

*А.В. Буйницкая***СВЯЗЬ ГЛИКОЛИЗА С РАКОВЫМИ КЛЕТКАМИ***Научный руководитель: канд. мед. наук., доц. А.В. Наумов**Кафедра биологической химии**Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно**A.V. Buinitskaya***CONNECTION OF GLYCOLYSIS WITH CANCER CELLS***Tutor: associate professor A.V. Naumov**Department of Biological Chemistry**Grodno State Medical University, Grodno*

Резюме. В данной статье представлен обзор данных об активности фосфофруктокиназы 2, контролирующей гликолиз. А так же о влиянии гликолиза на раковые клетки. В результате выявлена важность PFKFB4-зависимого фосфорилирования SRC3.

Ключевые слова: фосфофруктокиназа 2, фруктозо-2,6-бисфосфат, коактиватор стероидных рецепторов 3(SRC3), фруктозо-6-фосфат(Ф6Ф).

Resume. This article provides an overview of data on the activity of phosphofructokinase 2, which controls glycolysis. As well as the effect of glycolysis on cancer cells. As a result, the importance of PFKFB4-dependent SRC3 phosphorylation was revealed.

Keywords: phosphofructokinase 2, fructose-2,6-bisphosphate, steroid receptor coactivator 3 (SRC3), fructose-6-phosphate (F6P).

Актуальность. Гликолиз тесно связан с ростом клеток. Известно, что фосфофруктокиназа 2 контролирует гликолиз. Однако, недавно была выяснена новая роль фосфофруктокиназа (PFKFB4), в регуляции экспрессии генов, способствующей росту опухоли. За счёт того, что фосфофруктокиназа 2 контролирует гликолиз, активируются поглощение и метаболизм глюкозы, усиливающие выработку энергии и окислительно-восстановительную регуляцию. Активность фосфофруктокиназы 2 контролируется фруктозо-2,6-бисфосфат(Ф2,6БФ) – ответвляющий продукт активности фосфофруктокиназы 2. Фруктозо-2,6-бисфосфат является аллостерическим активатором фосфофруктокиназы 2, ингибитором фруктозо-1,6-бисфосфатазы. Таким образом стимулирует синтез ФБФ и его последующий метаболизм, при условии повышения содержания фруктозо-6-фосфата(Ф6Ф). Активность фосфофруктокиназы 2 регулируется фосфофрукто-2-киназой и фруктозо-2,6-бисфосфатазой, различающихся в разных тканях. PFKFB1 экспрессируется в печени и скелетных мышцах. Для поддержания своих потребностей раковые клетки используют высокую киназную активность PFKFB3 и PFKFB4 (примерно 4:1).

Активируя ядерные рецепторы и коактиваторы, обнаруженные в других тканях, раковые клетки могут регулировать свой метаболизм. Примером такого коактиватора может служить коактиватор стероидных рецепторов-3(SRC3), активирующий развитие опухолей простаты, молочных желёз и яичников. Известно, что тирозинкиназы могут активировать SRC3 при помощи прямого фосфорилирования. При этом образуется негормональный путь, усиливающий активность и пролиферацию в опухолях. Путём проведения беспристрастного скринингового

анализа РНКи, PFKFB4 является доминирующей киназой, регулирующей SRC3-зависимую профилирацию. Данные результаты были подтверждены при помощи фосфомиметрических и неактивных киназ мутантов PFKFB4. При проведении ряда экспериментов на клетках с повышенной или пониженной активностью PFKFB4, была выявлена важность PFKFB4-зависимого фосфорилирования SRC3.

Цель: изучить влияние гликолиза на раковые клетки.

Задачи:

1. Изучить роль фосфофруктокиназы в гликолизе.
2. Изучить влияние гликолиза на опухолевые клетки.
3. Изучить роль Коактиватора стероидных рецепторов 3.

Материалы и методы. Анализ научных статей из PubMed за последние годы.

Результаты и их обсуждение. При использовании данных из базы данных Cancer Genome Atlas, выявлено, что пациенты с раком молочной железы, опухоли которых экспрессируют большое количество SRC3 и PFKFB4, имеют неблагоприятный исход, связанный с повышением скорости метастазирования. Можно предположить, что ингибирование PFKFB4 сможет повлиять на гликолиз опухолевых клеток и предотвратить их рост. Однако нацеливание на гликолиз опухолевых клеток было безуспешно. Так же было отмечено, что низкомолекулярные ингибиторы из белков страдают от системной токсичности. Как говорилось ранее, PFKFB4 находится в различных тканях, поэтому был обнаружен и в скелетных мышцах, поджелудочной железе, семенниках, толстой кишке и лейкоцитах. До конца неясно, как низкомолекулярные ингибиторы PFKFB4 влияют на метаболизм всего организма. Однако, использование соединения 5-(n-(8-метокси-4-хинолил)амино)пентилнитрат (5MPN) оказалось многообещающим, так как оно подавляло гликолиз и рост опухоли *in vitro* и в опухолевых аллотрансплантатах без выраженной системной токсичности.

Выводы: таким образом из статьи мы можем узнать, что PFKFB4 присутствует в множестве различных тканей. Раковые клетки для регуляции своего метаболизма могут использовать различные коактиваторы, примером которого может быть коактиватор стероидных рецепторов 3, используемый для развития опухолей простаты, молочных желёз и яичников. Так же данное исследование подтолкнет к более глубокому пониманию метаболизма раковых клеток и их предпочтения гликолиза.

Литература

1. Marcus D. Goncalves and Lewis C. Cantley/ A Glycolysis Outsider Steps into the Cancer Spotlight // – 2018. – [Электронный ресурс]: –Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972796/> –Дата доступа: 26.02.2023.
2. Hay N.Reprogramming Reprogramming glucose metabolism in cancer: can it be exploited for cancer therapy?. Nat. Rev. Cancer. 2016; 16: 635-649
3. Chesney J., ClarkClark J., KlarerKlarer A.C., Imbert-Fernandez Y., LaneLane A.N., Telang S.Fructose-2,6-bisphosphate synthesis by 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 4 (PFKFB4) is required for the glycolytic response to hypoxia and tumor growth.OncotargetOncotargetOncotargetOncotarget. 2014; 5: 6670-6686
4. Lu Z., HunterHunter T.Metabolic kinases moonlighting as protein kinases.Trends Biochem. Sci. 2018; 43: 301-310