

# Reduktivní karboxylace

**Reduktivní karboxylace** (RK) představuje slibný cíl protinádorové terapie, a je tak stále předmětem výzkumu. Jedná se o metabolickou dráhu, jejíž existence byla prokázána i fyziologicky<sup>[1]</sup>. Zvláště významná se ale zdá být v **nádorových tkáních**. Hraje v nich důležitou roli při **adaptaci na velmi nízkou koncentraci kyslíku**<sup>[2]</sup>.

V současné době se výzkumem rakoviny zabývá velké množství vědeckých skupin, které jsou za jedno v tom, že metabolismus nádorových buněk funguje na principu tzv. **metabolického remodelingu**. Veškeré metabolické dráhy v transformovaných buňkách se využívají pro tvorbu ATP, stavebních jednotek a intermediátů potřebných k proliferaci buněk<sup>[3]</sup>. Obecně se mezi modifikované dráhy v nádorových buňkách řadí glykolýza, Krebsův cyklus, pyruvátový cyklus (karboxylace pyruvátu), lipogeneze a pentózo-fosfátový cyklus<sup>[4]</sup>.

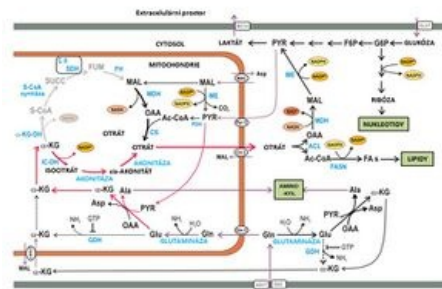
Nádorové buňky rychle proliferují a v prostředí solidního tumoru jsou vlivem pomalé (nedostatečné) angiogeneze nuceny přežít i ve velmi nízkých koncentracích kyslíku<sup>[5]</sup>. RK je **reverzní dráha Krebsova cyklu**, v níž z 2-oxoglutarátu vzniká izocitrát a citrát, a podílí se tak na tvorbě prekurzorů pro syntézu lipidů. Katalyzátorem je NADPH dependentní izocitrátdehydrogenáza 2 (IDH2).

„Učebnicová“ NAD<sup>+</sup> dependentní izocitrátdehydrogenáza je izoforma 3, dále známe i cytozolickou NADPH dependentní IDH1.

Ve zkratce můžeme RK popsat takto:

- Významnou anaplerotickou dráhou RK je **glutaminolýza**, která produkuje 2-oxoglutarát.
- 2-oxoglutarát se (obráceně než v Krebsově cyklu) přeměňuje na izocitrát a dále zpětnou akonitázovou reakcí na citrát.
- Citrát se poté může exportovat do cytozolu, kde se ATP:citrát lyasou štěpí na acetyl-CoA a oxalacetát.
- Acetyl-CoA pak slouží jako prekurzor pro syntézu mastných kyselin a cholesterolu. Oxalacetát může být dále přeměněn na malát, který je dále metabolizován<sup>[6]</sup>.

RK navazující na glutaminolýzu byla poprvé popsána v hnědém tuku<sup>[7]</sup>, kde je až 90 % glutaminu zpracováno reduktivně a až 40 % lipogenního acetyl-CoA pochází právě z něj. Následně byl popsán vztah mezi RK a poškozením mitochondriálního oxidačního metabolismu<sup>[8]</sup>. Podobně jako v případě mitochondriální poruchy se i při hypoxii většina citrátu syntetizuje reduktivně z 2-oxoglutarátu, zatímco při normálním zásobování buněk kyslíkem je hlavním zdrojem citrátu glukóza<sup>[9]</sup>. K aktivaci RK tedy dochází **při potlačení mitochondriální oxidativní fosforylace** (hypoxií či poškozením). Dráha umožňuje udržet hladinu citrátu, která je nutná, aby se buňka mohla dělit v podmínkách se sníženou možností oxidace substrátů.



RK byla popsána i v lidských fibroblastech. Přisuzuje se jí tam i funkce jakéhosi **přenašeče NADPH (člunku)**. NADPH v průběhu RK redukuje 2-oxoglutarát, vzniká isocitrát a následně citrát. Ten se exportuje do cytozolu, kde může být již zmíněnou IDH1 reoxidován zpět na 2-oxoglutarát, přičemž vzniká cytozolický NADPH<sup>[10]</sup>. Jelikož redukční ekvivalenty neprochází snadno skrze membrány, jedná se o další elegantní způsob mezikompartmentové transhydrogenace.

Podmínkou RK je tedy jednak přítomnost IDH2, dále takzvaný „přerušený“ Krebsův cyklus (označuje se jím reverzní dráha 2-oxoglutarát – isocitrát – citrát) a dostupnost substrátů, včetně CO<sub>2</sub><sup>[11]</sup>. Některé práce uvádějí, že nízký poměr koncentrací citrátu a 2-oxoglutarátu je stěžejní pro průběh reduktivní karboxylace v mitochondriích<sup>[12]</sup>. Dalším faktorem nutným pro průběh mitochondriální RK je dostupnost NADPH – směr reakce IDH2 je daný afinitou k NADPH (K<sub>m</sub> pro NADPH je nižší než pro NADP<sup>+</sup>)<sup>[13]</sup> – a přítomností enzymů participujících na RK.

## Odkazy

## Reference

1. DVOŘÁK, Aleš et al. Background Levels of Neomorphic 2-hydroxyglutarate Facilitate Proliferation of Primary Fibroblasts. *Physiological Research*. 2017, roč. X, s. 293-304, ISSN 1802-9973.
2. NAKAZAWA, Michael S. et al. Oxygen Availability and Metabolic Adaptations. *Nat Rev Cancer*. 2016, roč. x, s. 663-673, ISSN 1474-175X.
3. ŠPAČKOVÁ, Jitka et al. Biochemical Background in Mitochondria Affects 2HG Production by IDH2 and ADHFE1 in Breast Carcinoma. *Cancers*. 04/2021, roč. X, s. 1709, ISSN 2072-6694.
4. TAVARERS, LC et al. Metabolic evaluations of cancer metabolism by NMR-based stable isotope tracer methodologies. *Eur J Clin Invest*. 2015, roč. 45, s. 37-43, ISSN 1365-2362.
5. MUZ, Barbara et al. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia*. 2015, roč. 3, s. 83-92, ISSN 2324-1128.
6. SMOLKOVÁ, Katarína a Petr JEŽEK. The Role of Mitochondrial NADPH-Dependent Isocitrate Dehydrogenase in Cancer Cells. *Int J Cell Biol*. 2012, roč. X, s. xxx, ISSN Hindawi.

7. YOO, H. et al. Quantifying reductive carboxylation flux of glutamine to lipid in a brown adipocyte cell line. *J Biol Chem.* 2008, roč. X, s. XXX, ISSN 0021-9258.
8. MULLEN, AR et al. Reductive carboxylation supports growth in tumour cells with defective mitochondria. *Nature.* 2012, roč. X, s. 385-8, ISSN 0028-0836.
9. WISE, DR et al. Hypoxia promotes isocitrate dehydrogenase-dependent carboxylation of  $\alpha$ -ketoglutarate to citrate to support cell growth and viability. *Natl Acad Sci U S A.* 2011, roč. x, s. 19611-6, ISSN 0027-8424 a 1091-6490.
10. LEMONS, JMS et al. Quiescent fibroblasts exhibit high metabolic activity. *PLoS Biol.* 2010, roč. x, s. xxx, ISSN 1544-9173.
11. SMOLKOVÁ, Katarína et al. Reductive carboxylation and 2-hydroxyglutarate formation by wild-type IDH2 in breast carcinoma cells. *IJBCB.* 2015, roč. 65, s. 125-133, ISSN 1357-2725.
12. GAMEIRO, PA et al. In vivo HIF-mediated reductive carboxylation is regulated by citrate levels and sensitizes VHL-deficient cells to glutamine deprivation. *Cell Metab.* 2013, roč. 3, s. 372-85, ISSN 1932-7420 (online).
13. SAZANOV, LA a JB JACKSON. Proton-translocating transhydrogenase and NAD- and NADP-linked isocitrate dehydrogenases operate in a substrate cycle which contributes to fine regulation of the tricarboxylic acid cycle activity in mitochondria. *FEBS Lett.* 1994, roč. x, s. xxx, ISSN 0014-5793 (print); 1873-3468 (web).