

С.О. Осикбаева^{1,2}, С.Т. Тулеуханов¹, З.С. Орынбаева²

¹Казахский Национальный Университет имени Аль-Фараби, Казахстан, Алматы

²Университет Дрексель, США, Филадельфия

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ – ГЛИКОЛИЗ В НОРМАЛЬНЫХ И РАКОВЫХ КЛЕТКАХ

В последние годы уделяется большое внимание исследованию метаболизма в нормальных и опухолевых клетках. В статье представлены обзорные данные о гликолитическом пути в нормальных и раковых клетках. Гликолитический путь является одним из энергетических путей, который играет важную роль в процессах образования энергии в клетках. Эти данные дают возможность выявить патологические изменения в клетках.

Ключевые слова: метаболизм, энергетический путь, гликолиз, клетка, митохондрии.

Введение: Глюкоза является общим источником энергии для клеток. Метаболизм глюкозы начинается с гликолиза, который производит пируват. Во время ферментации пируват превращается в органические кислоты, газы или этанол. Альтернативно, пируват может метаболизироваться посредством дыхания через цикл митохондриальной трикарбоновой кислоты (ТЦА), также называемый циклом Кребса или лимонной кислоты. В митохондриальной мембране электроны затем переносятся из НАДН и других продуктов ТЦА в кислород через электронную транспортную цепь, которая генерирует протонный градиент поперек митохондриальной мембраны для продуцирования АТФ с помощью окислительного фосфорилирования (ОХРОС) [1,2]. Что касается продукции АТФ, дыхание намного эффективнее, чем ферментация, генерируя чистый прирост до 36 против только 2 молекул АТФ на молекулу глюкозы, соответственно. Хотя дыхание и ферментация имеют общий путь гликолиза, они в определенной степени антагонистичны и настроены в ответ на различные питательные или физиологические условия [3]. Ферментация является предпочтительной в быстро пролиферирующих клетках даже в присутствии кислорода, процесс также называется аэробным гликолизом.

Клеточный энергетический метаболизм является фундаментальным для биологических процессов, таких как пролиферация клеток, стрессоустойчивость и старение. У людей aberrантный энергетический обмен приводит к ряду метаболических или дегенеративных заболеваний [1]. Поэтому важно понять генетические факторы и регуляторные механизмы, которые влияют на клеточный энергетический обмен. Регулирование баланса между дыханием и ферментацией во многом зависит от наличия питательных веществ [3,4], опосредуемых сигнальными путями передачи питательных веществ, таких как TOR или PKA, которые, в свою очередь, контролируют экспрессию генов [1,5], а также прямыми метаболическими петлями обратной связи [6]. Более того, вероятно, что клеточное метаболическое состояние может контролировать экспрессию гена или функцию белка через эпигенетические механизмы: уровни ключевых метаболитов, таких как АТФ, ацетил-КоА или НАД / НАДН, являются считываниями для энергетического метаболизма; Такие метаболиты могут изменять глобальные уровни фосфорилирования белков, ацетилирования или метилирования, что, в свою очередь, влияет на регуляцию генома и активность белка [1,7,8].

Гликолиз представляет собой серию реакций, которые и извлекают энергию из глюкозы, разделяя ее на две молекулы с тремя атомами углерода, называемые пируватами. Гликолиз - это древний метаболический путь, это означает, что он эволюционировал давно, и он обнаруживается у подавляющего большинства живых организмов сегодня [9,10]. В организмах, которые выполняют клеточное дыхание, гликолиз является первой стадией этого процесса. Однако гликолиз не требует кислорода, и многие анаэробные организмы, организмы, которые не используют кислород, также имеют этот путь.

Особенности гликолиза: гликолиз происходит в цитозоле клетки, и его можно разделить на две основные фазы: фазу, требующую энергию, над пунктирной линией на изображении ниже и фазу высвобождения энергии ниже пунктирной линии.

Энергоемкость. На этой стадии исходная молекула глюкозы перестраивается и к ней присоединяются две фосфатные группы. Фосфатные группы делают модифицированный сахар - теперь называемый фруктозо-1,6-бисфосфат неустойчивым, что позволяет ему разделиться пополам и образовать два фосфатсодержащих трехуглеродных сахара. Поскольку фосфаты, используемые на этих стадиях, получены из АТФ, две молекулы АТФ усваиваются (рис.1).

Трехуглеродные сахара, образующиеся при разложении неустойчивого сахара, отличаются друг от друга. Только один глициральдегид-3-фосфат может войти в следующую стадию.

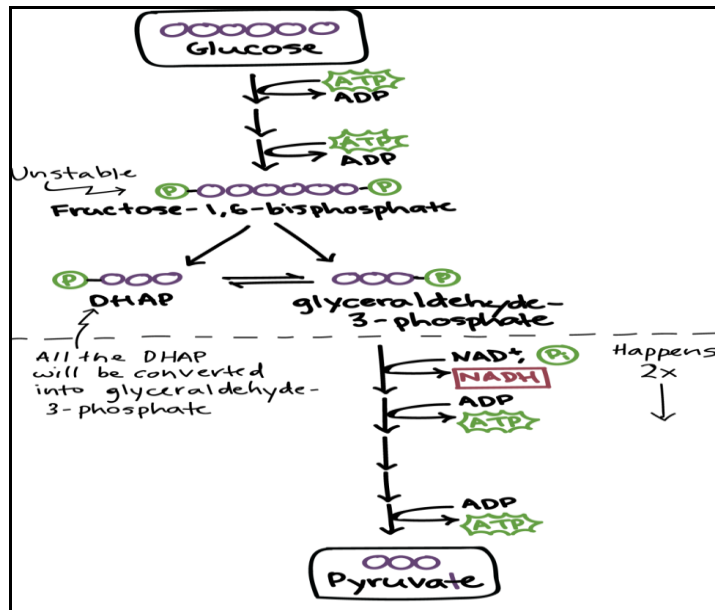


Рисунок 1 - Путь от глюкозы до пирувата

Энерговывделяющая фаза. На этой фазе каждый сахар с тремя углеродными атомами превращается в другую молекулу с тремя атомами углерода, пируват, через ряд реакций. В этих реакциях производится две молекулы АТФ и одна молекула НАДН. Поскольку эта фаза происходит дважды, один раз для каждого из двух трехуглеродных сахаров, она делает четыре АТФ и два NADH в целом.

Каждая реакция в гликолизе катализируется собственным ферментом. Важнейшим ферментом для регуляции гликолиза является фосфофруктокиназа, которая катализирует образование нестабильной двухфосфатной молекулы сахара, фруктозо-1,6-бисфосфата [11]. Фосфофруктокиназа ускоряет или замедляет гликолиз в ответ на энергетические потребности клетки.

В целом, гликолиз превращает одну шестиуглеродную молекулу глюкозы в две трехуглеродных молекулы пирувата. Чистые продукты этого процесса - две молекулы АТФ и две молекулы НАДН.

Эффект Варбурга: в дополнение к АТФ, который необходим для поддержания нормальных клеточных процессов, пролиферирующие опухолевые клетки также должны генерировать энергию, необходимую для быстрого деления клеток. Кроме того, опухолевые клетки должны избегать контрольных точек, которые обычно блокируют пролиферацию в стрессовых метаболических условиях, характерных для аномального микроокружения опухоли. Опухолевые клетки перепрограммируют свои метаболические пути для удовлетворения этих потребностей в процессе прогрессирования опухоли. В клетках опухоли наиболее характерным метаболическим фенотипом является эффект Варбурга (рис.2), который является сдвигом от генерации АТФ через окислительное фосфорилирование к генерации АТФ через гликолиз даже при нормальных концентрациях кислорода [12].

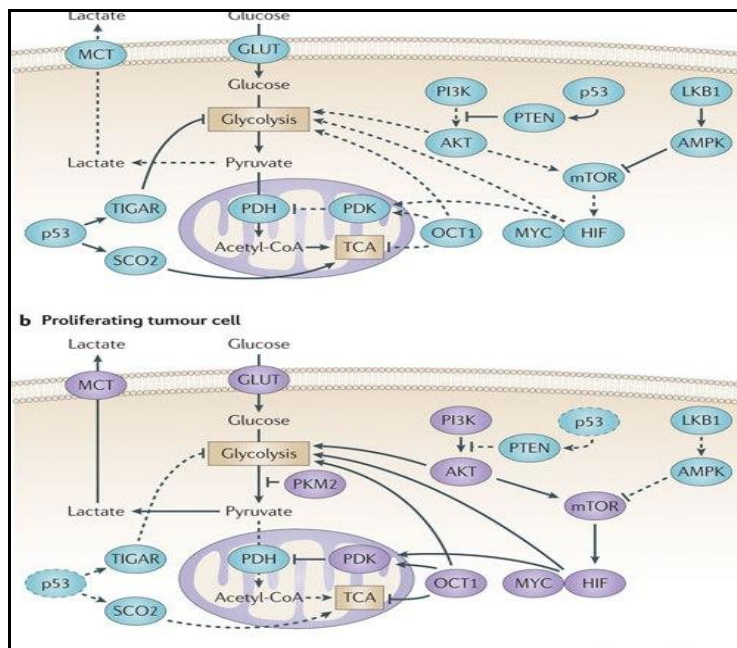


Рисунок 2 - Молекулярные механизмы, приводящие к эффекту Варбурга

В результате, в отличие от большинства нормальных клеток, многие трансформированные клетки получают значительную часть своей энергии от аэробного гликолиза, превращая большинство поступающей глюкозы в лактат, а не метаболизируя ее в митохондриях посредством окислительного фосфорилирования [12,13]. Хотя продукция АТФ путем гликолиза может быть более чем при окислительном фосфорилировании, он намного менее эффективен с точки зрения генерирования АТФ на единицу потребляемой глюкозы. Поэтому этот сдвиг требует, чтобы опухолевые клетки осуществляли аномально высокую скорость поглощения глюкозы, чтобы удовлетворить их повышенную энергетическую потребность, биосинтез и окислительно-восстановительные потребности.

Опора раковых клеток на увеличение поглощения глюкозы оказалась полезной для обнаружения и мониторинга опухолей, причем этот фенотип служит основой для клинической оценки [14] фтордезоксиглюкозы позитронно-эмиссионной томографии (ФДГ-ПЭТ). ФДГ-ПЭТ использует радиоактивный аналог глюкозы для обнаружения областей с высоким поглощением глюкозы и доказал свою высокую эффективность для идентификации и мониторинга многих типов опухолей. Соответственно, в настоящее время имеется значительный объем полезных клинических данных о важности глюкозы в качестве топлива для злокачественных опухолей [15-18]. В настоящее время оцениваются несколько новых терапевтических подходов, нацеленных на многочисленные точки гликолитического процесса, включая ингибирование лактата дегидрогеназы и инактивации транспортеров монокарбоксилатов, которые ответственны за доставку лактата через плазматическую мембрану [19-20].

Таким образом, из выше изложенных данных, мы можем оценить новые терапевтические подходы нацеленные на многочисленные пути гликолитического процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Wallace DC, Fan W. Energetics, epigenetics, mitochondrial genetics // Mitochondrion. – 2010. - №10. – P.12–31.
- 2 Lunt SY, Vander Heiden MG. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation // Annu Rev Cell Dev Biology. – 2011. - №27. – P. 441–464.
- 3 Molenaar D, Van Berlo R, de Ridder D, Teusink B. Shifts in growth strategies reflect tradeoffs in cellular economics // Mol Syst Biol. – 2009. - №5. – P. 323-328.
- 4 Takeda K, Starzynski C, Mori A, Yanagida M. The critical glucose concentration for respiration-independent proliferation of fission yeast. *Schizosaccharomyces pombe* // Mitochondrion. – 2015. - №22. – P. 91–95.
- 5 Roux AE, Leroux A, Alaamery MA, Hoffman CS, Chartrand P, Ferbeyre G, Rokeach LA. Pro-aging effects of glucose signaling through a G protein-coupled glucose receptor in fission yeast // PLoS Genet. – 2009. - №5. – P. 97-103.
- 6 Gruning NM, Rinnerthaler M, Bluemlein K, Mulleder M, Wamelink MM, Lehrach H, Jakobs C, Breitenbach M, Ralser M. Pyruvate kinase triggers a metabolic feedback loop that controls redox metabolism in respiring cells // Cell Metab. – 2011. - №14. – P. 415–427.
- 7 Huang Z, Cai L, Tu BP. Dietary control of chromatin // Curr Opin Cell Biol. – 2015. - №34. – P. 69–74.
- 8 Chandel NS. Evolution of mitochondria as signaling organelles // Cell Metab. – 2015. - №22. – P. 204–206.
- 9 Raven, P. H., G. B. Johnson, K. A. Mason, J. B. Losos, and S. R. Singer How cells harvest energy // Biology. - New York: McGraw-Hill, 2014. - №12. – P. 563-574.
- 10 Reece, J. B., L. A. Urry, M. L. Cain, S. A. Wasserman, P. V. Minorsky, and R. B. Jackson Cellular respiration and fermentation // Campbell biology. - San Francisco: Pearson, 2011. - №18. – P. 697-711.
- 11 Berg, Jeremy M., John L. Tymoczko, and Lubert Stryer The Glycolytic Pathway Is Tightly Controlled // Biochemistry. - New York: Freeman, 2002. - №1. – P. 419-425.
- 12 Warburg, O. On the origin of cancer cells // Science. – 1956. - №123. – P. 309–314.
- 13 Semenza, G. L. et al. 'The metabolism of tumours': 70 years later // Novartis Found. Symp. – 2001. – P. 251–260.
- 14 Jadvar, H., Alavi, A. & Gambhir, S. S. 18F-FDG uptake in lung, breast, and colon cancers: molecular biology correlates and disease characterization // J. Nucl. Med.- 2009. - №50. – P. 1820–1827.
- 15 Gambhir, S. S. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography // Nature Rev. Cancer. – 2002. - №2. – P. 683–693.
- 16 Gambhir, S. S. et al. A tabulated summary of the FDG PET literature // J. Nucl. Med. – 2001. - №42. – P. 91–93.
- 17 Jadvar, H., Alavi, A. & Gambhir, S. S. 18F-FDG uptake in lung, breast, and colon cancers: molecular biology correlates and disease characterization // J. Nucl. Med. – 2009. - №50. – P. 1820–1827.
- 18 Czernin, J. & Phelps, M. E. Positron emission tomography scanning: current and future applications // Annu. Rev. Med. – 2002. - №53. – P. 89–112.
- 19 Le, A. et al. Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression // Proc. Natl Acad. Sci. – 2010. - №107. – P. 2037–2042.
- 20 Fantin, V. R., St-Pierre, J. & Leder, P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance // Cancer Cell. – 2006. - №9. – P. 425–434.

С.О. Осикбаева^{1,2}, С.Т. Тулеуханов¹, З.С. Орынбаева²

¹Әль-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы

²Дрексель Университеті, АҚШ, Филадельфия

ЭНЕРГИЯ АЛМАСУ - ҚАЛЫПТЫ ЖӘНЕ ҚАТЕРЛІ ІСІК КЛЕТКАЛАРЫНЫҢ ГЛИКОЛИЗ ЖОЛДАРЫ

Түйін: Соңғы жылдары, қалыпты және ісік жасушаларының метаболизмін зерттеуде көп көңіл бөлінуде. Мақалада қалыпты және қатерлі ісік жасушаларының гликолиттік негізгі жолдарының зерттеу деректері ұсынылады. Гликолиттік жол - энергия алмасуда маңызды рөл атқарады, ол энергия бөліну жолдарының бірі болып табылады. Бұл деректер патологиялық өзгерістерді анықтау үшін маңызы өте зор.

Түйінді сөздер: метаболизм, энергия алмасу, гликолиз, жасуша, митохондрия.

S.O. Ossikbayeva^{1,2}, S.T. Tuleukhanov¹, Z.S. Orynbayeva²

¹Al-Farabi Kazakh National University, Almaty

²Drexel University, USA, Philadelphia

ENERGY METABOLISM - GLYCOLYSIS PATHWAY IN NORMAL AND CANCER CELLS

Resume: In recent years, much attention is given to the study of metabolism in normal and tumor cells. The article presents overview data on the glycolysis pathway in normal and cancer cells. The glycolysis pathway is one of the energy paths, which plays an important role in the processes of energy formation in cells. These data provide an opportunity to identify pathological changes in cells.

Keywords: metabolism, energy pathway, glycolysis, cell, mitochondria.