

С.А. Звезжинский

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ НА РАЗВИТИЕ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ПРИМЕРЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ БЕЛКОВ AMPK И MTORC1/2

Научный руководитель: ст. преп. А.Л. Подберезкина

Кафедра биологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

S.A. Zviazhynski

THE EFFECT OF EXERCISE ON CANCER DEVELOPMENT IN THE CONTEXT OF INTERACTION BETWEEN SIGNAL PATHWAYS OF AMPK AND MTORC1/2

Tutor: senior teacher A.L. Podberezkina

Department of Biology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В результате анализа биологических функций белков AMPK и mTOR и их взаимодействий в процессе развития онкологических заболеваний был сделан вывод о значительном отрицательном влиянии физической активности на развитие и протекание рака через активацию белка AMPK.

Ключевые слова: AMPK, mTOR, ингибирование, аутофагия, иммунный ответ.

Resume. The analysis of the biological functions of AMPK and mTOR proteins and their interactions in the process of cancer development resulted in the conclusion of a significant negative effect of physical activity on the development and progression of cancer through the activation of AMPK protein.

Keywords: AMPK, mTOR, inhibition, autophagy, immune reaction.

Актуальность. Детальное понимание причин возникновения, развития и протекания онкологических заболеваний, а также влияния на эти процессы внешних факторов, в том числе и физических нагрузок является перспективным направлением развития биологии в свете расширения методов исследования состояния организма на клеточном уровне

Цель: изучить влияние физических нагрузок через активацию белка AMPK на развитие раковых заболеваний, вызванное экспрессией гена белка mTOR.

Задачи:

1. Рассмотреть канцерогенные эффекты белка mTOR и контуры влияния на его функционирование.

2. Изучить активность белка AMPK в контексте развития раковых заболеваний.

Материалы и методы. Научные статьи и результаты экспериментальных данных.

Результаты и их обсуждение. Белок mTOR (англ.- mammalian target of rapamycin) - серин-треониновая киназа, существующая в виде двух мультисубъединичных комплексов mTORC1(чувствителен к рапамицину) и mTORC2 (нечувствителен к рапамицину), ответственный в норме за клеточный метаболизм, выживаемость и пролиферацию клеток. В контексте адаптации к физическим нагрузкам роль данного комплекса также важна. Он является одним из ключевых компонентов, отвечающих за адаптационную гипертрофию сердечной мышцы в ответ на физическую нагрузку, а также за поддержание общей мышечной массы человека [1].

Несмотря на вышеуказанные положительные эффекты данного комплекса, его аномальная экспрессия и функционирование в других органах сопровождается развитием многих видов рака. Оба мультисубъединичных комплекса вызывают определенные клеточные эффекты, предрасполагающие развитие опухолевых клеток.

Канцерогенные эффекты комплекса mTORC1:

1. Активирует трансляцию через белки S6K и 4E-BP1, активируясь через PI3K/Akt-путь, в котором PI3K фосфорилирует фосфатидилинозитол-3,4 бисфосфат в фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат, что рекрутирует фосфоинозитид-зависимую киназу-1 (англ. - phosphoinositide-dependent kinase-1 (PDK1)) и белок Akt [2].

2. Фосфорилирует ULK1 (serine/threonine Unc-51-like autophagy activating kinase), препятствуя ее связыванию с определенными белками, ингибируя процесс аутофагии [2].

3. Стимулирует пролиферацию, ангиогенез, метастазирование через белок HIF [2].

Канцерогенные эффекты комплекса mTORC2:

1. Регулирует гликолитический метаболизм опухоли через активацию HK2 (англ. - hexokinase 2) и PFK-1 (англ. - phosphofructokinase-1) [3].

2. Стимулирует эффект Варбурга (переход на быстрый гликолиз с образованием лактата в клетках опухолей) через регуляцию c-Мус белка [3].

3. Позволяет опухолям синтезировать собственные жирные кислоты вместо поглощения их из среды [3,4].

4. Поддерживает необходимый редокс-потенциал в клетках опухолей через регуляцию c-Мус-белка [3].

5. Обуславливает деградацию потенциального опухолевого супрессора NDRG1 (англ. - N-myc-downregulated gene-1) [5].

Как можно заметить, данные два мультисубъединичных комплекса в значительной степени обуславливают функционирование и приспособление опухолевых клеток к условиям среды, в которой они развиваются.

В процессе своего функционирования как при нормальной экспрессии, так и при аномальной, белок mTOR взаимодействует с другим не менее важным регулятором клеточного гомеостаза – белком АМРК АМРК (англ. - AMP activated protein kinase). Основным активатором этого белка является как раз физическая нагрузка, при которой наступает дефицит АТФ и избыток АМФ, что и делает активацию АМРК возможной.

Клеточные эффекты, опосредуемые белком АМРК:

1) Связанные с апоптозом и иными процессами утилизации клеток/клеточных структур:

-индукция аутофагии и митофагии (направленного уничтожения митохондрий) через взаимодействие с нефосфорилированной UNC-51-like kinase 1 (ULK1) и death-associated protein 1 (DAP1) соответственно [6,7];

-инициация апоптотической программы через активацию белков p53, p21, и p27 [8].

2) Связанные с влиянием на клеточный цикл:

-осуществление остановки клеточного цикла и ингибирование HUR (human antigen R) и сопутствующую активацию циклинов A, B1, и D1 [8].

3) Связанные с изменениями в метаболизме:

- супрессия эффекта Варбурга через уменьшение количества белка HIF-1, что в свою очередь, может опосредовать еще и снижение чувствительности к некоторым препаратам [9].

4) Связанные с контролем иммунного ответа:

- стимуляция переключения фенотипа макрофагов ассоциированных с опухолями (англ. - Tumor-associated macrophages (TAMs)) в фенотип M1, который отвечает за провоспалительные реакции, что супрессивно воздействует на опухоли. Активация переключения идет за счет индукции секреции одних цитокинов и угнетении секреции других [10];

- ингибирование развития супрессорных клеток миелоидного происхождения (англ. - Myeloid-derived suppressor cells (MDSC)) через ингибирование сигнальных путей таких белков как JAK-STAT, NF- κ B, C/EBP β , CHOP, и HIF-1 α [11,12,13].

- ингибирование некоторых иммунных контрольных точек [8].

Как можно наблюдать, рассмотренные белки выполняют противоположные функции. В таком случае целесообразно предположить, что в контексте развития раковых заболеваний они будут взаимодействовать, конкурируя и определяя состояние клетки. И, действительно, данные белки функционируют таким образом, что функционирование одного предполагает ингибирование другого [14,15,16].

Ингибирующее взаимодействие реализуется в контурах:

- AMPK-mTOR: фосфорилирование составного компонента комплекса mTORC1;

- белка Raptor белком AMPK по двум консервативным остаткам серина Ser722 and Ser792 делает активацию mTOR невозможной [17];

- mTOR-AMPK: mTORC1 фосфорилирует AMPK по α Ser347/ α 2Ser3451 в каталитической субъединице, блокируя его [18].

Примечательно, что mTORC2 активируется AMPK, а не ингибируется им [19].

На данный момент не до конца ясна двойная роль AMPK в данных взаимодействиях, это требует дальнейших исследований. Предположительно можно сказать, что положительное влияние белка AMPK в контексте предотвращения развития онкологических заболеваний перевешивает опосредованную им активацию комплекса mTORC2.

Существуют экспериментальные доказательства, подтверждающие важную роль AMPK в ингибировании развития раковых заболеваний. В проведенных экспериментах белок направленно активировали различными лекарственными препаратами, связывающимися с ним, и наблюдали вызываемые его активацией эффекты. Было выявлено его ингибирующее действие на комплекс mTOR в случаях рака ободочной кишки [20], колоректального рака [21], гепатоцеллюлярной карциномы [22], рака молочной железы [20], полости рта [23], шейки матки [24], легких [25], простаты [26]. Помимо этого, в экспериментах на онкобольных, в которых их подвергали определенным физическим нагрузкам, было выявлено значительное повышение количества опухолевого супрессора p53, усиления апоптоза в клетках рака простаты [27]. Стоит отметить, что исследований в данной области сделано не так много, что можно объяснить сложностью, затратностью, а также риском для здоровья пациентов, организм которых может быть истощен болезнью.

Больше данных было получено в опытах на мышах, было отмечено повышение количества макрофагов, обладающих противоопухолевой активностью (выделяющих интерлейкины IL-4, IL-10 и TNF- β (фактор некроза опухоли)) и уменьшение

количества макрофагов, обладающих проопухолевой активностью (секретирующие интерферон- γ , интерлейкины IL-2, IL-12 and TGF- α (фактор роста опухоли)) при раке молочной железы [28]. Было также показано уменьшение размеров опухолей в печени мышей после физических нагрузок, обусловленное ингибированием белка mTOR белком AMPK [29], в некоторых других экспериментах было установлено снижение эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации клеток рака поджелудочной железы после физических нагрузок, что было обусловлено активацией AMPK и ингибированием mTOR [30].

Выводы: на основании анализа биологических функций двух важных регуляторов метаболизма, а также экспериментальных данных можно заключить, что физическая активность, одним из эффектов которой на молекулярном уровне является активация белка AMPK, может способствовать сдерживанию развития и прогрессирования некоторых опухолевых заболеваний, поскольку наблюдается ингибирование белка mTOR – важного регулятора метаболизма, а при аномальной экспрессии способствующего развитию опухолей. Данные выводы могут быть полезными при разработке курсов лечения онкологических заболеваний различной этиологии, синтезе противоопухолевых препаратов.

Литература

1. mTOR and the health benefits of exercise, Kurt Watson , Keith Baar, 2014;
2. Oncogenic Signalling through Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR): A Driver of Metabolic Transformation and Cancer Progression, Ellie Rad, James T. Murray, and Andrew R. Tee1, 2018;
3. mTORC2 in the center of cancer metabolic reprogramming, Kenta Masui, Webster K. Cavenee, and Paul S. Mischel, 2014;
4. A Central role for mTOR in lipid homeostasis, Kenta Masui, Webster K. Cavenee, and Paul S. Mischel, 2013;
5. mTOR target NDRG1 confers MGMT-dependent resistance to alkylating chemotherapy, Markus Weiler, Jonas Blaes, Stefan Pusch, Felix Sahm, Marcus Czabanka, Sebastian Luger, Lukas Bunse, Gergely Solecki, Viktoria Eichwald, Manfred Jugold, Sibylle Hodecker, Matthias Osswald, Christoph Meisner, Thomas Hielscher, Petra Rübmann, Philipp-Niklas Pfenning, 2013;
6. Secretory clusterin promotes oral cancer cell survival via inhibiting apoptosis by activation of autophagy in AMPK/mTOR/ULK1 dependent pathway, Prajna Paramita Naik , Subhadip Mukhopadhyay , Prakash Priyadarshi Praharaj , Chandra Sekhar Bhol , Debasna Pritimanjari Panigrahi , Kewal Kumar Mahapatra , Srimanta Patra , Sarbari Saha , Aditya Kumar Panda , Krupasindhu Panda , Subhankar Paul , Palok Aich , Samir Kumar Patra , Sujit Kumar Bhutia, 2021 ;
7. Thyroid hormone induction of mitochondrial activity is coupled to mitophagy via ROS-AMPK-ULK1 signaling, Rohit A Sinha , Brijesh K Singh, Jin Zhou, Yajun Wu, Benjamin L Farah, Kenji Ohba, Ronny Lesmana, Jessica Gooding, Boon-Huat Bay, Paul M Yen, 2015;
8. The role of AMPK in cancer metabolism and its impact on the immunomodulation of the tumor microenvironment, Chenicheri Kizhakkeveetil Keerthana, Tennyson Prakash Rayginia , Sadiq Chembothumparambil Shifana , Nikhil Ponnoor Anto , Kalishwaralal Kalimuthu , Noah Isakov, Ruby John Anto, 2023 ;
9. AMPK is a negative regulator of the Warburg effect and suppresses tumor growth in vivo, Brandon Faubert , Gino Boily, Said Izreig, Takla Griss, Bozena Samborska, Zhifeng Dong, Fanny Dupuy, Christopher Chambers, Benjamin J Fuerth, Benoit Viollet, Orval A Mamer, 2013 ;
10. Metformin-treated cancer cells modulate macrophage polarization through AMPK-NF- κ B signaling, Chi-Fu Chiang, Ting-Ting Chao, Yu-Fu Su, Chia-Chen Hsu, Chu-Yen Chien, Kuo-Chou Chiu, Shine-Gwo Shiah, Chien-Hsing Lee, Shyun-Yeu Liu, and Yi-Shing Shieh, 2017;
11. Immunotherapy Targeting Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSCs) in Tumor Microenvironment, Xidan Gao, Hongshu Sui , Shang Zhao, Xingmei Gao , Yanping Su , Peng Qu, 2021 ;
12. AMPK Alpha-1 Intrinsically Regulates the Function and Differentiation of Tumor Myeloid-Derived Suppressor Cells, Jimena Trillo-Tinoco , Rosa A Sierra, Eslam Mohamed , Yu Cao, Álvaro de

Mingo-Pulido , Danielle L Gilvary , Carmen M Anadon, 2019 ;

13. AMPK activation inhibits the functions of myeloid-derived suppressor cells (MDSC): impact on cancer and aging, Antero Salminen, Anu Kauppinen, and Kai Kaarniranta, 2019;

14. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint, Dana M. Gwinn, David B. Shackelford, Daniel F. Egan, Maria M. Mihaylova, Annabelle Mery, Debbie S. Vasquez, 2008 ;

15. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival, Ken Inoki , Tianqing Zhu, Kun-Liang Guan, 2003 ;

16. p70S6 kinase phosphorylates AMPK on serine 491 to mediate leptin's effect on food intake, Yossi Dagon , Elizabeth Hur, Bin Zheng, Kerry Wellenstein, Lewis C Cantley, Barbara B Kahn, 2012;

17. LKB1 and AMPK control of mTOR signalling and growth, R J Shaw, 2009 ;

18. mTORC1 directly inhibits AMPK to promote cell proliferation under nutrient stress, Naomi X Y Ling , Adrian Kaczmarek , Ashfaque Hoque , Elizabeth Davie , Kevin R W Ngoei , Kaitlin R Morrison , William J Smiles , Gabriella M Forte , Tingting Wang, 2020;

19. AMPK directly activates mTORC2 to promote cell survival during acute energetic stress, Dubek Kazyken , Brian Magnuson , Cagri Bodur , Hugo A Acosta-Jaquez , Deqiang Zhang , Xin Tong , Tammy M Barnes , Gabrielle K Steinl , Nicole E Patterson , Christopher H Althelm, 2019 ;

20. Targeting the AMP-activated protein kinase for cancer prevention and therapy, Weidong Li , Shakir M Saud , Matthew R Young , Guohong Chen , Baojin Hua, 2015;

21. Berberine regulates AMP-activated protein kinase signaling pathways and inhibits colon tumorigenesis in mice, Weidong Li , Baojin Hua , Shakir M Saud , Hongsheng Lin , Wei Hou , Matthias S Matter , Libin Jia , Nancy H Colburn , Matthew R Young, 2015 ;

22. Blockade of utroside b-induced autophagic pro-survival signals augments its chemotherapeutic efficacy against hepatocellular carcinoma, Lekshmi R Nath¹, Mundanattu Swetha, Vinod Vijayakurup, Arun Kumar Thangarasu, Nair Hariprasad Haritha¹, Anwar Shabna, Sreekumar U Aiswarya , Tennyson P Rayginia , 2022 ;

23. [6]-gingerol suppresses oral cancer cell growth by inducing the activation of AMPK and suppressing the AKT/mTOR signaling pathway, Haibo Zhang, Eungyung Kim, Junkoo Yi, Huang Hai , Hyeonjin Kim , Sijun Park , Su-Geun Lim , Si-Yong Kim , Soyoung Jang , Kirim Kim , Eun-Kyong Kim , Youngkyun Lee, 2021 ;

24. 10-gingerol, a phytochemical derivative from “tongling white ginger”, inhibits cervical cancer: insights into the molecular mechanism and inhibitory targets, Fang Zhang , Kiran Thakur , Fei Hu , Jian-Guo Zhang , Zhao-Jun Wei, 2017 ;

25. Dual inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and mammalian target of rapamycin signaling in human nonsmall cell lung cancer cells by a dietary flavonoid fisetin, Nagma Khan , Farrukh Afaq, Fatima H Khusro, Vaqar Mustafa Adhami, Yewseok Suh, Hasan Mukhtar, 2012;

26. AICAR induces apoptosis and inhibits migration and invasion in prostate cancer cells through an AMPK/mTOR-dependent pathway, Chia-Cheng Su, Kun-Lin Hsieh , Po-Len Liu , Hsin-Chih Yeh, Shu-Pin Huang, Shih-Hua Fang , Wei-Chung Cheng, Kuan-Hua Huang , Fang-Yen Chiu , I-Ling Lin, 2019;

27. Exercise alters the IGF axis in vivo and increases p53 protein in prostate tumor cells in vitro, Pak-Shan Leung , William J Aronson, Tung H Ngo, Lawrence A Golding, R James Barnard, 2004;

28. The influence of physical activity on the profile of immune response cells and cytokine synthesis in mice with experimental breast tumors induced by 7,12-dimethylbenzanthracene, Douglas R Abdalla , Eddie F C Murta, Márcia A Michelin, 2013;

29. Exercise Attenuates the Transition from Fatty Liver to Steatohepatitis and Reduces Tumor Formation in Mice, Maria Guarino , Pavitra Kumar , Andrea Felser , Luigi M Terracciano , Sergi Guixé-Muntet , Bostjan Humar , Michelangelo Foti , Jean-Marc Nuoffer, Marie V St-Pierre, 2020;

30. Physical activity prevents tumor metastasis through modulation of immune function, Aiping Zheng, Lei Zhang, Jiaqing Yang, Xiaomeng Yin, Tao Zhang, Xin Wu, and Xuelei Ma, 2022.