

بسمه تعالی

تاثیرات مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt در سیر بیماری

آترواسکلروزیس



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

گردآورنده: عرشیا مهدوی استاد راهنما: دکتر سید سینا مهدوی فرد_ دکتر مجتبی امانی
دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، دانشکده پزشکی و پیراپزشکی، گروه بیوشیمی بالینی

مقدمه

امروزه بیماری های قلبی-عروقی علت اصلی مرگ و میر در سراسر جهان هستند و در میان آنها، اختلالات و بیماری های مرتبط به عروق کرونر و سکته های قلبی بیشترین میزان را به خود اختصاص داده اند. در سال 2019 حدود 17.9 میلیون نفر بر اثر بیماری های قلبی عروقی جان خود را از دست دادند که 32 درصد از کل مرگ و میرهای جهانی را شامل می شود. 85 درصد از این مرگ ها به دلیل حمله قلبی و سکته مغزی بوده است. تصلب شرایین (آترواسکلروزیس) یکی از دلایل عمده مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی-عروقی در بزرگسالان در جوامع پیشرفته و نیز کشورهای با میزان بالای استرس است. تجمع لیپیدها در عروق و التهاب بعنوان اصلی ترین علل این بیماری شناخته میشوند و راهبرد های تنظیمی متابولیسم لیپیدها و نیز مهارکننده های التهاب بعنوان روش های موثر در کنترل و درمان پیگیری میشوند.

بحث

یک انکوژن ویروسی است که باعث ایجاد لوسمی در موش های mice میشود. در انسان دو ژن همولوگ با این انکوژن یافت شد که بنام های akt1/akt2 نامگذاری شدند و مشابه V-akt این ژن ها نیز یک پروتئین کیناز را کد کرده که بعلت شباهت ساختاری با PKA و PKC به PKB و یا AKt معروف شد. تاکنون سه عضو از خانواده این پروتئین شناسایی شده اند که تا 80% تشابه توالی آمینواسیدی دارند؛ AKT1(PKB α), AKT2(PKB β), AKT3(PKB γ). در میان آنها میزان بیان دو مورد اول در سلول های بدن انسان بیشتر است. با اتصال لیگاند به رسپتور هایی نظیر فاکتور های رشد که باعث اتوفسفریلاسیون ریشه ای تیروزینی گیرنده در قسمت داخل غشایی میشود. پروتئین PI3K از طریق دومین های SH2 خود به ریشه های فسفریله شده تیروزین متصل شده و بصورت آلوستریک زیرواحد کاتالیتیکی آن فعال میشود. به تبع آن پیک ثانویه PI3P ساخته میشود. این پیک ثانویه محلی برای قرارگیری پروتئین هایی با دومین همولوگی پلکسترین خواهد بود مانند PDK1 و Akt. اثرات فعالسازی AKT را میتوان بصورت کلی باعث بقای سلولی، رشد و تکثیر دانست. فعالسازی این مسیر در سلول های درگیر در پلاک آترواسکلروتیک و سلول های اندوتلیال عروق باعث اختلال در متابولیسم کلسترول سلول ها و نیز تحریک ترشح سایتوکاین های التهابی از طریق متابولیت های پایین دست مسیر خود نظیر کمپلکس پروتئینی mTOR و فاکتور های رونویسی متعددی مانند SREBP-2 میشود.

نتیجه گیری

مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt که از طریق اتصال لیگاند ها به گیرنده های عمدتاً سرین/ترئونین کینازی نظیر فاکتور های رشد بافتی فعال میشود، با فسفریلاسیون پروتئین های هدف خود در داخل سلول باعث افزایش سنتز پروتئین، رشد سلولی (فاکتور های رونویسی)، بقای سلول با فعالسازی پروتئین های ضد آپوپتوزی، تنظیم متابولیک (برداشت گل-متابولیسم lipid-تولید انرژی) التهاب، مهاجرت سلولی (فعالسازی پروتئین های دخیل در بازآرایی اسکلت سلولی)، چسبندگی سلولی، پاسخ به استرس و آنژیوژنز شود. طبق مطالعات انجام شده فعال شدن این مسیر و به تبع آن تغییرات درون سلولی به افزایش شدت تشکیل پلاک آترواسکلروتیک و نیز ناپایداری آن منجر میشود و احتمال سکته های قلبی و مغزی را پس از هیپوکسی و ترومبوز افزایش میدهد. اگرچه فعالسازی این مسیر میتواند باعث تغییراتی شود که در مهار پیشروی ضایعه و بروز علائم نیز موثر باشند اما در مجموع بنظر میرسد فعالسازی بیش از حد این مسیر سیگنالینگ در سلول های واقع در ناحیه اینتیمای عروق در ابتدای تشکیل ضایعه پیشروی آن را تسریع میکند و مهار این مسیر میتواند دو مکانیسم اصلی ایجادکننده بیماری یعنی اختلالات متابولیسمی کلسترول و التهاب را کاهش دهد.

تقدیر و تشکر

از اساتید راهنما، کارکنان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل و تمام کسانی که در آماده سازی این ارائه یاری نموده اند سپاسگزاریم.

منابع

- Björkegren, J.L.M. and A.J. Lusis, *Atherosclerosis: Recent developments*. Cell, 2022. 185(10): p. 1630-1645.
- Abulizi, A., et al., *Quince extract resists atherosclerosis in rats by down-regulating the EGFR/PI3K/Akt/GSK-3 β pathway*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2023. 160: p. 114330.
- Kaldirim, M., et al., *Modulation of mTOR signaling in cardiovascular disease to target acute and chronic inflammation*. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2022. 9: p. 9073.48.
- Punch, E., et al., *Effects of PCSK9 targeting: alleviating oxidation, inflammation, and atherosclerosis*. Journal of the American Heart Association, 2022. 11(3): p. e023328.
- Bjune, K., L. Wierød, and S. Naderi, *Inhibitors of AKT kinase increase LDL receptor mRNA expression by two different mechanisms*. PLOS ONE, 2019. 14(6): p. e0218537.

