التراكيب الثانوية رباعية الكوانين ومرض السرطان

G-quadruplex secondary structures and cancer

كريمة محمد وهيب * KM Wuhaib

*أستاذ متقاعد في تربية النبات، كلية الزراعة، جامعة بغداد، العراق.

بريد الكتروني: azeki205@gmail.com

ملخص

يرتبط حدوث السرطان بطفرات وراثية تجعل الخلايا الحية تتكاثر بشكل عشوائي لا يمكن التحكم به أو السيطرة عليه بسهولة. ولكن، عندما لاحظ بعض الباحثين ضعف معدل انقسام أو تكاثر الخلايا التي تقتصر إلى أنزيم التيلوميريز، وهو بروتين يعمل على إضافة بعض القواعد النتروجينية إلى أطراف الصبغيات (تيلوميرات)، راودتهم شكوك بأن تلك الخلايا ربما تطورت لتساعد المرضى على تجنب السرطان وليس لإمراضهم. ويُعد أنزيم التيلوميريز أحد الأهداف العلاجية لمرض السرطان لكبح قدرة الخلايا السرطانية على الانقسام والتكاثر. ويعتقد أن التراكيب الثانوية رباعية الكوانين في الحموض النووية تساهم في تنظيم وحماية أطراف الصبغيات ويمكن أن تشكل أيضاً هدفاً مهماً في علاج السرطان.

كلمات مفتاحية : تراكيب ثانوية رباعية الكوانين، تيلوميريز، السرطان، الطفرة.

Key words: quadruplex DNA, telomerase, cancer, mutation, DNA secondary structure

يتكون الحمض النووي DNA (deoxy ribonucleic acid) من أربع قواعد نتروجينية (آدينين وثايمين وسيتوزين وكوانين). ويحتوي هذا الحمض على شفرات تعمل كطابعة تعطي أوامر إلى الخلايا الحية عن كيفية سلوكها في الزمان والمكان المناسبين. ويوجد معظم الحمض النووي في النواة، كما يوجد بمقدار أقل في المايوتوكندريا. وهناك ما يقارب 3 بليون نيوكليوتيد في الحمض النووي عند الإنسان، منها حوالي 99% مشترك بين جميع البشر وما يقارب 1% فقط، مختلف بين فرد وآخر. ويظهر تركيب الحمض النووي على شكل خيطين ملتقين على بعضهما بعضاً على شكل حلزون مضاعف (double helix)، ولكن كثيراً ما راودت الباحثين شكوك حول تركيب الحمض النووي وعدد خيوطه، حتى أن بعضهم اعتقد

أنه ربما هناك ما مجموعه 12 خيطاً أو أكثر، إلا أن تم اكتشاف تركيبه الحلزوني ثنائي الخيط عام 1953 من قبل الباحثين "واطسون وكريك" Watson & Crick.

وفي السنوات القليلة الماضية، تم تشخيص أول حالة طفل بعمر سنتين بثلاثة خيوط من الحمض النووي. وكان الطفل مكفوماً وذا إعاقة شديدة. وفي دراسة حديثة بجامعة كمبردج، تم اقتراح وجود حمض نووي بأربع خيوط quadruple helix. ويعتقد عدد من علماء الوراثة أن البشر يجتازون مرحلة من التطور تجعل مادتهم الوراثية تتغير بمعدلات أسرع من المعتاد. كما أن حوالي 97% من الحمض النووي "غير المرغوب فيه" أصبح أكثر نشاطاً مما كان يعتقد في الماضي. ويعتقد الباحثون أن الجزء الأكبر من الحمض النووي ووظائفه الحيوية لا تزال غير معروفة، وأن بعض أجزاءه فقط هي الفعالة. ويتوقع أن تكون الطفرات التي تحول الصبغي من خيطين إلى أربع خيوط مؤثرة في حياة البشر، خاصة فيما يتعلق بالإدراك والوعي.

ويشير بعض علماء الوراثة إلى أن الحمض النووي ليس مجرد مخزن للمعلومات الوراثية وحسب، حيث يمكن لغرام واحد منه تخزين ما يعادل 700 تيرابايت، وأن العقل البشري الصحي يستطيع معالجة أكثر من 400 بليون بايت من البيانات في الثانية، وإنما يعتقدون أيضاً أنه يمكن أن يعمل على ترسيخ طاقات حيوية كبيرة تساهم في شفاء وتغيير أجسادنا، وتفعيل قدرات معينة كامنة مثل الاستبصار (قوة الإدراك) والتخاطر (توارد الخواطر). ولا توجد طريقة محددة حتى الآن لمعرفة ما هي الطفرات التي يمكن أن تؤدي إلى ذلك، إلا أنه من الضروري معرفة أسباب ونتائج التغيرات الوراثية وفهم آلياتها للمساعدة في توقع ما يمكن أن يحدث مستقبلاً على المستوى الوراثي. وإذا ما صح ما يتكهن به بعض العلماء حالياً، فربما يتطور تركيب وراثي بثلاث خيوط للحمض النووي بدلاً من اثنين، حيث من المحتمل أن تساهم ربما عادات الأكل والنظام الغذائي والأغذية المعدلة وراثياً في تغيير تركيب الحمض النووي على المدى البعيد.

وبعد عقود من وصف العلماء للشفرة الوراثية، اكتشف الباحثون وجود تراكيب ثنائية في الحمض الوراثي على هيئة أربعة خيوط four strand DNA، تسمى بالتراكيب رباعية الكوانين (الجوانين) G- quadruplexes وذلك لوجودها في مناطق من الحمض الوراثي غنية بالكوانين (guanine)، ولوجود أربع قواعد كوانين في هيكلها.

ويشير مجموعة من الباحثين إلى أن الحمض النووي ثنائي الخيط يمكن أن يلتف بأشكال مختلفة، أكثرها شيوعاً الشكل "ب" (B form). وكان يعتقد لمدة طويلة أن تلك الأشكال تتكون فقط في أنبوب الاختبار، إلا أن المعلومات الحيوية أوضحت أن تعاقبات أو تتاليات الحمض النووي قادرة على تكوين وحفظ هذه التراكيب في جميع مراحل التطور. إضافة إلى ذلك، فإن المورثات الناتجة عن تحفيز هذه الأشكال موجودة في أحياء متنوعة وأن التحاليل الجزيئية للكشف عن الطفرات وتأثير عوامل لا وراثية (بيئية) (epigenetic) يشير إلى أن تحليل التراكيب الثانوية أمر بالغ الأهمية لسلامة الجينوم.

ويمكن استخدام التراكيب الرباعية لإجراء بعض المعالجات أو المعاملات الخاصة. فقد وجد أن تقطيع بعض التراكيب رباعية الكوانين G-DNA بجزيئات تركيبية، يمكنه المساهمة في إيقاف الانقسام الخلوي، وبالتالي إمكانية العمل على إيقاف تكاثر الخلايا التي تسبب السرطان.

وبين الباحث Biffi أن لثبات الحرارة تحت الظروف الفسلجية (الوظيفية)، التي لها علاقة بتراكيب الحامض النووي للكروموسوم رباعي الخيط، فائدة كبيرة، ويدل على أنها تتكون في الخلية. وبين "بيفي" من خلال بحثه أن التراكيب الثانوية رباعية الكوانين يمكن تثبيتها بواسطة جزئ رابط صغير وأنه يمكن تعديلها أو تغييرها من خلال تعاقب دورة الخلية cell-cycle progression. وأشار الباحث إلى أن ذلك دليل على تكوين تراكيب ثانوية رباعية الكوانين في جينوم خلايا اللبائن، وأنه قد يتيح الفرصة لتطوير جيل جديد من علاجات السرطان.

لقد كانت نتائج واطسون وكريك (Crick & Watson) حول طبيعة وتركيب الحمض النووي - على شكل حلزوني مضاعف مع الشفرات الكيميائية التي تنتج عنه - نقطة تحول علمي كبيرة في علم الوراثة الحديث وتطبيقاته المتعددة. وقد أشار الباحثان إلى وجود تراكيب ثانوية رباعية الكوانين في الحامض النووي، في المناطق الغنية بالكوانين. وقد تم إثبات ذلك فيما بعد، من خلال النمذجة الحاسوبية وتجارب مختبرية حيث تم الكشف عن وجودها في خلايا سرطانية عند الإنسان باستخدام معلومات حيوية مفقودة. لذلك، فإنه باستهداف هذه التراكيب بجزيئات مصنعة تعمل على تعطيلها، يمكن إعاقة تضاعف الحامض النووي، وبالنتيجة منع أو إيقاف السرطان، الذي يحدث السرطان بسبب جينات طافرة (جينات سرطانية oncogenes) تؤدي إلى تكاثر الخلايا بشكل عشوائي خارج عن سيطرة الآليات الخلوية الطبيعية، مما يسبب نمو الأورام.

وتؤدي زيادة معدل تكرار الحمض النووي في الخلايا السرطانية إلى زيادة كثافة التراكيب الثانوية رباعية الكوانين، وهذا يعني إمكانية استهدافها بجزيئات تركيبية أو أشكال أخرى من المعالجات لتقليل الأضرار. فقد وجد أنه بتقطيع هذه التراكيب بجزيئات تركيبية يمكن التقليل من انقسام الخلايا السرطانية وإعاقة نموها. لذا، فإن تلك التراكيب الثانوية قد تشكل أحد الطرق العلاجية لتنشيط نمو الخلايا السرطانية.

وأظهرت دراسات أخرى أن التراكيب الثانوية رباعية الكوانين يمكن أن تكون متعددة المظاهر أو الأشكال polymorphic، لذلك يمكن إدخالها في إطار الهندسة الوراثية اللاكمية. ويشير "ستيفانو Stefano" وآخرون إلى أن التراكيب الثانوية رباعية الكوانين هي تراكيب رباعية الخيط في الحموض النووية (DNA أو RNA) وتتألف من تكدسات من الكوانين (G-tetrads) ناتجة من تجمع مستوي من أربع قواعد كوانين تربط بينها روابط هيدروجينية، حيث ترتبط ذرات النتروجين مع بعضها أو مع الأوكسجين N1 مع N2 و N2 مع O6.

ويشير الباحثان "غاري" و "كولي" (Gary & Collie) إلى أنه يمكن التركيز على هذه التراكيب في البحوث الأساسية والتطبيقية للسرطان والعلاجات الجديدة من خلال تقنيات النانو واستخدامها لتنظيم تعبير الجينات وحماية الصبغيات، إذ أنها قد توفر سبلاً فريدة لتطوير علاج لمرضى السرطان مستقبلاً. وقد تبين من تحاليل جينومات واسعة في أحياء راقية مختلفة أن مناطق الجينوم الفعالة، التي تحتوي على تراكيب ثانوية رباعية الكوانين يمكن أن تساهم في آليات تنظيم وحماية مناطق أطراف الصبغيات (التيلومير) وكذلك في عملية الاستنساخ والتضاعف والترجمة.

وقد تم تشخيص سلسلة من مثبطات التيلوميريز (بروفيرين) (cationic porphyrins) وهي عوامل فعالة من الكوانين الرباعي (Guadruplex Interactive Agents (GIAS) تعمل على تثبيط أنزيم التيلوميريز عند البشر. حيث لوحظ أنه يمكن تثبيط 50% من فعالية التيلوميريز في مستخلص خلايا "Hela" السرطانية عند تركيز بروفيرين 50 ميكروغرام، وأن سمية البروفيرين تكونت في المختبر في خلايا الإنسان طبيعية وفي خلايا أورام ممثلة نماذج منتخبة لفعالية عالية من أنزيم التيلوميريز وقصر التيلومير في سرطان الثدي والبروستات. إن تثبيط فعالية التيلومير يعني كبح نمو الخلية في طور الانقسام الثاني (G2-M). وتدعم هذه الاستنتاجات فكرة أن التركيب الأساس لطرف صبغي فعال يمكن تصحيحه وتطبيقه أو استخدامه في علاج انتقائي ومحدد للسرطان.

دلائل وجود تراكيب ثانوية رباعية الكوانين في الحمض الوراثي:

- (1) دلائل مخبرية تم ملاحظتها في عينات من الإنسان.
- (2) وجود حمض ريبي رباعي الجديلة عالي الثبات لوجود مجموعتين من الهيدروكسيل في النهاية، إلا أنه لم يلاحظ ذلك في الخلايا.
- (3) الكشف عن حمض ريبي RNA رباعي الكوانين ضمن سائتوبلازم خلايا الإنسان باستخدام أجسام مضادة خاصة بالتراكيب الثانوية رباعية الكوانين.
- (4) وجود جزيئات خلوية صغيرة ترتبط مع التراكيب الثانوية رباعية الكوانين يمكن أن تستهدف جزيئات التراكيب الثانوية في الحمض الريبي RNA.
- (5) في تجارب فيزيائية، لوحظ وجود انتقائية أقوى لصالح التراكيب الرباعية الكوانين في الحمض الريبي RNA مقارنة مع تراكيب الحمض النووي منقوص الأوكسجين DNA، كما تظهر الانتقائية نفسها ضمن السياق الخلوي.

وباستخدام طريقة تحليل طيف الازدواج اللوني دائرياً Circular Dichroism Spectroscopy لوحظ وجود اختلاف في هيئة النفاذ الخيوط المكونة للتراكيب الرباعية للحموض النووية، فقد يكون اتجاه تلك الخيوط متوازٍ (بنفس الاتجاه 5^- إلى 3^-) أو غير متوازٍ، حيث أن التركيب الرباعي المتكون من

مشتقات كوانين أحادي ترتبط خيوطه الرباعية المتقاربة، لذا ليس من الواضح إذا كانت الخيوط متوازية أو لا.

أطراف الصبغيات (تيلوميرات)

تلعب أطراف الصبغيات دوراً مهماً في تحديد أعمار الخلايا وقابليتها للتكاثر العشوائي الورمي (السرطان). وتحتوي أطراف الصبغيات على تعاقبات متكررة بشكل كثيف من الكوانين، مثل (GGGTTA)، لذا فهي تعد مناطق غنية بالكوانين (G-rich). ويمكن أن تساهم هذه التعاقبات في تشكيل تراكيب رباعية الكوانين في أطراف الحموض النووية (DNA و RNA) مما يجعلها تؤدي أدواراً مهمة في حياة الخلية وأن تكون هدفاً محتملاً في علاج بعض أنواع الأورام السرطانية، حيث لوحظ نشاط كبير لها في الخلايا السرطانية.

References

المصادر

1. Anh tuan and Ngoc quang, Do. 2012. Engineering of interlocked DNA G-quadruplexes as a robust scaffold. Nucleic Acids Research, 1-6.
2. Balasubramanian, S.; Hurley, L.H. ; Neidles,S. Targeting G- quadruplexes in gene promoters; Anovel anticancer strategy? Nat. Rev. Drug Discov. 2011, 10, 261-275.
3. Biffi,G.; Tannahill,D.; McCafferty, J.; Balasubramanian,S. Quantitative visualization of DNA G-quadruplex structures in human cells, Nat. Chem. 2013,5, 182- 186.
4. Collie,G.W. and G.N.Parkinson.2011. The application of DNA and RNA G-quadruplexesto therapeutic medicines. Chem.Soc.Rev. 40: 5867-5892.
5. Izbicka, E., Wheelhouse, R.T. , Raymond, E...ect. 1999. Effect of cationic porphyrins as G- quadruplex interactive agents in human tumor cells. 59(3):639-644.
6. Lipps, H.J. and Rhodes, D.2009. G-quadruplex structures: in vivo evidence and function.Trends cell Biol. 19:414-422.
7. Masaru Emoto.2018. How can we change our DNA right now. <https://in5d.com>
8. Matt Harbowy 2012. What does the molecular structure at the end of 3' end of the helix.
9. Stefano. M., Roberta T., Silvia, P. Anon-empirical chromophoric interpretation of CD spectra of DNA G-quadruplex structures. Organic & Biomolecular Chemistey.8:2683-2692.
10. Watson, J.D. and Crick, F.H., 1953. Cold spring harbor symp. Quant. Biol. 18: 123-131.