حد زیادی به پروتئینی به نام فاکتور شروع ترجمه یوکاریوتی ۵A (eIF۵A۱) بستگی دارد.

در عین حال، محققان بارها سطح بالایی از پلی آمین ها را در بسیاری از انواع سرطان ها مشاهده کرده اند که در آن ها با رشد تهاجمی تومور مرتبط هستند. این تضاد یک معمای علمی ایجاد کرده است. چگونه ممکن است همان مولکول هایی که به نظر می رسد طول عمر را افزایش می دهند، با سرطان نیز مرتبط باشند؟

اگرچه ارتباط بین پلی آمین ها و سرطان سال هاست که شناخته شده است، اما مکانیسم های دقیق نقش آن ها در پیشرفت تومور هنوز مشخص نیست. سلول های سرطانی به تغییر متابولیسم خود معروف هستند و برای تولید سریع انرژی به شدت به گلیکولیز هوازی متکی هستند. با این حال، چگونگی تأثیر دقیق پلی آمین ها بر این تغییر متابولیکی به طور کامل درک نشده است.

علاوه بر پیچیدگی، eIF۵A۱ عملکردهای خوبی در سلول های سالم و طبیعی دارد. یک پروتئین نزدیک به آن ها به نام eIF۵A۲ که ۸۴ درصد از توالی اسید آمینه مشابهی با eIF۵A۱ دارد، با توسعه سرطان مرتبط بوده است. اینکه چرا دو پروتئین با ترکیب تقریباً یکسان رفتار بسیار متفاوتی دارند، یک سوال بزرگ بی پاسخ بوده است.

برای بررسی این موضوع، گروهی به رهبری دانشیار کیوهی هیگاشی از دانشکده علوم دارویی دانشگاه علوم توکیو در ژاپن، مطالعه ای عمیق با استفاده از روش های پیشرفته مولکولی و پروتئومیک انجام دادند. این یافته ها روشن می کند که چگونه پلی آمین ها رشد سلول های سرطانی را از طریق مسیرهای زیستی که با مسیرهای دخیل در پیری سالم متفاوت است، تحریک می کنند.

محققان با رده های سلولی سرطانی انسان کار کردند تا بررسی کنند که چگونه پلی آمین ها بر تولید و متابولیسم پروتئین تأثیر می گذارند. آنها ابتدا سطح پلی آمین را با استفاده از یک دارو کاهش دادند، سپس با افزودن اسپرمیدین آنها را بازیابی کردند. این رویکرد به آنها اجازه داد تا تأثیر پلی آمین ها را بر سلول های سرطانی مستقیماً اندازه گیری کنند. آنها با استفاده از روش های پروتئومیک با وضوح بالا، تغییرات را در بیش از ۶۷۰۰ پروتئین تجزیه و تحلیل کردند.

نتایج آنها نشان داد که پلی آمین ها در درجه اول گلیکولیز، فرایندی که به سرعت گلوکز را به انرژی تبدیل می کند، را تقویت می کنند، نه اینکه تنفس میتوکندریایی را که ارتباط نزدیکی با پیری سالم دارد، افزایش دهند. این گروه همچنین دریافت که پلی آمین ها سطح eIF۵A۲ و پنج پروتئین ریبوزومی، از جمله RPL۳۶AL، RPS ۲۷A و RPL۲۲L۱ را افزایش می دهند که همگی با شدت سرطان مرتبط هستند.

مقایسه eIF۵A۱ و eIF۵A۲ داده های مهمی را ارائه داد. دکتر هیگاشی توضیح می دهد: فعالیت زیستی پلی آمین ها از طریق eIF۵A بین بافت های طبیعی و سرطانی متفاوت است. در بافت های طبیعی، eIF۵A۱ که توسط پلی آمین ها فعال می شود، میتوکندری را از طریق اتوفاژی فعال می کند، در حالی که در بافت های سرطانی، eIF۵A۲ که سنتز آن توسط پلی آمین ها تقویت می شود، بیان ژن را در سطح ترجمه کنترل می کند تا تکثیر سلول های سرطانی را تسهیل کند.

به عبارت دیگر، پلی آمین ها بسته به اینکه بر کدام پروتئین تأثیر می گذارند، اثرات بسیار متفاوتی ایجاد می کنند. در سلول های سالم، آنها از نگهداری سلولی و تولید انرژی پشتیبانی می کنند. در سلول های سرطانی، آنها به رشد سریع کمک می کنند.

آزمایش های بیشتر نشان داد که چگونه پلی آمین ها سطح eIF۵A۲ را افزایش می دهند. در شرایط معمول، تولید پروتئین eIF۵A۲ توسط یک مولکول آران ای تنظیمی کوچک به نام miR-۶۵۱۴-۵p مهار می شود. محققان دریافتند که پلی آمین ها این ترمز طبیعی را مختل می کنند و به eIF۵A۲ اجازه می دهند تا در مقادیر بیشتری تولید شود. آنها همچنین نشان دادند که eIF۵A۲ در مقایسه با eIF۵A۱ گروه متمایزی از پروتئین ها را کنترل می کند و این ایده را تقویت می کند که این دو پروتئین مشابه عملکردهای جداگانه ای دارند.

این یافته ها پیامدهای مهمی هم برای درمان سرطان و هم برای استفاده از مکمل های پلی آمین دارند. نتایج نشان می دهد که زمینه زیستی چقدر اهمیت دارد. در بافت های سالم، پلی آمین ها ممکن است از طریق eIF۵A۱ مزایای ضد پیری ارائه دهند. در بافت هایی که سرطانی هستند یا در معرض خطر بدخیم شدن قرار دارند، همین مولکول ها می توانند رشد تومور را از طریق eIF۵A۲ تحریک کنند. این رفتار دوگانه به توضیح این موضوع کمک می کند که چرا تفسیر پلی آمین ها در تحقیقات پزشکی بسیار

چالش برانگیز بوده است.
این مطالعه همچنین یک هدف درمانی جدید و امیدوارکننده را شناسایی می کند. هدف قرار دادن eIF۵A۲ به طور خاص، از نظر تئوری می تواند سرعت رشد سرطان را بدون تداخل با اثرات مفید مرتبط با eIF۵A۱ کاهش دهد.
به طور کلی، این تحقیق پیشرفت قابل توجهی در درک نقش های پیچیده و گاهی متناقض پلی آمین ها نشان می دهد. در آینده، دانشمندان ممکن است بتوانند استراتژی هایی را طراحی کنند که اثرات مثبت آنها بر پیری سالم را حفظ کند و در عین حال پتانسیل آنها را برای حمایت از توسعه سرطان کاهش دهد.