

6-бөлім
**АДАМ ЖӘНЕ ЖАНУАРЛАР
ФИЗИОЛОГИЯСЫ**

Раздел 6
**ФИЗИОЛОГИЯ
ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ**

Section 6
**HUMAN AND ANIMAL
PHYSIOLOGY**

Жунусова А.С.,
Орынбаева З.С.,
Төлеуханов С.Т.

**Қышқыл рН жағдайында
DU145 қуық асты безі ісік
клеткаларының тыныс алу
қызметін зерттеу**

Zhunusova A.S.,
Orynbayeva Z.S.,
Tuleukhanov S.T.

**The study of the respiratory
activities of prostate cancer
DU145 cells under acidic pH**

Жунусова А.С.,
Орынбаева З.С.,
Төлеуханов С.Т.

**Изучение дыхательной
деятельности клеток рака
простаты DU145 в условиях
кислой рН**

Қышқыл рН көптеген клеткалар үшін, соның ішінде қатерлі ісіктер үшін де улы болып келеді. Алайда, егер, ісіктер сәтті түрде олардың жағдайына бейімделіп, оларды өздерінің клеткалық белсенділігі үшін пайдаланса, бұл олардың дәрілік препараттарға тұрақтылығын арттырады және одан әрі басқыншылық жағдайына әкеледі. Сондықтан, ісіктердің рН басқару мен протон-сезімтал жүйесінің блокадасын тежеу, препараттардың тиімділігін арттырып қана қоймай, сондай-ақ метастазданудың алдын алуда маңызды болып табылады. Ісіктерді зерттеудегі соңғы жетістіктер, ісікті микроортасының ісіктердің метаболикалық қайта бағдарламалануындағы үлесін тапты. Қуық асты без ісіктері өздерінің жоғары тотығу фосфорлануын ұстап тұру үшін өздерінің метаболизмін қайта реттей алады, сөйтіп қолайлы ісікті микроортасына ықпал етеді. Бұл жұмыс DU145 қуық асты безі ісігі клеткаларының тыныс алу қызметін ісікті микроортаны имитациялайтын қышқыл рН жағдайында зерттеуге бағытталған. DU145 қуық асты без ісік клеткаларының және басқа да клеткалардың тыныс алуы мен тотығу фосфорлану қабілеттері жоғары кеңейтілімдегі респирометрия арқылы зерттелінді. Маңызды қорытынды, рН 6,8 ортада қуық асты без ісігі клеткалары клеткадан тыс сұйықтықтағы сукцинатты, цитратты және басқа да үшкарбондық қышқылдарының цикліндегі (ҮҚЦ) аралық өнімдерін тұтынуға қабілетті болды, ал физиологиялық рН 7,4 жағдайы осы процесс үшін қолайлы емес болып шықты.

Түйін сөздер: қуық асты без ісігі, митохондриялық тыныс алу, тотығу фосфорлану, ісіктің қышқылдық микроортасы, сукцинат.

Acidic pH is toxic to many cells, including tumors. However, if tumors have successfully adapted to their condition, and use it for their own cellular activation, this increases drug resistance and leads to more aggressive behavior. Therefore, management of tumor pH and inhibition of blockade of proton-sensing system are important in not only raising drug efficacy, e.g. mitoxantrone, but in preventing metastasis. Recent advances in cancer research have revealed a significant contribution of the tumorigenic microenvironment to metabolic reprogramming of tumors. Prostate cancer cells rearrange their metabolism, so that they support their elevated oxidative phosphorylation and promote a cancer friendly tumor microenvironment. This work aimed to study the respiratory activities of prostate cancer DU145 cells under acidic pH mimicking the tumorigenic microenvironment condition. The respiratory and oxidative phosphorylation abilities of prostate cancer DU145 and other cells were studied by high-resolution respirometry. An important finding was that prostate cancer cells in an environment at pH 6.8 are capable of consuming TCA cycle intermediates, such as succinate, citrate and others, available in extracellular fluids, while physiological pH 7.4 was not favorable for this process.

Key words: prostate cancer, mitochondria respiration, oxidative phosphorylation, acidic tumor microenvironment, succinate.

Кислый рН является токсичным для многих клеток, включая опухоли. Однако, если опухоли успешно приспособились к их условию и используют его для своей собственной клеточной активации, это увеличивает устойчивость к лекарству и приводит к более агрессивному поведению. Поэтому, управление рН опухоли и ингибирование блокады протон чувствительной системы важны не только в повышении эффективности препарата, но и в предотвращении метастазирования. Недавние достижения в исследовании рака выявили значительный вклад опухолевой микроокружения к метаболическому перепрограммированию опухолей. Раковые клетки простаты перестраивают свой метаболизм, так, что они поддерживают свое повышенное окислительное фосфорилирование (OxPhos) и способствуют благоприятному микроокружения опухоли. Эта работа направлена на изучение дыхательной деятельности DU145 раковых клеток простаты при кислой рН, имитирующей условия опухолевого микроокружения. Дыхательные и окислительно-фосфорилирующие способности DU145 раковых клеток простаты и других клеток были изучены с высоким разрешающей способности респирометрии.

Ключевые слова: рак простаты, митохондриальное дыхание, окислительное фосфорилирование, кислотная микросреда опухоли, сукцинат.

**ҚЫШҚЫЛ РН
ЖАҒДАЙЫНДА DU145
ҚУЫҚ АСТЫ БЕЗІ ІСІК
КЛЕТКАЛАРЫНЫҢ
ТЫНЫС АЛУ
ҚЫЗМЕТІН ЗЕРТТЕУ**

Кіріспе

Клеткадан тысқышқылды рН ісік ұлпаларының негізгі ерекшеліктерінің бірі болып табылады. Клеткадан тыс қышқылдану негізінен анаэробты гликолиздегілактаттың секрециясымен түсіндіріледі. Клиникалық және патологиялық деректер транспортерлер мен насосардың Na^+/H^+ алмастырғышы, H^+ лактат ко-траспортерлері, монокарбоксилатты транспортерлер сияқты H^+ секрециясына өз үлестерін қосатынын көрсетті; сондай-ақ олар ісіктіңметастаздануына да байланысты болуы мүмкін. Клеткадан тыс қышқылды рН, қышқыл диапазонында оңтайлы рН бар секрециялайтын лизосомалық ферменттерді ғана белсендіріп қана қоймай, сонымен қатар гипоксиядан ерекшеленетін клеткаішіліксигналдықкаскад арқылы про-метастатикалық факторлардың белгілі бір гендерінің экспрессиясын да индукциялайды. Лактатпен қатар, пентоза-фосфатты жолындағы CO_2 қышқылдықтың баламалы көзі болып табылады, және ол клеткалық микроотасымен ассоциацияланады [1, 2]. Сонымен қатар, ацидоз оттегінің белсенді түрлерінің түзілуінің жоғарылауынаықпалететіні көрсетілді[3, 4].Қатерлі ісік клеткалары, айналасындағы жағдайына қатысты, өздерінің паразиттік жағдайын қосу үшін кешенді ісік микроортасын өзгертуге қабілетті [5, 6]. Бұл бейімделусалдары ауқымды ісіктер үшін маңызды болып табылады, себебі бұл ісіктердің қарқынды қан айналымының жетіспеушілігінен болатын глюкозасы шектеулі, немесе глюкозаны негізгі энергетикалық субстрат ретінде пайдаланбайтын (мысалы, қуық асты безі ісігі клеткалары) және содан өздерінің жоғары энергетикалық қажеттіліктерін сақтау үшін клеткааралық сұйықтықта қол жетімді баламалы энергетикалық метаболиттерді қолдануға мәжбүр болатын ісіктер үшін қажет. Тыныс алу субстраттары үшін интакты клеткаларының шектеулі өткізгіштігі биоэнергетиканың қағидасы болып табылады [7]. Клеткаларға сукцинат қосу арқылы плазмалық мембрананың тұтастығын респирометрмен талдауы белгілі әдіснамалық тәсіл болып табылады [8]. Бұнда интакты клеткалардың сукцинат қатысуымен жоғарылаған тыныс алуы, сөзсіз бұзылған плазмалық мембраналардың дәлелдемелері ретінде қаралатын болады. Плазмалық мембрана арқылы сукцинаттың тасымал-

данылуы 1960 жылдан бері зерттеушілердің қызығушылығын танытуда. 1976 жылы Т. Спенсер арнайы осы мәселені қарап, қышқыл жағдайларда Эрлихтің ісік клеткалары цитозолдың ішіне сукцинаттытасымалдайтын қабілетті бар екенін көрсетті, қайта ол бұл тәжірибеде тасымалдану механизміне назар салмаған болатын [9]. Сукцинат басқа тыныс алу метаболиттерімен қатар митохондриялық матрикте түзіледі, сонымен қатар ол клеткааралық сұйықтықтарда да кездеседі, ал бұл шамадан тыс сукцинаттың және басқа да метаболиттердің жинақталуына әкелетін метаболикалық дисбаланс бұзылуының нәтижесі болуы мүмкін, сөйтіп ақырында олардың клеткадан босап шығуына әкелетінін атап өту маңызды [10]. Сау адамның қанында сукцинаттың концентрациясы 2-3 мкМ болып табылады [11]. Дегенмен, ісік массасының некротикалық аудандары тыныс алу метаболиттерінің қосымша мөлшерлерін қамтамасыз ете алады. Кейбір патологиялық жағдайларда соның ішінде гипоксия [12], немесе қарқынды жаттығулардан кейін [13, 14] сукцинаттың плазмалық деңгейі жоғарылайды. Сукцинат зарядталған зат болып табылады, сондықтан тек ерекше тасымалдаушылар ғанаоны мембрана арқылы тасымалдай алады. Дикарбон қышқылдары, сукцинат, цитрат, малат, α -кетоглутарат үшін митохондриялық және плазмалық мембраналық тасымалдаушы нысаналар бар екені көрсетілді.

Осыған орай, бұл жұмыс DU145 қуық асты безі ісігі клеткаларының тыныс алу қызметін ісікті микроортаны имитациялайтын қышқыл рН жағдайында зерттеуге бағытталған.

Зерттеу материалдары және әдістері

Клетка линиялары мен өсу жағдайлары.

DU145 қуық асты безінің метастазды эпителиалды ісік клеткалары Америкалық типтік дақылдар коллекциясынан (American Type Culture Collection – ATCC) (Манассас, АҚШ) алынды және 60-70 пассаж аралығында қолданылды. Адамның біріншілік қуық асты безінің эпителиалды PrEC клеткалары Lonza Inc. (Аллендейл, АҚШ) компаниясынан алынған және 2-5 пассаж аралығында PrEGM SingleQuots® компоненттері (бұзау гипофизінің экстракты, гидрокортизон, hEGF, эпинефрин, трансферрин, инсулин, ретиноидтық қышқыл, трийодтиронин; Lonza) қосылған PrEBMTM (Lonza) қоректік ортасында өсті. Егеуқұйрықтың аорталы эндотелиалды клеткалары (RAEC) доктор В. Polyak (Drexel University College of Medicine, Philadelphia,

USA) арқылы және SKOV-3 клеткалары доктор W. Bowne (Drexel University College of Medicine, Philadelphia, USA) арқылы қамтамасыз етілді. Клеткалар 37°C және 5% CO₂ атмосфералық жағдайында 10% FBS (феталды бұзау сарысуы; Gemini Bio-Product) қосылған тиісті өсу орталарында дақылданды. Респирометриялық тәжірибелерде клетка мембранасының тұтастығын трипан көк бояуын қолдану арқылы бағаланды.

Жоғары кеңейтілімдегі респирометрия.

Тыныс алу ферменттерінің белсенділігі жоғары кеңейтілімдегі респирометрия арқылы 37°C екі камералы OROBOROS Oxygraph-2K респирометрінде (Инсбрук, Австрия) талданды. OROBOROS DatLab бағдарламалық қамтамасыз ету деректерді жинау және талдау үшін пайдаланылды. Центрифугалау арқылы жиналған клеткалар (1x10⁶ клеткалар/мл) түрлендірілген Кребс буферінде (137 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 20 мМ MOPS, рН 7,4 немесе 6,8, 2мМ MgCl₂, 1 мМ KH₂PO₄, 100 нМ CaCl₂ (0,5 мМ және 0,06 мМ CaCl₂ 1 мМ EGTA қатысында болды, рН 7,4 және 6,8 сәйкесінше) шайылып, қайта суспензияланды. Дигитонинмен (клеткалардың өткізгіштігін туындату үшін қолданылады) өңделген клеткалардың оттегіні тұтыну жылдамдығының көтерілуін көрсету үшін, митохондриялық тыныс алуын өзгертпейтін концентрациясы 100 нМ кальцийді буферлік дайындау үшін пайдаланылды. Клеткалардың эндогенді энергетикалық қабілетін бағалау үшін, глюкоза да, пируват та өлшеу камерасына қосылмады. Жүйе тұрақтандырылғаннан кейін, клеткаларға мембрананың деполяризациясын тудырмайтын және оттегі тұтынуды сәл ынталандыратын FCCP 20 немесе 40 нМ мөлшері (карбонилцианид 4- (трифторметокси) фенилгидразон) қосылды. Ары қарай, клеткалар 10 мМ сукцинатпен ынталандырылды. Тыныс алу қарқыны секундына бір миллион клеткаларымен көрсетілді. Содан кейін, митохондрияның максималды сукцинат тотықтырғыш қабілетін бағалау үшін 10 мкМ дигитонин қосылды.

Митохондриялардың мембраналық қабілетін бағалау.

Клеткалар митохондриялардың мембраналық қабілетіне сезімтал 75 нМ MitoRed (толқын ұзындықтары козу/эмиссия 622/648 нм) (PromoCell GmbH, Гейдельберг, Германия) 20 минут бойы 37°C қараңғы жерде ұсталды. Митохондриялардың мембраналық қабілеті BD Accuri C6 ағынды цитометрде (BD Biosciences, Сан-Хосе, Калифорния) талданды. Оң бақылау ретінде, клеткаларға мембраналардың толық деполяри-

зациясына әкелетін және митохондриялардың тотығу фосфорлануын ажырататын 2 мкМ FCCP дозасын қосады.

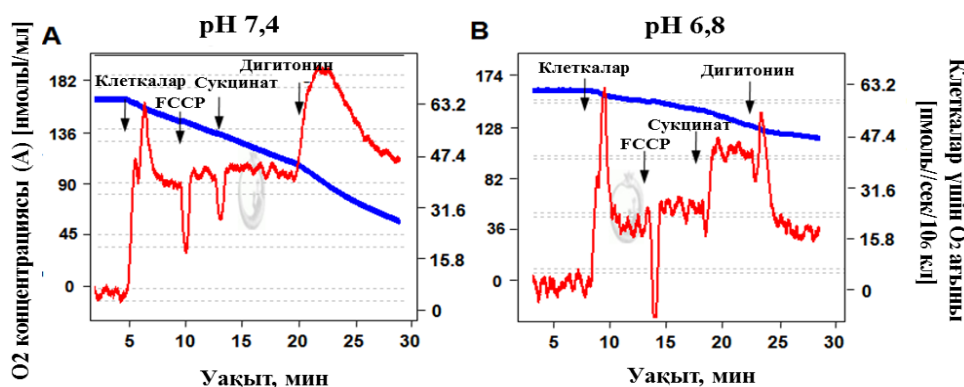
Статистикалық талдау.

Статистикалық талдау GraphPad Prism бағдарламасының 5.03 нұсқасын пайдаланып жүргізілді (GraphPad бағдарламалық қамтамасыз ету, Сан-Диего, АҚШ). Нәтижелер орташа мән ретінде \pm S.E.M. кем дегенде үш тәуелсіз эксперименттерден алынып ұсынылды. Мәліметтер аралығындағы статистикалық маңызды айырмашылықтар жұп емес екі жақты t-тест Студент көмегімен бағаланды. Айырмашылықтар өзгерісі $p < 0,05$ болған кезде дұрыс деп ұйғарылды.

Зерттеу нәтижелері және оларды талқылау

Адам ісіктерінің көпшілігінде клеткадан тыс рН жүйелі түрде қышқыл болып келеді. Сондықтан, біз ісіктердің энергетикалық метаболизмінің модуляциясына қышқылдық үлесін бағалау үшін, респирометрлік өлшеулерде буферлердің рН физиологиялық рН 7,4-тен рН 6,8-ге дейін төмендету арқылы ісіктің микроортасын өзгерттік. 1-суретте (А) рН физиологиялыққа жақын және (В) қышқыл буферлерде сукцинатпен ынталандырылған DU145 қуық асты безі ісігі клеткаларының тыныс алуы көрсетілген. FCCP-мен алдын-ала емдеу негіздемесі респираторлық ферменттерді

ынталандыру және «ашыққандырылған клетка» метаболитикалық жағдайын ықпалдандыру болды. Бұнда сукцинаттың рН 7,4 кезінде DU145 клеткалардың тыныс алуын ынталандырмағанын көруге болады. Дигитониндікөңдеу цитозолға перфорацияланған мембрана арқылы өткен сукцинаттың ауқымды ағынының енуіне ықпал етеді. Бұған керісінше, рН 6,8 мөлшерінде FCCP-мен алдын ала өңделген клеткалардың тыныс алу қарқыны $50,9 \pm 5,3$ пмоль O_2 /сек / 10^6 кл құрды және олар сукцинатты белсенді пайдаланып, нәтижесінде оттегіні тұтыну қарқыны $70,0 \pm 4,7$ пмоль O_2 /сек / 10^6 клдейін айтарлықтай жоғарылауына әкелді (2-сурет). Дигитонин қосу кезінде, тыныс алудың одан әрі қарай өсуі туындамады, себебі экзогенді қосылған сукцинат пулының митохондриялармен сарқылуына байланысты болды. рН 7,4 кезінде клеткаларды сукцинаттың мөлшерін ұлғайту арқылы титрлеу DU145 клеткалардың тыныс алуына ешқандай да әсерін көрсетпеді (3-сурет, А), бірақ қышқылды жағдайда DU145 клеткалардың II кешенді-жанама (бұндағы, электрон тасымалдау тізбегіндегі II кешен сукцинатдегидрогеназа кешені деп те аталады) тыныс алуы біртіндеп ұлғайғаны көрінді, ал бұл, сукцинаттың цитозолға жеткізілуін тасымалдаушы механизм арқылы жүретінін көрсетеді (3-сурет, В). Сукцинаттың тасымалданылуы тек қышқыл жағдайда ғана қолайлы болды.



1-сурет – Әр түрлі рН жағдайында DU145 қуысы асты безі ісігі клеткалары арқылы сукцинаттың сіңірілуі

DU145 клеткалардың оттегіні тұтыну қарқыны рН 7,4 (А) және 6,8 (В) жоғары кеңейтілімдегі респирометрия көмегімен алынды. рН 37°C кезінде HCl қосу арқылы түзетілді. Қысқа тұрақтандыру кезеңінен кейін, тыныс алу ферменттері 20 нМ FCCP көмегімен белсендірілді, содан кейін клеткаларға 10 мМ сукцинат қосылды. Концентрациясы 1×10^6 клетка/мл клеткалар 37°C

тұрақты араластыру астында инкубацияланды. Эксперимент соңында, клеткаларға жанама түрде тасымалдаушыға байланысты емес сукцинаттың жаппай енуін тудыру үшін 10 мкМ дигитонин қосылды.

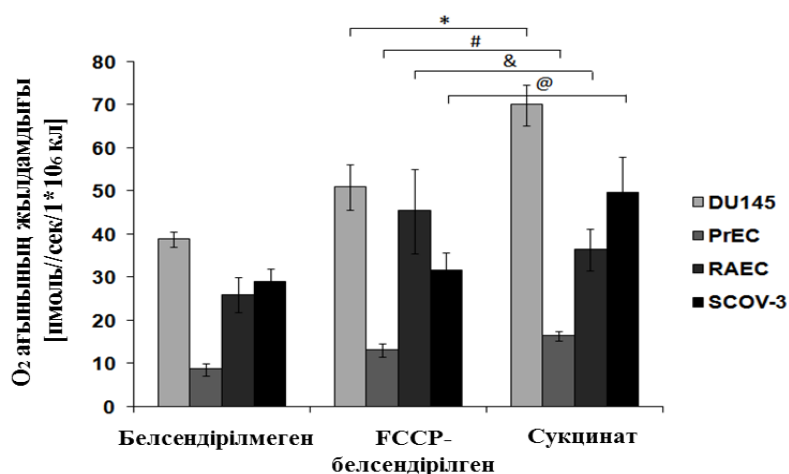
Инкубациялық шарттары 1-суреттегі аңызбен бірдей. Тыныс алу ферменттері 20 нМ FCCP белсендірілген. Содан кейін, тыныс алу 10 мМ сукци-

нат қосу арқылы ынталандырылды. Мәндер орташа \pm S.E.M ретінде көрсетілген (n= 3-8). * p < 0,017, #p < 0.139 (ns), & p < 0.995 (ns), @ p < 0.106 (ns), ns – статистикалық маңызды емес дегенді білдіреді.

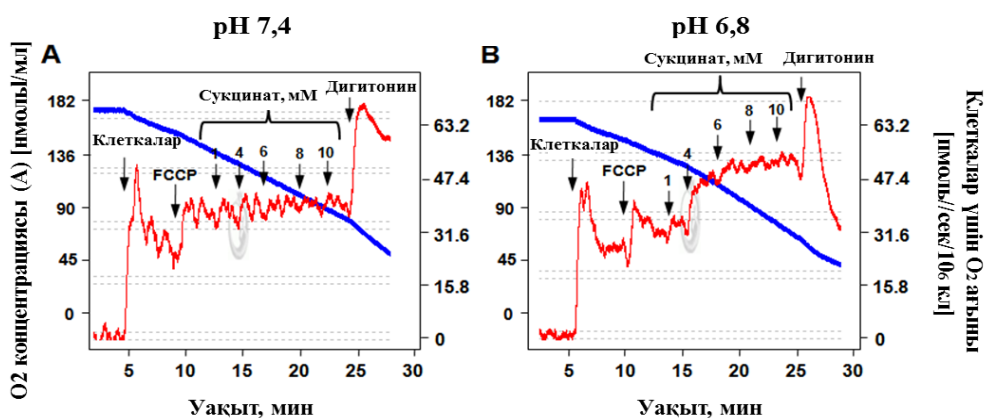
Трипан көк бояғышын ескермеу әдісімен талдауы, DU145 клеткалар FCCP кейін өздерінің өміршендігін 97,5%+1,5 сақтайтынын (FCCP-мен өнделмеген 98%+2,7 клеткалармен салыстырғанда) көрсетті. Бұл қолданылған FCCP мөлшерлері клеткалардың плазмалық мембранасын төмендетпейтіндігін дәлелдейді. Одан әрі FCCP-

мен өнделген жағдайындағы клеткалардың тұрақтылығын тексеру үшін митохондриялық мембраналық қабілеті клеткаларға 20 нМ және 40 нМ FCCP қосылғаннан кейін митохондриялық мембраналық потенциал сезімтал MitoRed бояуын қолдану арқылы өлшенді.

4-суретте таңдалған FCCP мөлшерлерінің митохондриялардың мембраналық қабілетін төмендетпейтіні көрсетілген, бірақ эндогенді субстраттар пулының таусылуына мүмкіндік беріп, тыныс алуын қарқындатады [15].

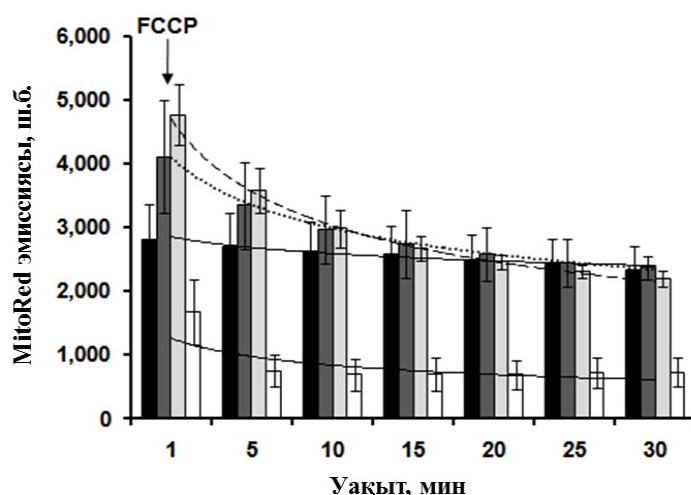


2-сурет – рН 6,8 жағдайында түрлі клеткалар линияларының сукцинатпен ынталандырылған оттегіні тұтыну қарқыны



3-сурет – рН 7,4 (А) және 6,8 (В) жағдайында II-кешенге тәуелді максималды тыныс алуды бағалау үшін DU145 клеткалардың сукцинаттың біртіндеп ұлғайған мөлшерлерімен титрлеуі.

Инкубациялық шарттары 1-суреттегі аңызбен бірдей



4-сурет – FCCP алдын ала өңдеуінен өткен DU145 клеткалардың митохондриялар қызметінің тұрақтылығын бағалау

FCCP-мен өңделмеген клеткалардың MitoRed қарқындылығы қара түсті бағаналармен көрсетілген. Клеткалар олардың тотығу белсенділігін ынталандыру үшін 20 нМ (қара сұр түсті бағаналар) және 40 нМ (ақшыл сұр түсті бағаналар) FCCP өңделген және 15-20 минуттан кейін өзінің бастапқы деңгейіне дейін қалпына келді. Оң бақылау ретінде, клеткалар 2 мкМ FCCP өңделді, FCCP бұл мөлшері митохондриялардың мембраналық қабілетін жояды (ақ бағаналар).

DU145 қуық асты безі ісігі клеткаларымен қатар, біз басқа да клеткалық линияларды, атап айтқанда қуық асты безінің қалыпты клеткаларының (PrEC), аналық без ісік клеткаларының (SKOV-3) және егеуқұйрықтың аорталы эндотелиалды клеткаларының (RAEC) қышқыл орта жағдайында сукцинаттың сіңірілуін зерттедік. 2-суретте қышқылды орта жағдайында әр түрлі клеткалардың базалды (белсендірілмеген қалыпты тотығу фосфорлану жағдайындағы), FCCP-мен белсендірілген және сукцинаттың тотығу кезіндегі тыныс алу қарқыны келтірілген. Біздің бұл тәжірибелерімізде, DU145 қуық асты безі ісігі клеткаларын FCCP-мен белсендірген кездегі тыныс алу қарқыны $50,9 \pm 5,3$ пмоль O_2 /сек/ 10^6 кл құрса, ал сукцинатты қосу кезіндегі тыныс алу белсенділігі $70,0 \pm 4,7$ пмоль O_2 /сек/ 10^6 кл жоғарылады. Бұл айырмашылық статистикалық маңызды болып табылды. Ал, тыныштықтағы тыныс алу бедседілігі төменірек PrEC қуық асты безінің қалыпты эпителиалды клеткаларында ($8,3 \pm 1,6$ пмоль O_2 /сек/ 10^6 кл) DU145 қатерлі ісік клеткаларымен ($37,4 \pm 3,7$ пмоль O_2 /сек/ 10^6 кл) салыстырғанда, FCCP-мен белсендірген кезде-

гі тыныс алу қарқыны $14,7 \pm 2,9$ пмоль O_2 /сек/ 10^6 кл болды, ал сукцинат қатысындағы тыныс алу белсенділігі $15,4 \pm 3,0$ пмоль O_2 /сек/ 10^6 кл дейін біршамаға ғана көтерілді және бұл айырмашылық статистикалық маңызды емес деп танылды. Сукцинат қышқыл буферде егеуқұйрықтың аорталы эндотелиалды клеткаларының (RAEC) тыныс алуын ынталандырмады. FCCP-белсендірілген аналық безі эпителиалды клеткаларының ($31,7 \pm 4,2$ пмоль O_2 /сек/ 10^6 кл) тыныс алуы сукцинат қосылғаннан кейін $49,6 \pm 8,5$ пмоль O_2 /сек/ 10^6 кл дейін ұлғайды, ал бұндай жағдай рН 7,4 байқалмаған болатын. Бұл мәліметтер статистикалық маңызды емес деп көрсетілді, бірақ соған қарамастан, аналық без ісік клеткаларының қышқылды буферде тыныс алуы, қуық асты без клеткаларында байқалғандай, экзогендік сукцинат арқылы көтерілуінің анық тенденциясы байқалады.

Қорытынды

Қышқыл рН көптеген клеткалар үшін, соның ішінде қатерлі ісіктер үшін де улы болып келеді [16]. Алайда, егер, ісіктер сәтті түрде олардың жағдайына бейімделіп, оларды өздерінің клеткалық белсенділігі үшін пайдаланса, бұл дәрілік препараттарға тұрақтылығын арттырады және одан әрі басқыншылық жағдайына әкеледі. Сондықтан, ісіктердің рН басқару мен протон-сезімтал жүйесінің блокадасын тежеу, препараттардың (мысалы, митоксатрон) тиімділігін арттырып қана қоймай, сондай-ақ метастазданудың алдын алуда маңызды болып табылады.

Маңызды қорытынды, рН 6,8 ортада қуық асты без ісігі клеткалары клеткадан тыс сұйықтықтағы сукцинатты, цитратты және басқа да үш-карбондық қышқылдарының цикліндегі (ҮҚЦ) аралық өнімдерін тұтынуға қабілетті болды. Бұл процесс ісікке қарсы терапия үшін жаңа мақсаттарды қамтамасыз етеді және гликолитиклік емес ісіктерді анықтау үшін, визуализацияға негізделген диагностикалау үшін пайдаланылу

мүмкіндігі бар. Таңбаланған сукцинатты пайдалану аурудың сатыларын болжау және химиотерапияға жауап үшін денедегі сукцинат ағымын анықтау технологиясына әкелуі мүмкін. Сонымен қатар, сукцинатты сіңіру қалыпты қуық асты без клеткаларына ешқандай ықпал етпейтін ісікке қарсы терапия үшін нысана мен жаңа болжамдық биомаркер ретінде келешекте өз қолданысын таба алады.

References

- 1 Kato Y., Ozawa S., Miyamoto C., Maehata Y., Suzuki A., Maeda T., Baba Y. Acidic extracellular microenvironment and cancer // *Cancer Cell International*. – 2013. – Vol. 13. – №1 (89). – P. doi: 10.1186/1475-2867-13-89.
- 2 Nishisho T., Hata K., Nakanishi M., Morita Y., Sun-Wada G.H., Wada Y., Yasui N., Yoneda T. The $\alpha 3$ isoform vacuolar type H⁺-ATPase promotes distant metastasis in the mouse B16 melanoma cells // *Mol Cancer Res.* – 2011. – Vol. 9. – №7. – P. 845–855.
- 3 Lamonte G., et al. Acidosis induces reprogramming of cellular metabolism to mitigate oxidative stress // *Cancer Metab.* – 2013. – Vol. 1. – №1. – P. 23.
- 4 Riemann A., et al. Acidic environment leads to ROS-induced MAPK signaling in cancer cells // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6. – №7. – P. e22445.
- 5 Martinez-Outschoorn U.E., Sotgia F., Lisanti M.P. Power surge: supporting cells «fuel» cancer cell mitochondria // *Cell Metab.* – 2012. – Vol. 15. – №1. – P. 4-5.
- 6 Whitaker-Menezes D., et al. Hyperactivation of oxidative mitochondrial metabolism in epithelial cancer cells in situ: visualizing the therapeutic effects of metformin in tumor tissue // *Cell Cycle*. – 2011. – Vol. 10. – №23. – P. 4047-4064.
- 7 Hems R., Stubbs M., Krebs H.A. Restricted permeability of rat liver for glutamate and succinate // *Biochem J.* – 1968. – Vol. 107. – №6. – P. 807-815.
- 8 Clerc P., Polster B.M. Investigation of mitochondrial dysfunction by sequential microplate-based respiration measurements from intact and permeabilized neurons // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – №4. – P. e34465.
- 9 Spencer T.L. The transport and oxidation of succinate by Ehrlich ascites-tumour cells // *Biochem J.* – 1976. – Vol. 160. – №1. – P. 121-123.
- 10 Guder W.G., Wirthensohn G. Renal turnover of substrates. In *Renal Transport of Organic Substances*. – Berlin: Springer-Verlag, 1981. – P. 66-77
- 11 Sadagopan N., et al. Circulating succinate is elevated in rodent models of hypertension and metabolic disease // *Am J Hypertens.* – 2007. – Vol. 20. – №11. – P. 1209-1215.
- 12 Hems D.A., Brosnan J.T. Effects of ischaemia on content of metabolites in rat liver and kidney in vivo // *Biochem J.* – 1970. – Vol. 120. – №1. – P. 105-111.
- 13 Gibala M.J., et al. Tricarboxylic acid cycle intermediate pool size and estimated cycle flux in human muscle during exercise // *Am J Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – №2 (1). – P. 235-242.
- 14 Lewis G.D., et al. Metabolic signatures of exercise in human plasma // *Sci Transl Med.* – 2010. – Vol. 2. – №33. – P. 33-37.
- 15 Brennan J.P., et al. FCCP is cardioprotective at concentrations that cause mitochondrial oxidation without detectable depolarisation // *Cardiovasc Res.* – 2006. – Vol. 72. – №2. – P. 322-330.
- 16 Lan A., Lagadic-Gossmann D., Lemaire C., Brenner C., Jan G. Acidic extracellular pH shifts colorectal cancer cell death from apoptosis to necrosis upon exposure to propionate and acetate, major end-products of the human probiotic propionibacteria // *Apoptosis*. – 2007. – Vol. 12. – №3. – P. 573–591.