

УДК 616-005.4+616-008.64

МАЛЬЦЕВА Л.А., МОСЕНЦЕВ Н.Ф., МОСЕНЦЕВА О.В., КУНИК Л.В., БАЗИЛЕНКО Д.В.
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепропетровск, Украина

ТАК ЛИ БЕЗОПАСНО РУТИННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ГЛУТАМИН ИЛИ ИНТЕРМЕДИАТЫ ЦИКЛА КРЕБСА, ПРИ ЯВНОЙ ИЛИ СКРЫТОЙ ОНКОПАТОЛОГИИ?

Резюме. Проведен анализ литературных данных касательно биоэнергетического, биосинтетического и метаболического спектров действия глутамин в отношении опухолевых клеток. Большое внимание уделяется вопросам увеличенного потребления глутамин опухолевыми клетками, что является одной из молекулярных основ онкогенеза. Блокирование анаплеротического вхождения глутамин в цикл трикарбоновых кислот повышает чувствительность опухолевых клеток к цитостатическим препаратам.

Ключевые слова: опухолевые клетки, глутамин, цикл трикарбоновых кислот.

Клетки с активной пролиферацией для синтеза макромолекул испытывают острую потребность в источниках как углерода, так и азота. Так как опухолевые клетки потребляют метаболиты аэробного гликолиза и митохондриального окислительного фосфорилирования, они проявляют повышенную митохондриальную активность [1, 2]. Опухолевые клетки — самые «прожорливые» и используют дополнительный источник энергии — глутамин, который присутствует в свободном состоянии в цитоплазме, межклеточном пространстве и органеллах. Глутамин используется клетками для пополнения их биоэнергетических и биосинтетических нужд. В опухолевых клетках потребление глутамин усилено и намного превышает их метаболические потребности. Глутамин может использоваться как аминокислота для синтеза белка, как источник углерода и как первичный донатор азота для многих биосинтетических реакций в клетках. Значительная часть глутамин превращается в глутамат с помощью митохондриальной глутаминазы — фермента, который часто разрегулирован в опухолевых клетках [2].

Глутамат может использоваться для продукции НАДН⁺ (никотинамидадениндинуклеотиид) или для превращения в метаболические интермедиаты, такие как пируват и альфа-кетоглутарат. Глутамат входит в цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) в результате его превращения в альфа-кетоглутарат под действием трансаминаз или глутаматдегидрогеназы.

Произведенные в цикле Кребса малат и цитрат используются для дальнейших биосинтетических процессов. Увеличение потребления глутамин опухолевыми клетками — это не следствие, а одна из молекулярных основ онкогенеза.

В эксперименте с клетками лимфомы и рака молочной железы блокада энергетического обмена в митохондриях, или спровоцированный энергетический кризис клеток, приводит к гибели опухоли [1, 2].

Ингибирование глутаминазы одним из производных бензола предупреждало злокачественное перерождение клеток соединительной ткани [1]. Блокирование энергетических процессов с ограничением потребления глутамин представляется как терапевтическая цель в онкологии.

Один из вариантов торможения внутриклеточного «реактора» — митохондрий — с блокированием энергообеспечения опухолевых клеток посредством изменения метаболизма глутамин может быть достигнут посредством угнетения активности глутаминтрансфераз, которые позволяют митохондриям раковых клеток «подсасывать» глутамин из цитоплазмы или органелл [2].

Троглитазон — агонист пероксисомного пролифератора PPAR-гамма, используемый при лечении сахарного диабета, прерывает метаболизм глутамин и глутаминзависимый рост опухоли [3]. Блокирование анаплеротического вхождения глутамин в ЦТК повышает чувствительность опухолевых клеток к цитостатическим препаратам и является частью противоопухолевой терапии [2].

Глутаминзависимый анаплероз, как и ГАВА-шунт (шунт гамма-аминомасляной кислоты), явля-

© Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф., Мосенцева О.В.,
Куник Л.В., Базиленко Д.В., 2016
© «Медицина неотложных состояний», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

ются принципиальными источниками продукции сукцината — главного сигнального онкометаболита.

Катаплероз интермедиатов ЦТК резко усиливает липополисахарид; индуцированный им сукцинат стабилизирует уровень индуцируемого гипоксией фактора 1α (HIF- 1α) с усилением продукции провоспалительных цитокинов, активацией Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptor, TLR), особенно TLR-4, что приводит к переключению метаболизма с окислительного фосфорилирования на гликолиз в иммунных и опухолевых клетках [3], снижает активность генов, контролирующих фумаратгидратазу (ФГ) и сукцинатдегидрогеназу (СДГ). Мутация этих генов у больных со злокачественными опухолями обуславливает дисфункцию указанных ферментов ЦТК, которые являются туморсупрессорами. Нокдаун ФГ и СДГ ведет к внутриклеточному накоплению фумарата и сукцината — конкурирующих ингибиторов альфа-кетоглутараз, подавляющих активность кетоглутаратзависимых деоксигеназ, что предопределяет стабилизацию HIF- 1α с включением молекулярных механизмов онкогенеза [3, 4].

HIF- 1α функционирует как главный регулятор баланса между потреблением кислорода и его потребностью и приводит к запуску многих механизмов адаптации к гипоксии, включая пролиферацию клеток, метаболизм и ангиогенез. Многие опухоли содержат участки с внутритуморозной гипоксией, первичные опухоли с низкой оксигенацией ($pO_2 < 10$ мм рт.ст.) ассоциируются с повышенным риском прогрессирования и метастазирования, что координируется уровнем транскрипции HIF-1 [4,

5]. Расширенное метаболическое репрограммирование с активацией PI3K/АКТ/mTOR и последующими метаболическими нарушениями неизбежно ведет к прогрессированию опухоли и резистентности к терапии [6].

Многие типы опухолей индуцируют митохондриальный шаперон TRAP-1, усиливающий рост неоплазм и вызывающий трансформацию неопластических клеток [6]. TRAP-1 связывает и ингибирует СДГ, что приводит к накоплению сукцината, стабилизирующего HIF- 1α , с последующим усилением роста опухолевых клеток.

Список литературы

1. Wang J.B., Erickson J.W., Fuji R., Ramachandran S. et al. Targeting Mitochondrial Glutaminase Activity Inhibits Oncogenic Transformation // *Cancer Cell*. — 2010. — Vol. 18, iss. 3. — P. 207-219.
2. Wise D.R., Thompson C.B. Glutamine Addiction: A New Therapeutic Target in Cancer // *Trends Biochem. Sci.* — 2010. — Vol. 35. — P. 427-433.
3. Semenza G.L. Regulation of Metabolism by hypoxia-inducible Factor 1 // *Quant. Biol.* — 2011. — Vol. 76. — P. 347-353.
4. Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J., Palsson-McDermott E.M. et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL- 1β through HIF- 1α // *Nature*. — 2013. — Vol. 496. — P. 238-242.
5. Semenza G.L. HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations // *The Journal of Clinical Investigation*. — 2013. — Vol. 123, № 9. — P. 3664-3671.
6. Sciacovelli M., Guzzo G., Morello V., Frezza C. et al. The mitochondrial chaperone TRAP1 promotes neoplastic growth by inhibiting succinate dehydrogenase // *Cell Metabolism*. — 2013. — Vol. 17, iss. 6. — P. 988-999.

Получено 10.01.16 ■

Мальцева Л.О., Мосенцев Н.Ф., Мосенцева О.В.,
Куник Л.В., Базиленко Д.В.
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
м. Дніпропетровськ, Україна

ЧИ Є ТАКИМ БЕЗПЕЧНИМ РУТИННЕ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ, ЩО МІСТЯТЬ ГЛУТАМІН АБО ІНТЕРМЕДІАТИ ЦИКЛУ КРЕБСА, ПРИ ЯВНІЙ ЧИ ПРИХОВАНІЙ ОНКОПАТОЛОГІЇ?

Резюме. Проведено аналіз літературних даних стосовно біоенергетичного, біосинтетичного та метаболічного спектрів дії глутаміну щодо пухлинних клітин. Велика увага приділяється питанням збільшеного споживання глутаміну пухлинними клітинами, що є однією з молекулярних основ онкогенезу. Блокування анаплеротичного входження глутаміну в цикл трикарбонових кислот підвищує чутливість пухлинних клітин до цитостатичних препаратів.

Ключові слова: пухлинні клітини, глутамін, цикл трикарбонових кислот.

Maltseva L.O., Mosentsev N.F., Mosentseva O.V., Kuniyk L.V.,
Bazylenko D.V.
State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the
Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

IS THE ROUTINE USE OF DRUGS CONTAINING GLUTAMINE OR KREBS' CYCLE INTERMEDIATES SAFE IN APPARENT OR HIDDEN CANCER PATHOLOGY?

Summary. It was analyzed the published data regarding the bioenergetic, biosynthetic and metabolic spectrum of action of glutamine on tumor cells. Much attention is paid to the increased consumption of glutamine by tumor cells, which is one of the molecular basis of tumorigenesis. Blocking anaplerotic enter of glutamine into the citric acid cycle increases the sensitivity of tumor cells to cytostatic drugs.

Key words: tumor cells, glutamine, citric acid cycle.