



Struktura gęstości tkanek w kontekście nowotworów

Studenckie Koło Naukowe URcell

Opiekun naukowy dr hab. n. med. inż. Dorota Bartusik-Aebisher, prof. UR

Uniwersytet Rzeszowski

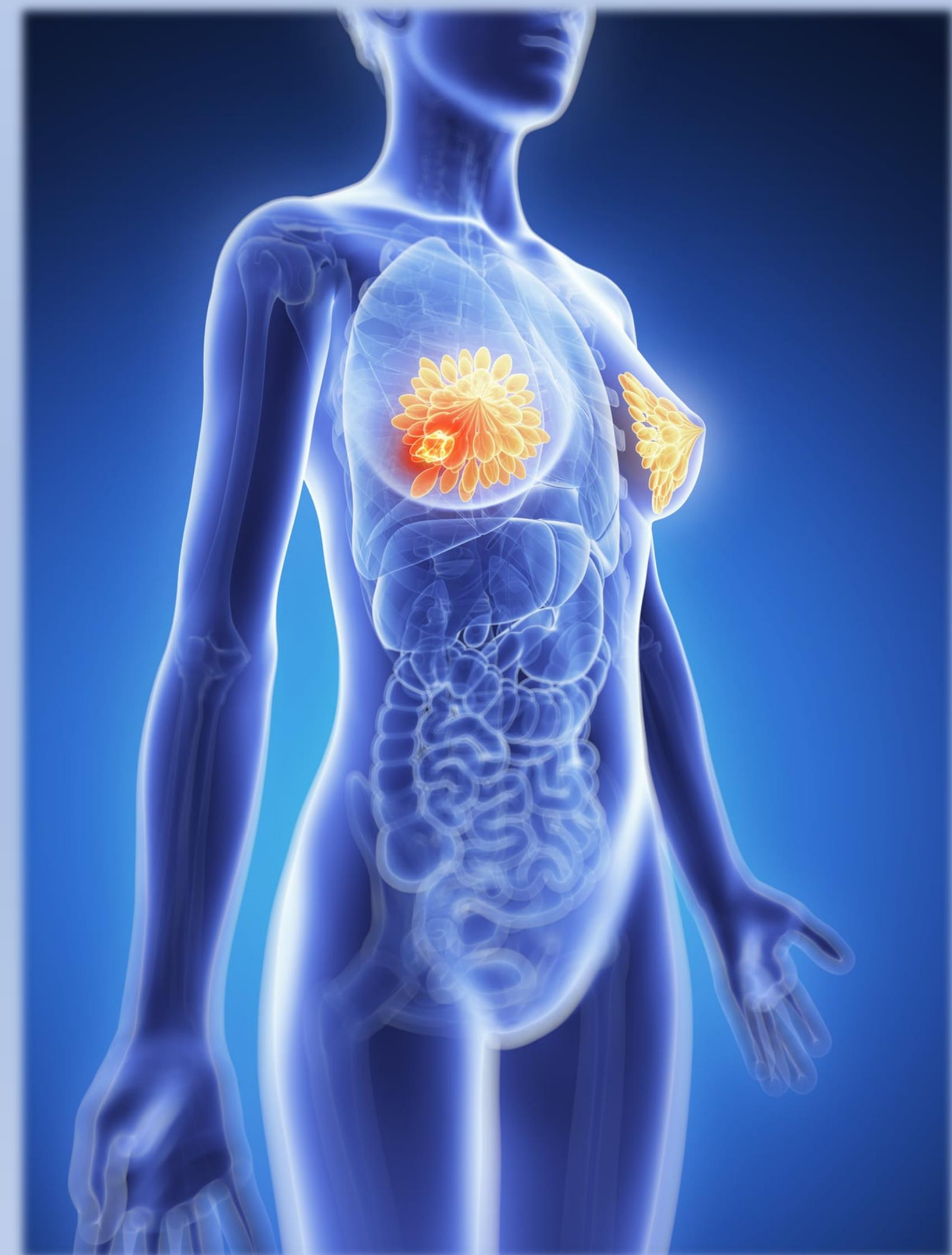
Bernadetta Jakubowska, Katarzyna Jucha, Zuzanna Kawa, Izabela Kiebała, Sylwia Lepak

Charakterystyka kolagenów, proteoglikanów w komórkach zdrowych i nowotworowych

Kolageny to grupa białek, które różnią się między sobą budową i przeznaczeniem w organizmie. Obecnie jest znane 29 typów tego białka. Struktury odpowiadające za ich produkcję to głównie retikulum endoplazmatyczne szorstkie, rybosomy i aparat Golgiego. Proformy kolagenu są transportowane na zewnątrz komórki, do macierzy pozakomórkowej (ECM), gdzie zachodzi ich ostateczna obróbka i formowanie włókien. Dojrzałe włókna tych białek w macierzy pozakomórkowej przyjmują charakterystyczny układ przestrzennej siatki, który pozwala pełnić im przeznaczone funkcje m.in. za utrzymanie sprężystości i integralności tkanki. Ich biodegradacja zachodzi przy działaniu enzymów z grupy metaloproteinaz. Geny kodujące dany łańcuch polipeptydowy kolagenu mogą ulec mutacjom powodującym zmiany w strukturze kolagenu. W efekcie może to doprowadzić do zmian w obrębie macierzy zewnątrzkomórkowej oraz sprzyjać procesom nowotworzenia. Nienaruszona struktura kolagenu stanowi fizyczną barierę dla komórek nowotworowych, jednak najnowsze badania pokazują, iż może on brać udział w proliferacji owych komórek. Wówczas, następuje wzrost poziomu metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP). MMP degradując składniki struktury ECM, takie jak wspomniany kolagen, a także proteoglikany. Następuje zmiana spistości tkanki, co umożliwia migrację komórek nowotworowych i tworzenie przerzutów.

Proteoglikany są podklasą glikoprotein. Wiele z nich jest związanych również z błoną komórkową i występuje jako receptory, między innymi dla czynników wzrostowych, cytokin i składników ECM. Proteoglikany ułatwiają migrację komórkową komórkom ruchliwym przez tworzenie w ECM uwodnionych domen. Jeżeli chodzi o proteoglikan CD44 występuje on na powierzchni komórek ruchliwych zarówno prawidłowych, jak i nowotworowych. W komórkach czerniaka stwierdzono zależność między istnieniem połączeń CD44 z cytoszkieletem a ruchliwością komórek. W momencie zaniku tych połączeń komórki tracą zdolność do lokomocji. Utworzone przez nie połączenia między komórką i ECM mogą być rozkładane przez różne enzymy- np. proteazy. Hamowanie aktywności tych enzymów specyficznymi inhibitorami utrzymuje adhezję komórek nowotworowych, natomiast znosi ich inwazyjność (ruchliwość).

Niedawno wykazano, że cyklokreatyna hamująca szlak biosyntezy kreatyny, blokuje transport fosfokreatyny, tym samym spowalniając syntezę i obniżając wewnątrzkomórkowego ATP w komórkach nowotworowych. Przyczynia się to także do zahamowania komórek nowotworowych.



Charakterystyka estrów fosforanowych

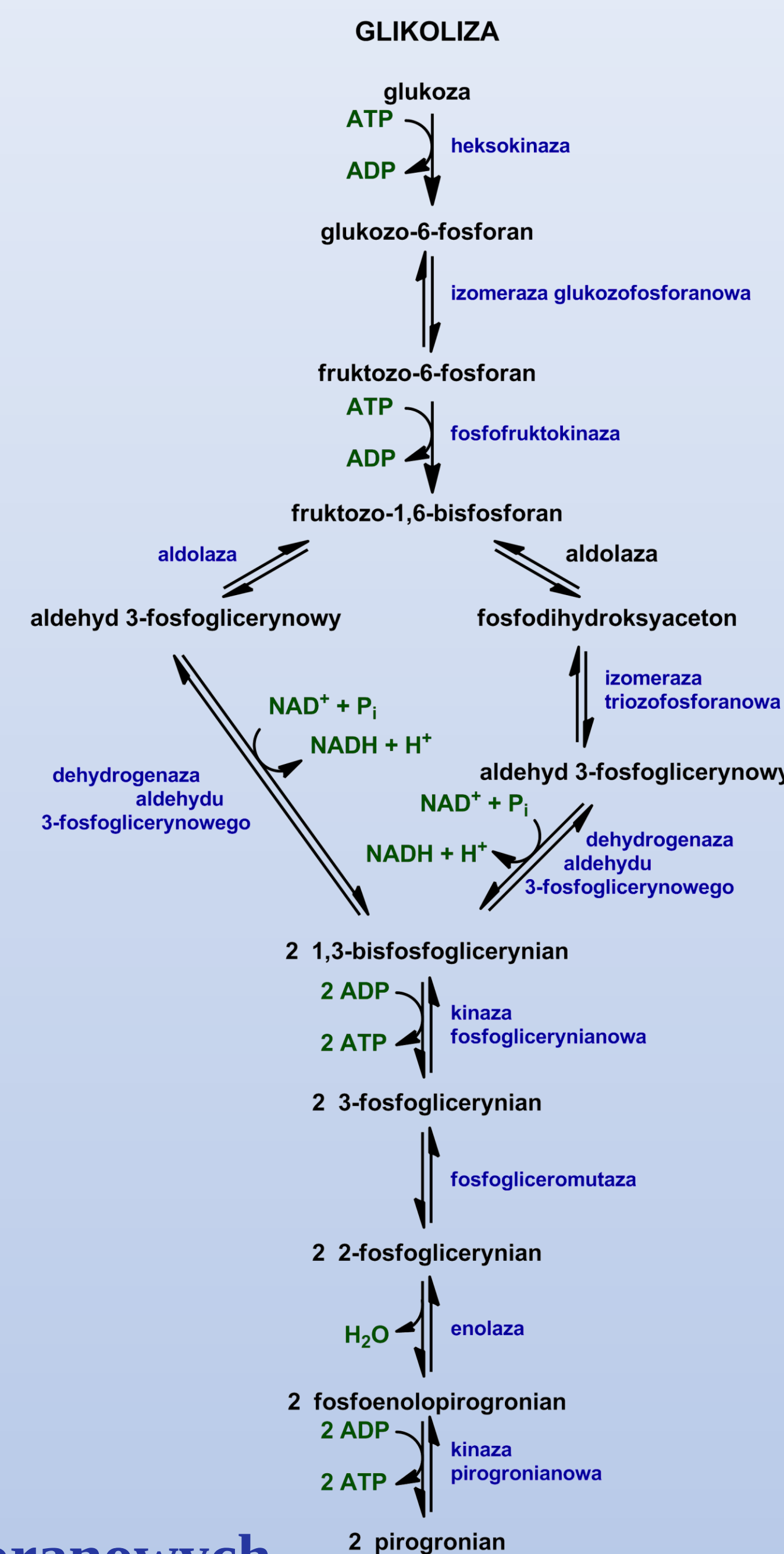
W tkankach nowotworowych, między innymi w przypadku nowotworu piersi, zauważono podwyższony poziom estrów fosforowych. Nadal nie jest do końca jasne, jakie zmiany metaboliczne prowadzą do tej zależności, jednak zmiany te są hipotezą związaną z nasiloną syntezą błon komórkowych, wzrostem komórek, dostępnością składników odżywczych oraz sygnalizacją komórkową poprzez hydrolizę lipidów.

Estry to związki chemiczne pochodzące formalnie z oksokwasu i związku hydroksylowego, takiego jak alkohol lub fenol. Estry są zwykle pochodnymi kwasu nie organicznego lub organicznego, w którym co najmniej jedna grupa -OH jest zastąpiona grupą -O-alkilową. Atom węgla grupy karbonylowej ma hybrydyzację sp² i budowę płaską, natomiast atom fosforu grupy fosforanowej – budowę tetraedryczną. Ważną konsekwencją tego faktu, jest możliwość występowania stereoizomerii związanej z obecnością stereogenicznego atomu fosforu w pochodnych fosfoestrowych. Fosfoestry pod wieloma względami mają właściwości zbliżone do estrów kwasów karboksylowych (trudno rozpuszczalne w wodzie, rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych) co wynika z tego, że zarówno atom fosforu grupy fosforanowej jak i atom węgla grupy estrowej charakteryzują się dużą elektrofilowością. Atrakcyjne właściwości zaobserwowano u polifosfoestrow (biodegradowalny szkielet, rozpuszczalne w wodzie, zdolne do derywatyzacji strukturalnej atomu fosforu).

Zastosowanie:

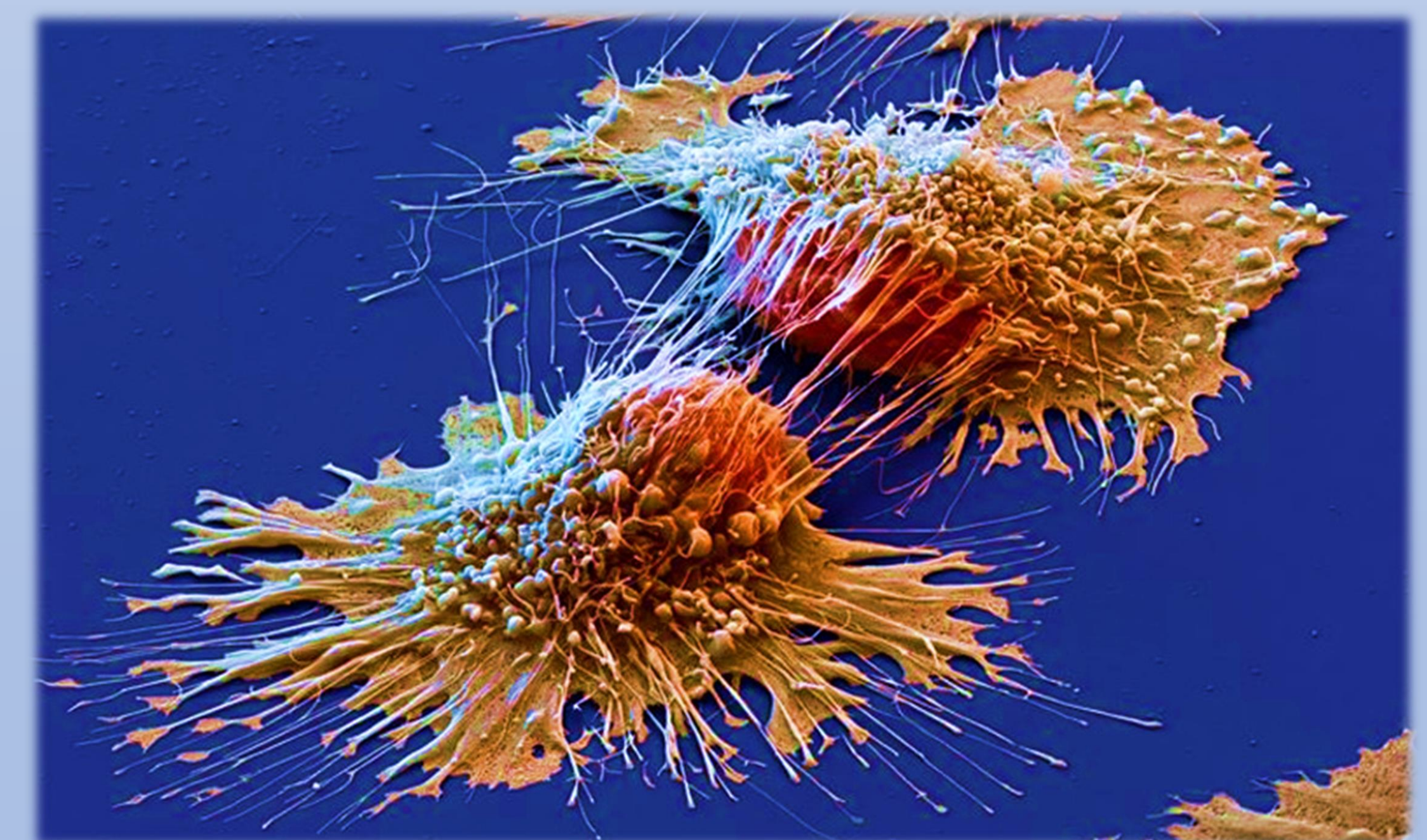
1. Związki zawierające grupę fosfonową często znajdują zastosowanie w procesie projektowania nowych leków oraz substancji wiodących.
2. Znajdują zastosowanie między innymi jako znakomite inhibitory enzymów, związki o działaniu antybakteryjnym, antywirusowym, oraz jako potencjalne leki stosowane w leczeniu m.in. takich chorób jak cukrzyca, astma, procesy zapalne oraz nowotwory.
3. Fosfoestry tworzą szkielet cząsteczek DNA.
4. Polifosfoestry wykorzystuje się przy dostarczaniu genów, inżynierii tkankowej i komórkowej.

Nukleotydy to cząsteczki zbudowane z zasady azotowej, reszty rybozy oraz grupy fosforanowej przyłączonej do rybozy wiązaniem fosfoestrowym.



Procesy glikolizy a nowotwory

Otto Warburg na początku ubiegłego wieku wykazał, że komórki nowotworowe preferują proces oddychania beztlenowego, a nie tlenowego, charakterystyczny dla komórek prawidłowych. Przekształcając duże ilości glukozy do mleczanu w procesie fermentacji mlekowej, prowadzonej nawet w obecności tlenu. Zjawisko to dziś znane jest pod pojęciem efektu Warburga lub glikolizy tlenowej. Biochemik przyczynę tego zjawiska upatrywał w uszkodzeniu mitochondriów. Wiadomo, że wiele komórek proliferujących, w tym nowotworowych, cechuje wzmożone pobieranie glukozy i ograniczenie fosforylacji oksydacyjnej. Ta ścieżka metaboliczna utrzymuje wysoki poziom produkcji mleczanu, nawet w obecności tlenu. Obecnie sugeruje się, że powstałe metabolity mogą spełniać rolę podobną do onkogenów poprzez zmianę szlaków sygnalizacyjnych i zablokowanie różnicowania komórek. Zmiany te ułatwiają proces onkogenezy i wzrost komórek. Dużą rolę w zmianie metabolizmu odgrywa kinaza pirogronianowa— enzym biorący udział w szlaku glikolitycznym, który w komórkach nowotworowych jest zastępowany przez izoformę PKM2, co jest konieczne do przekierowania metabolizmu na szlak glikolizy tlenowej i jest warunkiem nowotworzenia. Stwierdzono również, że PKM2 odpowiada za homeostazę reakcji redoks, czego dowodem jest uruchomienie szlaku pentozowego, który ogranicza akumulację reaktywnych form tlenu i chroni komórki nowotworowe przed stresem oksydacyjnym, ułatwiając tym samym ich wzrost. Ostatnio zaproponowano nowy model metabolizmu nowotworu, potwierdzony eksperymentalnie. Model ten zakłada ścisłą współpracę metaboliczną pomiędzy aktywowanymi fibroblastami podścieliska a komórkami nowotworowymi, i dowodzi, że komórki nowotworowe głównie oddychają tlenowo. Proces glikolizy tlenowej natomiast jest przeprowadzany przede wszystkim przez fibroblasty zrębu nowotworu. Komórki prawidłowe podścieliska, głównie fibroblasty, dzięki zachodzącym w nich pod wpływem stresu oksydacyjnego licznym procesom katabolicznym dostarczają komórkom nowotworowym wysokoenergetycznych związków, takich jak mleczan, ketony czy glutamina, które wykorzystują je jako biopaliwo do reakcji syntez. Komórki te, dzięki dostarczonym substratom, mogą przeprowadzać liczne procesy anaboliczne oraz wytwarzać duże ilości ATP w procesie oddychania tlenowego. Umożliwia to ich wzrost i rozwój, a zatem - progresję nowotworu.



Komórki nowotworowe pod mikroskopem elektronowym

Bibliografia:

Zależność pomiędzy ekspresją kolagenu typu IV a obecnością receptorów estrogenowych w tkance nowotworowej oraz w tkance prawidłowej gruczołu piersiowego kobiet
Pawlak W. Z. et al., Genetic Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Susceptibility, „Współczesna Onkologia” 2002, nr 6, s. 201–204.
MIGRACJA KOMÓREK NOWOTWOROWYCH W ORGANIZMIE- Lucyna Grębecka Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenkeigo PAN Zakład Biochemii Komórki Invasion and metastasis of tumour cells resistant to chemotherapy- Katedra Biochemii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński
<https://pl.bkherb.com/news/t85/>
<https://www.olchem.edu.pl/wp-content/uploads/2021/09/62wst.pdf>
<https://www.mycomedica.eu/files/obrazky/depositphotos-21053579-m.jpg>