

## **SIKLIK ADENOZİN MONOFOSFATIN NORMAL HÜCRELERDEKİ FONKSİYONU ve NEOPLASTİK HÜCRELERDEKİ DURUMU**

**Arş. Gör. İdris AKKUŞ (x)**

**Uz. Ebubekir BAKAN (xx)**

### **Ö Z E T**

*Bu derlemede, mevcut literatürlerin ışığında siklik adenzin monofosfatın etki şekli, büyüme ve farklılaşmadaki rolü ve neoplastik hücrelerdeki durumu taktir edildi.*

### **G İ R İ Ş :**

Siklik adenzin monofosfat (cAMP; 3'-5' adenilik asit) hakkında hazırladığımız bu derleme yazısında., fizyolojik bakımdan oldukça önemli olan bu molekülün hücredeki etki şekli ve fonksiyonu üzerinde durulacak ve bunun büyüme ve farklılaşmadaki rolü incelenecektir. Sonuçta çıkarılan bir kanser hipotezi sunulacaktır.

#### **1- cAMP'nın Etki Şekli ve Fonksiyonu :**

Siklik AMP bir çok hormonun ve bazı enzimlerin çeşitli etkilerine aracılık eden ikinci bir "messenger" olarak kabul edilmektedir (1,2).

cAMP ilk defa Sutherland ve Rall tarafından köpek karaciğer dokusundan izole edilmiş ve daha sonraki yıllarda ATP'den sentezlendiği anlaşılmıştır (2)

cAMP ATP'den adenil siklaz enzim sistemi tarafından yapılır. Bu enzimin aktivasyonu için  $Mg^{++}$ 'ye ihtiyaç vardır.

Adenil siklaz hücre zarı üzerinde lokalize bir enzimatik sistemdir (1,2)

cAMP fonksiyonunu gördükten sonra spesifik bir fosfodresteraz tarafından parçalanarak inaktif şekli olan 5'-AMP'ye dönüşür (2,3).

(x) Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

(xx) Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanı.

İnsulin, nikotinik asit ve imidazol fosfodresterazı uyarırlarken nükleosid tiri-fosfat, sitrat ve metil kstantinin inhibe ettiği gösterilmiştir (4).

cAMP regüle edici bir maddedir ve birçok hücrel olayların hızını kontrol etmektedir. Hücrenin dış ortamındaki değişmeler c-AMP miktarını etkiler. Hücrenin dış ortamında bir değişiklik olunca cAMP hücre fonksiyonlarını bu değişikliğe uyacak biçimde düzenler (6).

cAMP hücrenin aktiviteye sevk edilmesinde ikinci haberci veya aracı olduğuna göre, birinci haberci hücreye gelen sinir impulsu veya hormondur. Sinirsel yahut hormonal uyarı hücre membranına bağlı adenilat siklazı aktive eder ve bu enzim hücre içinde cAMP sentezini artırır. Artan cAMP hücredeki enzimleri aktiveleştirerek veya inhibe ederek hücre içi kimyasal olayları düzenler (6).

cAMP'nin etki ettiği hemen bütün dokularda proteinkinazlar mevcuttur. Bu durum, cAMP'nin etkisini PNOTEİN KİNAZ'lar aracılığı ile yaptığı fikrini vermiştir. Protein kinazlar hücredeki birçok proteinleri forforile ederler (1,2,6)

cAMP'yi ikinci haberci olarak kullanan hormonlar şunlardır (2):

Kalsitanin, kariyonik gonadotropin, Kortikotropin, Epinefrin, Follikül-stimüle edici hormon, Glukagon, Lutenize edici hormon, Litotropin, Melanoisit-stimüle edici hormon, Norepinefrin, Paratiroid hormon, Tiroid stimüle edici hormon, Vazopresin.

Diğer taraftan insulinin, cAMP seviyesini azalttığı bilinmektedir. Bu bakımdan cAMP ile glukoz arasında şöyle bir ilişki olduğu kaydedilmiştir.

Glukoz bol olursa, cAMP seviyesi minimal olur. Glukozun cAMP seviyesini azaltan mekanizması bilinmiyor ve glukoz az olduğunda veya yokluğunda cAMP seviyesi artmaktadır (3).

cAMP'nin bu kadar karışık fonksiyonları hakkındaki araştırmalar gittikçe artmaktadır. Bu arada çeşitli hastalıklarda ve neoplastik hastalıklardaki durumu da sürekli bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir.

cAMP'nin hücre içi miktarlarının hücrelerin büyümeleri ve farklılaşmalarında önemli rolü olduğu ve yüksek cAMP seviyelerinin hücre proliferasyonunu engellediği çok yakında elde edilen bulgularla anlaşılmıştır (7,8).

Çoğalan hücre kültürlerinde ve neoplastik hücrelerde cAMP seviyesinin azaldığı, hatta kronik granulositik lösemide hücre içi cAMP seviyesinin normalin beşte biri kadar azaldığı bulunmuştur (5,9,10).

Bu bulguların ışığında, cAMP'nin neoplastik hücrelerdeki durumu biraz daha detaylı izah edilebilir.

## 2- cAMP'nın Büyüme ve Farklılaşmadaki Rolü :

c-AMP'nın hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını kontrol etmesinden başka, dibutiril türevi (dbc-AMP) ninde hücre içine daha hızlı bir penetrasyonu sağladığı tesbit edilmiştir (10).

Bu husustaki bulgular şöyle özetlenebilir:

a) dbc-AMP veya adenilat siklazın bir aktivatörünün, meselâ prostaglandin E1'in hücre kültür ortamına eklenmesi hücre hareketliliğini ve büyümesini inhibe etmekte ve hücre substrat yapışmasını artırmaktadır. Bu da cAMP'nin, hareket ve büyümenin kontak inhibisyonuna aracılık ettiğini göstermektedir. İki normal hayvan hücresi birbirlerine temas ettiklerinde, hücre hareketini ve bazen bölünmesini durduran bir işaretin ortaya çıktığı hakkında bulgular elde edilmiştir. Bu olaya kontak inhibisyon (temas inhibisyon) denir (10),.

b) c-AMP'nın interseluler konsantrasyonu istirahatteki hücrelerde, büyüyen (çoğalan) hücrelerdekinden daha fazladır ve cAMP seviyesi hücre sayısına bağlı olup hızlı büyüyen hücrelerin cAMP seviyesi daha düşük, yavaş büyüyenlerde ise daha yüksektir. cAMP seviyesinin büyümedeki (ve morfolojideki) farkların sonucundan ziyade sebebi olduğu şu şekilde izah edilmektedir (10):

i) Epinefrin, izoproteranl, prostaglandinler ve teofilin gibi plazma membranındaki adenilat siklazı aktive ederek veya cAMP'yi hidrolize eden fosfodiesterazı inhibe ederek (4,10) intraseluler cAMP konsantrasyonunu artıran maddeler çeşitli tip hücrelerin büyümesini (çoğalmasını) inhibe ederler.

ii) Tripsin, serum ve insulin gibi cAMP konsantrasyonu azaltan maddeler (1,4,10), tek tabaka halinde (confluent monolayer) bulunan istirahatteki hücrelerin büyümesini hızlandırır.

Hücre siklusunun G1 safhasında bekleyen hücreler cAMP biriktirirler ve serum eklenmesinden birkaç dakika sonra cAMP seviyesi şiddetle azalır (Çünkü, serumda cAMP'yi parçalayan fosfodiesteraz bulunmaktadır).

Serum ve tripsinin cAMP seviyesini azaltıcı etkisi veya DNA sentezini ve hücre proliferasyonunu artırıcı etkilerinin ortama dibutiril cAMP (dbc-AMP) eklenmek suretiyle inhibe edildiği tesbit edilmiştir.

iii) Adenilat siklaz aktivatörlerinin veya fosfodiesteraz inhibitörlerinin veya dbc-AMP'nin kültür ortamına eklenmesi intraseluler cAMP seviyesini artırır, öteyandan cAMP deki azalma hem fibroblast hem de epitel (epidermis) hücrelerinin çoğalmasını başlatıyor.

Çeşitli araştırmalardan elde edilen sonuçlar göstermiştir ki hücre çoğalmasının kontak inhibisyonla durdurulması c-AMP'nin toplanmasından dolayıdır ve hücre proliferasyonu ile farklılaşması arasındaki denge belkide c-AMP tarafından düzen-

lenmektedir. Böylece, çıkarılacak sonuç şu olabilir: Hücre teması (veya en azından hücre yoğunluğundaki artış) intraselüler c-AMP artışına sebep olur ve bu da DNA sentezini durdurur (10). Hücrelerin hareket ve büyümelerinin kontak inhibisyonla durdurulması regülatör mekanizmalar tarafından kontrol edilmektedir. Karşılıklı temas ile büzüşen membranlar uygun bir temas bölgesi teşkil ederler. Bu temas bölgesinde membran konformasyonu ögle değişebilirki adenilat siklaz sisteminin net çıkışı artmış olur. Bu da cAMP sentezini artırır (10).

Hücrenin haberleşme ve kontrol sistemini oluşturan mikrotubul ve mikrofilamentlerin fonksiyonları da cAMP tarafından kontrol edilmektedir.

Mikrofilament demetleri periferel stoplazmada (ektoplazmada) yerleşmişlerdir ve bunların sayısı büyüyen hücrelerde istirahattekilerden daha azdır. Mikrofilamentlerin stabil intrasellüler kontak için kortikal organizasyonda buldukları çok muhtemeldir. Çünkü mikrofilamentlerin bu kortikal düzeni colchicine, colcemid veya vinblastin tarafından tahrip edildiğinde hücre teması bozulur (9).

dbc-AMP hücre membranı organizasyonunda değişmeler meydana getirir; mikrotubulusların sayısını artırır ve bunların paralel demetler halinde düzenlenmesini sağlar. Colcemid (cytochalasin B) bu mikrotubulus şebekesini bozacak tarzda etki eder (10).

Hücrelerin bölünmesini inhibe eden colchicine ve vinblastin gibi maddeler mikrotubul teşekkülünü inhibe etmektedirler.

Dolayısıyla bu ilaçlar hızlı gelişen kanserli dokuların büyümesini yavaşlatmada ve durdurmada kullanılmaktadır. Çünkü bunlar mitotik iğlerin teşekkülünü engelleyerek hücre bölünmesini bloke ederler (10.11).

Buna rağmen mikrotubullerin membran yapısındaki bu fonksiyonlarının biyokimyasal yönü henüz tam olarak bilinmemektedir.

### 3- Onkogeneze Siklik -AMP Metabolizmasında bir değişiklik oluyormu?

Mevcut bilgilere göre, hücre teması esnasında binlerce zincirleme biyokimyasal olayları başlatmak için bir kimyasal sinyal olan cAMP hücre yüzeyinden salgılanmakta ve DNA sentezini inhibe etmektedir.

Tümör hücreleri genellikle normal hücrelerdekinden daha az miktarda cAMP ihtiva ederler. Tümör hücreleri yoğun bir kültürde çoğalmayı durdukları zaman cAMP seviyesi artmamakta aksine azalmaktadır (Normal hücrelerde bunun tersi olur). cAMP'deki bu azalmaya, sebep veya etki açısından bakıldığında viral olarak oluşan tranforme durumdan önce bu azalmanın olduğu söylenebilir.

O zaman şöyle bir sonuç çıkarılabilir: Tümörleşmedeki bir erken hadise bu azalmaya sebep almakta ve bu da tümör hücrelerinin yeni feno-tipini ortaya çıkarmaktadır (10).

İzole edilmiş sıçan hepatomasının sıçan karaciğeri plazma membranına nazaran ATP'den cAMP yapma kabiliyetinin çok azaldığı görülmüştür. Viral-transforme hücrelerde ve diğer tümör hücrelerinde bazı enzim aktivitelerinde azaldığı bilinmektedir. Enzimin bazal aktivitesi ve belki de hormon stimülasyonu neoplastik plazma membranlarında engellenmiş olabilir (10).

Bazı laboratuvarlarda bulunan çeşitli bulgulara göre, insan nazofaringeal-carcinoma (epitel) hücreleri ve insan astrocytoma hücreleri dbc-AMP'nin kültür ortamına eklenmesine büyümedeki (çoğalmadaki) azalma ve hücre büyüklüğü ve şeklinin değişmesi şeklinde cevap verirler.

Adrenal adenilat siklazı aktive eden ve bu dokuda intrasellüler cAMP konsantrasyonunu artıran ACTH de fonksiyonel adrenal tümör hücrelerinin replikasyonunu hemen tamamen inhibe etmektedirler (10).

Yapılan son çalışmalar, normal hücre siklusu üzerindeki kademelerden üç basamakta cAMP'nin düzenleyici rolü olduğunu göstermiştir. Bu kontrol noktaları: (a) Erken G1 ve G2 'de inhibisyon, (b) DNA sentezi ve mitozun inhibisyonu ve (c) bazı hücrelerde, hücrelerin tabaka teşkil etmesi ile dbc-AMP'nin eklenmesi arasında geçen süreye bağlı olarak S fazının hızlandırılması. cAMP ile etkileşmenin, hücrenin özel gen programları ile idare ediliyor olması muhtemeldir.

#### 4- Bir Kanser Hipotezi (10).

Yukarıdaki sonuçlar gösteriyorki transformasyon, adenilat siklaz sisteminin hücre yoğunluğundaki artışa verdiği cevabı azaltmaktadır. Tranforme hücrelerde mikrofilamentlerin kortikal organizasyonunda gözlenen azalma da bu olayın sonucudur.

Tümör hücrelerinin fonksiyonel temas yapma kabiliyetleri yoktur. Aslında bu temas normalde DNA sentezinin başlamasını önleyen intrasellüler c-AMP'nin artışına sebep olmaktadır.

Tümör hücrelerindeki bu yetersizliğin sebebi (a) Herhangi bir stabil temasın teşekkül etmemesi ve (b) Böyle bir temas olsa bile cAMP Konsantrasyonunda yeterli bir yükselmenin meydana gelmemesidir. Bunun sebebi ya tümör hücresi membranındaki adenilat siklaz sisteminin aktivitesinin azalması veya fosfodies-teraz aktivitesinin artmasıdır veyahut her ikisidir.

Diğer bir ihtimal da, neoplastik plazma membranlarının değişmiş yapı ve kimyasal bileşiminin bu membranların temas esnasında yapı değişikliği göstermelerini engellemesidir.

Böylece siklaz sistemi yeterli derecede aktifleşmemiş olur. Bundan dolayı da da malign hücrelerde cAMP eksik olabilir. Tümör hücrelerinin cAMP miktarı her zaman azalmaya bilir. Bu iki manaya gelebilir: Ya cAMP metabolizması ile ilgili olmayan diğer faktörler de transformasyonda rol almışlardır ya da neoplasia da intrasellüler olaylar cAMP kontrolünden kaçmışlardır.

Ca+2 ile cAMP arasındaki ilişki ilginçtir. Çünkü fibroblastlar büyümek için Ca+2'a ihtiyaç duydukları halde transforme hücreler buna ihtiyaç duymazlar. Ayrıca Ca+2'nin mikrotubular organizasyonda rolü olması hücreyel olaylarda bu kationun önemli görevleri olduğu izlenimini vermektedir.

### SUMMARY

#### THE FUNCTION OF CYLIC ADENOSINE MONOPHOSPHATE IN NORMAL AND NEOPLASTIC CELLS

In this review, the function and the mode of action of cAMP and its role in growth and differentiation were presented in the view of literatures. Also its values in neoplastic cells was discussed.

### KAYNAKLAR

- 1- ALBERT, L. LEHNINGER.: Biochemistry, ikinci baskı, New York, 1975; S: 646-647.
- 2- STRYER, L.: Biochemistry, San Fransisco, 1981; S: 840-846.
- 3- DANISHEFSKY, I.: Biochemistry for medical sciences. Boston, 1980;S: 199.
- 4- HARPER, A.H., RODWELL, W.V., MAYES.A.P.: Review of physiological chemistry. 17. Baskı, Lebanon, 1979; S: 333-346 302.
- 5- GILLIAN, P., SMITH and TIMOTHY, S., PETERS,: Studies on the activities, kinetic properties and subsellular localisation of cyclic AMP phosphodiesterase in human neutrophil leukocytes Clinica Chemica Acta. 1980; S: 103,193.
- 6- NOYAN, A.: FİZYOLOJİ: Anadolu Üniversite Yayınları, 1980; S. 77.
- 7- PAŞÇAN, I.H., JOHNSON, G.S., and ANDRERSON, W.B.: Role of cyclic nucleotides in growth control. Ann. Rev. Biochemistry. 1975; 44: 491.
- 8- RUBIN, C.S.: Effects of cyclic AMP on the growth of differentiating and undifferentiated Friend erythro-leukaemia cells. J. cell. Physiol. 1978;94:57.
- 9- WILSON, D.D., RUTIN,G.J.S., SMITH, G.P., and PETERS, T.J.; Electron microscopic cytochemical localization of nucleoside phosphatase in normal and chronic granulocytic leukemic human neutrophils. Histochemical Journal, 1981; 13: 73.
- 10- EMMELLOT, P.: Biochemical properties of normal and neoplastic cell surface; a review. Europ. J. Cancer. 1973; 9: 319
- 11- ALFERD, I., TRUBER, M.D.: Current views of neutrophil dysfunction. The American Journal of medicine. 1981. ; 70: 1237.