

Московская школа на Юго-Западе № 1543  
Кафедра биологии

# **Механизмы воздействия креатинкиназы на развитие рака молочной железы**

Автор:  
Кременчугская Ю.А.

Научный руководитель:  
к.б.н. Глаголев С.М.

**Москва**  
**2019**

Клетки получают энергию в основном при расщеплении фосфорильных соединений, например, АТФ. В животных клетках АТФ образуется путём гликолиза или окислительного фосфорилирования. Затем АТФ расщепляется АТФазами, при этом высвобождается энергия связи фосфата и АДФ. Поскольку сайты синтеза и потребления АТФ расположены в разных местах внутри клетки, внутриклеточные уровни АТФ, АДФ и АМФ могут заметно различаться в различных областях (Yan 2016).

Впрочем, давно известно, что уровень АТФ в клетке в основном сохраняется на примерно постоянном уровне при нормальном уровне нагрузки и изменяется при её увеличении (Chance et al. 1986). Также известно, что медленная по сравнению с фосфокреатином (ФКр) диффузия АТФ или АДФ внутри клеток недостаточна для поддержания АТФ-гомеостаза в одиночку (de Graaf et al. 2000). Так называемый креатиновый челнок, основой которого у позвоночных являются быстро диффундирующие фосфорильные соединения и киназы, позволяет создать энергетический буфер в клетке, компенсируя медленную диффузию АТФ (Schlattner et al. 2006). Таким образом, в сайтах синтеза АТФ он превращается в ФКр с помощью митохондриальной креатинкиназы, а в сайтах потребления восстанавливается из ФКр с помощью цитоплазматической креатинкиназы.

Креатинкиназа (КК) – это фермент, катализирующий образование ФКр из креатина и АТФ и обратную реакцию в зависимости от расположения и изоформы фермента. КК имеет две митохондриальных изоформы (МтКК) и три цитоплазматических. Цитоплазматическая КК состоит из двух единиц – М (мышечного) или В (мозгового) типа и может являться ММ, ВВ или МВ димерами. МтКК представляет собой октамеры, расположенные между двух мембран митохондрии. В то время как митохондриальная КК у человека присутствует во всех тканях, она не была обнаружена в печени мышей и некоторых других животных, что открывает большие возможности для экспериментов – например, с трансгенными мышами, печень которых вырабатывает человеческую МтКК (Wallimann and Hemmer 1994). Цитоплазматические же изоформы у человека более специфичны, чем МтКК. Так, например, в скелетных мышцах 95% составляет КК-ММ, а в мозге, напротив, большую долю составляет КК-ВВ. Хотя КК-МВ считается важным маркером при диагностике инфаркта, больше 60% в миокарде составляет КК-ММ (Gasper and Gilchrist 2005). В большинстве тканей присутствует КК-ММ (Lederer and Gerstbrein 1976), в плазме здоровых людей почти весь объём КК представлен КК-ММ (Huddleston et al. 2005). В отличие от цитоплазматических изоформ, митохондриальные представляют собой рабочую единицу только в форме октамеров. Митохондриальные изоформы – универсальная (уМтКК) и саркомерная (сМтКК) – также встречаются в различных клетках. У позвоночных сМтКК находится в поперечно-полосатых мышцах, а уМтКК содержится в большинстве других тканей (Schlattner et al. 2006).

КК не только обеспечивает клетку энергетическим буфером, но также участвует в регуляции мышечной регенерации (Nichenko et al. 2016), митоза (Yan 2016), апоптоза (Schlattner et al. 2006, Vyssokikh and Brdiczka 2003, Natano et al. 2004, Yan 2016) и многих метаболических путей в клетке (Yan 2016, Schlattner et al. 2006), таким образом являясь одним из ключевых элементов при развитии патологии при раке. Исследование на раке яичника подтверждает, что при ингибировании КК-ВВ уменьшается активность гликолиза, ингибируется пролиферация клеток, увеличивается вероятность апоптоза в условиях гипоксии, а также происходит «заморозка» делящихся клеток на G2 фазе, что подтверждает участие КК в вышеперечисленных процессах (Li et al. 2013).

Кроме того, КК связывают с механизмами иммунитета. Участие КК в иммунном ответе было подтверждено достаточно давно, но лишь относительно недавно удалось установить, в чём заключается конкретный механизм этого участия. Исследования на мышах, у которых измеряли уровень КК-ВВ в Т-клетках, показали, что уровень КК-ВВ был значительно повышен при дифференциации двойных положительных тимоцитов (экспрессирующих оба корцептора, необходимых для связывания с молекулами главного комплекса гистосовместимости) в тимоциты, экспрессирующие лишь один из корцепторов (CD4+ или CD8+). Из-за больших затрат энергии, сопутствующих активации Т-клеток, КК, как фермент, поддерживающий уровень АТФ в клетке, способна оказывать сильное влияние на данный процесс. Так, было показано, что в клетках с избыточно экспрессирующейся трансгенной КК-ВВ сигнал, идущий от Т-клеточного рецептора, был сильнее, равно как и усиливался ответ на него (выброс цитокинов и пролиферация Т-клеток). При ингибировании же КК-ВВ активация Т-клеток снижалась почти до нуля. Также выяснили, что при прохождении негативной селекции Т-клеток уровень КК-ВВ изменяется: повышаясь от стадии двойных положительных тимоцитов к SP-стадии, где у тимоцитов экспрессируется уже лишь один из корцепторов (CD4+ или CD8+), он оказывается наиболее высоким именно на SP-стадии, чтобы усилить активацию Т-клеточного рецептора и выявить возможные неполадки вроде активной реакции на собственные антигены. Впоследствии уровень КК-ВВ снижается, чтобы избежать гиперактивности (Zhang et al. 2009).

Давно известно, что КК тесно связана с раком. Принято считать, что повышенные уровни КК в плазме крови вызваны тем, что раковые клетки выделяют белки в своё окружение (Tsung 1986, Bais and Edwards 1982). Повышенные уровни различных изоформ КК в сыворотке крови были обнаружены у пациентов со многими видами рака, в том числе: с раком молочной железы (Thompson et al. 1980), простаты (Silverman et al. 1979, Hoag et al. 1978), яичника (Huddleston et al. 2005), тестикулярным (Hoag et al. 1978), желудка (Lederer and Gerstbrein 1976, Hoag et al. 1978).

Впрочем, есть и исключения. В исследованиях на раке полости рта были обнаружены пониженные уровни уМтКК, что впоследствии связали с тем, что этот белок может иметь отношение к подавлению и/или регуляции роста опухоли (Onda et al. 2006). Сниженная экспрессия КК-В при раке прямой кишки в исследовании Mooney et al. (2011) пока не имеет ясного объяснения, равно как и установленное увеличение локализации КК-ВВ в ядерном матриксе (Balasubramani et al. 2016). Последнее, возможно, связано с тем, что в раковых клетках сильно меняется структура и работа ядра, на что явно имеет влияние ядерный матрикс. По предположениям Mooney et al. (2011), сниженная экспрессия КК-ВВ позволяет клеткам совершать эпителиально-мезенхимальный переход, так как при избыточной экспрессии С283S-СКВ (конструкта, у которого отсутствует киназная активность, но присутствует способность образовывать димеры, подобные КК-ВВ, так что его избыточная экспрессия равносильная пониженной экспрессии нормальной КК-ВВ) увеличивается экспрессия таких маркёров, как PAGE4 и SNAIL, то есть клетки становятся более «мезенхимальными». Также избыточная экспрессия КК-ВВ увеличивает стрессоустойчивость клеток рака прямой кишки, а именно их устойчивость против температурного шока и в условиях отсутствия глюкозы.

В своей работе Tsung (1986) утверждает, что как правило уровень КК-ВВ понижен в плазме пациентов с различными раковыми опухолями, за исключением пациентов с метастазами в печени и пациентов, лечащихся химиотерапией, и подчёркивает, что использование данной изоформы КК в качестве онкомаркера не является целесообразным.

Также он упоминает, что в сыворотке пациентов с различными типами рака были обнаружены повышенные уровни инактивированной КК-ВВ, что связывают с наличием ингибиторов в самой сыворотке.

Прогностическую ценность КК для пациентов с аденокарциномой лёгких с неблагоприятным прогнозом выявили Liu et al. (2017), также выявившие связь между КК и метастазами в костную ткань. Достоверно установили, что пониженная экспрессия КК коррелировала с увеличением метастазов в костной ткани у пациентов как с аденокарциномой, так и со сквамозной карциномой. В этом исследовании было обнаружено сильное понижение уровня КК по сравнению с контрольной группой, что связали с избыточным использованием КК при росте опухоли, что в итоге привело к понижению её уровня. К сожалению, эти данные были получены только для начальной стадии заболевания, дальнейших наблюдений не проводилось.

Всё вышеперечисленное позволяет заявить, что пока нельзя считать КК-ВВ эффективным маркером (в том числе сывороточным) раковых опухолей, в то время как можно предположить ценность уМтКК как онкомаркера, что подтверждается многими исследованиями (Thompson et al. 1980, Silverman et al. 1979, Liu et al. 2017, Tsung 1986). Требуются дальнейшие исследования уровней КК-ВВ при раке, чтобы определить её ценность для диагностики заболевания.

Так, например, в исследованиях Silverman et al. (1979) на аденокарциноме простаты повышенным считался уровень КК-ВВ более 10 мкг/л, и его обнаружили у 89% пациентов с карциномой, не подвергавшейся лечению. Лишь у 6 из 75 (8%) пациентов с доброкачественной гипертрофией предстательной железы был обнаружен повышенный уровень КК-ВВ, более того, у двух пациентов с изначальным диагнозом «доброкачественная гипертрофия предстательной железы» и повышенными уровнями КК-ВВ в результате полной простатэктомии был обнаружен рак простаты.

Thompson et al. (1980) показали в том числе, что у 80% женщин с метастазирующим раком молочной железы уровни КК-ВВ были более 3 нг/мл (максимальный – 23 нг/мл), при том в контрольной группе уровни были в пределах от 0.5 до 3.7 нг/мл.

В работе Pan et al. (2013) в числе прочего установили, например, что у пациенток с третьей стадией рака груди средний уровень КК-ВВ в плазме были значительно ниже, чем у пациенток с первой и второй стадиями (69.95632.52 ед/л и 77.04636.94 ед/л соответственно). Это может быть связано с тем, что КК является так же маркером состояния иммунитета, в результате чего с прогрессией болезни её уровень будет падать.

Также считается возможным использование ингибиторов КК в терапии при лечении раковых опухолей: благодаря уязвимости всех изоформ КК (в особенности МтКК) по отношению к активным формам кислорода и азота, целый класс противоопухолевых лекарств (антрациклины) может иметь октамеры МтКК как терапевтическую цель (Schlattner et al. 2006).

Некоторые методы терапии основаны на подавлении метастазирования опухолей, деления раковых клеток, вызывании клеточной смерти (апоптоза) или подавлении гликолиза, основываясь на гипотезе, что он является основным источником энергии раковых клеток. Многие из этих аспектов так или иначе связаны с КК, что делает её удачной терапевтической мишенью. Например, в качестве удачной мишени её предложили в работе Fenouille et al. (2017) для EVI1-положительной острой миелоцитарной лейкемии,

при которой экспрессия уМтКК повышена из-за прямой репрессии EVI1 фактора транскрипции RUNX1.

## **КК при раке молочной железы**

Рак молочной железы по данным ВОЗ является наиболее распространённым раком у женщин, а по данным на 2018 год почти 15% женщин, умерших от рака, умерли именно от рака груди. Это делает рак молочной железы важным объектом исследований.

КК считается надёжным маркёром при раке молочной железы. Так, например, Thompson et al. (1980) указали на повышенный уровень КК-ВВ в сыворотке крови пациенток с метастазирующим раком молочной железы, Qian et al. (2012) выявили прогностическую ценность уМтКК для пациентов с раком молочной железы с низкой выживаемостью. Кроме того, они показали, что уМтКК усиливает пролиферацию клеток опухоли, что было связано со способностью КК ингибировать апоптоз в условиях избыточного количества клеток.

В одном из исследований лекарственной терапии рака молочной железы уровень сывороточной КК был несколько выше по сравнению с контрольной группой, что связали с кардиотоксическим эффектом лечения с помощью циклофосфида и доксорубина (Paz et al. 2018). В исследовании Ganassin et al. (2018), напротив, была показана низкая токсичность лекарства (нанокапсул, содержащих доксорубин и селол) в том числе с помощью невозрастающего уровня КК-МВ. Результат также с низким уровнем сывороточной КК был получен в исследовании тамоксифеновой терапии (Leal et al. 2018). Более ранние исследования также подтверждают избыточное экспрессирование КК-ВВ в раковых клетках, а также указывают связь между КК-ВВ и эстрогеном при раке молочной железы: избыточная экспрессия КК-ВВ коррелировала с наличием рецептора эстрогена (Zarghami et al. 1995). Однако в другом исследовании было показано, что у пациентов с раком молочной железы уровень КК-ВВ значительно ниже, чем у здоровых людей, что было связано с пониженным иммунитетом пациентов. Между размером и стадией развития опухоли и уровнем КК также наблюдалась отрицательная корреляция, что подтверждает предположение о связи снижения уровня КК и понижении иммунитета (Pan et al. 2013). Таким образом, хотя КК и считается эффективным маркёром при раке, использование её в качестве такового следует соотносить со стадией заболевания, чтобы верно интерпретировать результаты.

Было показано, что у тех пациентов с раком молочной железы, у кого экспрессировался второй рецептор фактора роста эпидермиса (HER2), повышена активность уМтКК под воздействием ABL-тирозинкиназы, при присутствии которой в цитоплазме усиливается пролиферация клеток рака молочной железы. В этом же исследовании снова упоминается, что при использовании ингибиторов МтКК пролиферация клеток уменьшается, что снова указывает на КК как на хорошую терапевтическую цель (Ben-Sahra and Puissant 2018). В исследованиях Kurmi et al. (2018) тоже было установлено, что онкогенный HER2, вызывая фосфорилирование ABL-тирозинкиназой тирозина Y153 в МтКК, усиливает её работу, что приводит к пролиферации клеток рака молочной железы, в то время как ингибирование уМтКК останавливает их пролиферацию.

В ещё неопубликованной работе Лосевой и Третьякова (2019) также подтверждено повышение уровня уМтКК при раке молочной железы.

Таким образом, креатинкиназа благодаря своим функциям имеет прямое отношение к раковым опухолям и способна влиять на них, помимо регуляции иммунного ответа, через подавление апоптоза, альтернативные способы получения энергии клеткой и регуляцию энергетических затрат на передвижение метастазирующих клеток. Эти моменты мы и рассмотрим ниже.

## **Участие КК в гликолизе**

Раковые клетки отличаются от здоровых по многим параметрам, в первую очередь – по способу получения энергии. В то время как нормальные клетки получают основной объём АТФ при дыхании, раковая клетка способна получать то же количество энергии с помощью гликолиза, лишь немного используя окислительное фосфорилирование (Warburg 1956). Впрочем, более поздние исследования опровергают этот факт, утверждая, что уровень окислительного фосфорилирования в некоторых линиях раковых клеток такой же, как и в здоровых. Причиной таких различий могут являться различные условия роста клеток (Moreno-Sánchez et al. 2014). Более поздние исследования также подтверждают, что в раковых клетках, конкретнее – в клетках рака молочной железы, митохондриальный метаболизм играет очень важную роль, а метаболические пути являются привлекательными терапевтическими мишенями. Например, использование метформина в качестве ингибитора первого комплекса ЭТЦ позволяет предотвратить развитие рака молочной железы (Cazzaniga and Bonanni 2015).

КК в первую очередь связана с гликолизом тем, что переводит произведённый АТФ в фосфокреатиновый бассейн, таким образом предотвращая ингибирование фосфофруктокиназы (ФФК) АТФ (Kraft et al. 2000). Также известно, что КК взаимодействует и связывается с некоторыми белками гликолиза и способна регулировать их работу, таким образом влияя на важнейший аспект жизни раковых клеток: энергетическое обеспечение. Это позволяет ей регулировать деление и движение клеток не напрямую.

Ключевым элементом цепочки гликолиза является фосфофруктокиназа (ФФК), способная регулировать его темпы. В свою очередь регуляция ФФК может происходить разными путями, в том числе через ФКр и КК, которая показывала способность слабо связываться с ФФК в исследованиях на скелетных мышцах (Gerlach and Hofer 1986, Kraft et al. 2000). Известно, что КК-ММ связывается через ФФК с I-зоной саркомера (Kraft et al. 2000). Было установлено, что ФКр может влиять на соединение между ФФК и фруктозой-6-фосфатом, хотя этот эффект может полностью сниматься АМФ или неорганическим фосфатом. На это же соединение влияет рН, при уменьшении кислотности связь разрывается. КК переводит АТФ в ФКр, и ФФК не ингибируется АТФ. Таким образом, в присутствии КК, ФКр и фосфата активность ФФК значительно увеличивается, тем самым увеличивая общие темпы гликолиза (Storey and Hochachka 1974, Kraft et al. 2000).

## **Подавление апоптоза**

Избыточная экспрессия МтКК (в особенности уМтКК) в раковых клетках предположительно является не только приспособлением к выживанию за счет гликолиза, но также предотвращает апоптоз. Соединяясь в комплексы с другими белками мембраны митохондрии, МтКК способствует предотвращению увеличения проницаемости мембраны, что в конечном итоге приводит к защите клетки от апоптоза (Schlattner et al. 2006).

МтКК является одним из компонентов контактных сайтов в мембране митохондрий, так же как цитохром С, потенциал-зависимый анионный канал (ПЗАК), аденин-нуклеотидная транслоказа (АНТ), гексокиназа, кардиолипин и другие белки. Эти контактные сайты образованы потенциал-зависимым анионным каналом во внешней мембране митохондрий и аденин-нуклеотидной транслоказой первого типа во внутренней мембране. АНТ второго типа находится в кристах. Гексокиназа, ключевой в энергетическом обеспечении клетки элемент, уменьшает активность при соединении ПЗАК и АНТ, в этом состоянии ПЗАК обладает также низкой пропускной способностью (Vyssokikh and Brdiczka 2003). Комплексы ПЗАК и АНТ существуют двух типов: связанные с гексокиназой и взаимодействующие напрямую или взаимодействующие косвенно с помощью креатина и КК, которая в свою очередь напрямую воздействует на ПЗАК и через кардиолипин – с АНТ. АНТ может также образовывать неспецифичные поры в присутствии  $Ca^{2+}$  (Vyssokikh and Brdiczka 2003).

Цитохром С является проапоптотическим элементом, его выброс из митохондрий приводит к активации каспаз. Спровоцировать выход цитохрома С может белок Вах, причём было показано, что Вах может занимать место гексокиназы в ПЗАК/АНТ комплексе, однако нет достоверных данных насчёт того, взаимодействует ли Вах при выбросе цитохрома С с комплексом ПЗАК и АНТ. Считается, что цитохром С может выходить также при открытии поры переходной проницаемости (она может образовываться из многих видов транслокаторов в митохондриальной мембране, например, при избытке активных форм кислорода АТФ/АДФ-антипортер превращается в такую пору) и последующем разрушении митохондрии или при закрытии ПЗАК, что также приведёт к разрушению мембраны (Vyssokikh and Brdiczka 2003). Пора переходной проницаемости способна пропускать любые низкомолекулярные вещества, поэтому её открытие приводит к исчезновению  $\Delta\Psi$  и наполнению матрикса водой из межмембранного пространства, что в конечном итоге приводит как минимум к митоптозу.

Переходная проницаемость мембраны митохондрии, вызванная первым типом АНТ в присутствии ионов кальция или при окислительном стрессе, может привести к разрушению митохондрии, выбросу цитохрома С и апоптозу, и предполагается, что присутствие КК, связывающейся с АНТ и ПЗАК, препятствует открыванию этих пор в мембране и апоптозу (Vyssokikh and Brdiczka 2003). Исследования, проведённые на трансгенных мышях, чья печень вырабатывала КК, показали, что при креатиновой диете в печени таких мышей подавляется апоптоз, вызванный фактором некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Эти же исследования подтверждают предположение, что подавление апоптоза через КК возможно лишь при открывании поры переходной проницаемости, в то время как Fas-индуцированный апоптоз, протекающий без открытия поры переходной проницаемости, не был ингибирован у КК-трансгенных мышей (Natano et al. 2004).

## **Участие КК в метастазировании**

КК, будучи связанной с цитоскелетом как мышечных, так и других клеток, несомненно, участвует в клеточном движении, которое является высокоэнергетическим процессом. Взаимодействуя с одним из PAR (рецепторы, активируемые протеазами в результате частичного протеолиза одного конца рецептора), КК влияет на актиновые филаменты через регуляцию идущего на них сигнала от рецептора тромбина, но прямое взаимодействие не было обнаружено (Yan 2016). Таким образом, регулируя клеточное движение, КК способна влиять на метастазирование раковых клеток.

В исследованиях Loo et al. (2015) было установлено, что метастазирующие клетки рака толстой кишки могут выбрасывать КК-ВВ во внеклеточное пространство, где КК производит внеклеточный ФКр, который разносится по другим органам и создаёт запас энергии для клеток, колонизирующих печень в условиях гипоксемии (пониженного содержания кислорода в крови). Клетки, избыточно экспрессирующие КК-ВВ, способны выжить в паренхиме печени. Таким образом, КК-ВВ является многообещающей терапевтической целью, а микроРНК, репрессирующие ген КК-ВВ (MiR-483-5p и miR-551a), могут использоваться в терапии.

Кроме того, было показано, что использование циклокреатина – аналога креатина, активно и прочно связывающегося с КК, – также ингибирует движение раковых клеток, в которых наблюдаются высокие уровни КК. Ингибирующий эффект циклокреатина касается и деления клеток. Эти два факта могут объясняться участием КК в гликолизе или связью КК с цитоскелетом (Mulvaney et al. 1998). Это также может использоваться в терапии.

## Вывод

Благодаря своим фундаментальным функциям КК способна оказывать значительное влияние на многие аспекты жизни как здоровых, так и раковых клеток. Эффективность КК как онкомаркера недостаточно ясна, и требуются дальнейшие исследования в этой области. Явные перспективы открываются в направлении поиска методов терапии, основанных на подавлении определённых функций и метаболических путей КК, таких как её участие в гликолизе и подавлении апоптоза.

## Благодарности

Благодарю Сергея Менделевича Глаголева за научное руководство, Дмитрия Алексеевича Кнорре за рецензирование работы, Михаила Юрьевича Высоких, Елену Лосеву и Татьяну Кременчугскую за помощь в поиске литературного материала.

## Список литературы

- Bais R., Edwards J.B.* 1982. Creatine kinase // *Crit Rev Clin Lab Sci.*; 16(4):291-335.
- Balasubramani M., Day B.W., Schoen R.E., Getzenberg R.H.* 2016. Altered expression and localization of creatine kinase B, heterogeneous nuclear ribonucleoprotein F, and high mobility group box 1 protein in the nuclear matrix associated with colon cancer // *Cancer Res.*; 66(2):763-9.
- Ben-Sahra I., Puissant A.* 2018. HER2 signaling hijacks the creatine shuttle to fuel breast cancer cell growth // *Cell Metab.*; 28(6):805-7.
- Cazzaniga M., Bonanni B.* 2015. Breast Cancer Metabolism and Mitochondrial Activity: The Possibility of Chemoprevention with Metformin // *Biomed Res Int.*; 972193.
- Chance B., Leigh J.S.Jr., Kent J., McCully K., Nioka S., Clark B.J., Maris J.M., Graham T.* 1986. Multiple controls of oxidative metabolism in living tissues as studied by phosphorus magnetic resonance // *Proc Natl Acad Sci USA*; 83(24):9458-62.
- Fenouille N., Bassil C.F., Ben-Sahra I., Benajiba L., Alexe G., Ramos A., Pikman Y., Conway A.S., Burgess M.R., Li Q., Luciano F., Auburger P., Galinsky I., DeAngelo D.J., Stone R.M., Zhang Y., Perkins A.S., Shannon K., Hemann M.T., Puissant A., Stegmaier K.* 2017. The creatine

kinase pathway is a metabolic vulnerability in EVI1-positive acute myeloid leukemia // *Nat Med.*; 23(3):301-13.

*Ganassin R., Horst F.H., Camargo N.S., Chaves S.B., Morais P.C., Mosiniewicz-Szablewska E., Suchocki P., Figueiró Longo J.P., Azevedo R.B., Muehlmann L.A.* 2018. Selol nanocapsules with a poly(methyl vinyl ether-co-maleic anhydride) shell conjugated to doxorubicin for combinatorial chemotherapy against murine breast adenocarcinoma in vivo // *Artif Cells Nanomed Biotechnol.*; 46(sup2):1046-52.

*Gasper M.C., Gilchrist J.M.* 2005. Creatine kinase: a review of its use in the diagnosis of muscle disease // *Med Health Res I.*; 88(11):398, 400-4.

*Gerlach G., Hofer H.W.* 1986. Interaction of immobilized phosphofructokinase with soluble muscle proteins // *Biochim Biophys Acta*; 881(3):398-404.

*Hatano E., Tanaka A., Kanazawa A., Tsuyuki S., Tsunekawa S., Iwata S., Takahashi R., Chance B., Yamaoka Y.* 2004. Inhibition of tumor necrosis factor-induced apoptosis in transgenic mouse liver expressing creatine kinase // *Liver Int.*; 24(4):384-93.

*Hoag G.N., Franks C.R., DeCoteau W.E.* 1978. Creatine kinase isoenzymes in serum of patients with cancer of various organs // *Clin Chem.*; 24(9):1654.

*Huddleston H.G., Wong K.K., Welch W.R., Berkowitz R.S., Mok S.C.* 2005. Clinical applications of microarray technology: creatine kinase B is an up-regulated gene in epithelial ovarian cancer and shows promise as a serum marker // *Gynecol Oncol.*; 96(1):77-83.

*Kraft T, Hornemann T., Stolz M., Nier V., Wallimann T.* 2000. Coupling of creatine kinase to glycolytic enzymes at the sarcomeric I-band of skeletal muscle: a biochemical study in situ // *Muscle Res Cell Motil.*; 21(7):691-703.

*Kurmi K., Hitosugi S., Yu J., Boakye-Agyeman F., Wiese E. K., Larson T.R., Dai Q., Machida Y.J., Lou Z., Wang L., Boughey J.C., Kaufmann S.H., Goetz M.P., Karnitz L.M., Hitosugi T.* 2018. Tyrosine phosphorylation of mitochondrial creatine kinase 1 enhances a druggable tumor energy shuttle pathway // *Cell Metab.*; 28(6):833-47.

*Leal S., Rocha L., Silva A., Faria J., Dinis-Oliveira R.J., Sá S.I.* 2018. Evaluation of progressive hepatic histopathology in long-term tamoxifen therapy // *Pathol Res Pract.*; 214(12):2115-120.

*Lederer W.H., Gerstbrein H.L.* 1976. Creatine kinase isoenzyme BB activity in serum of a patient with gastric cancer // *Clin Chem.*; 22(10):1748-9.

*Li X.H., Chen X.J., Ou W.B., Zhang Q., Lv Z.R., Zhan Y., Ma L., Huang T., Yan Y.B., Zhou H.M.* 2013. Knockdown of creatine kinase B inhibits ovarian cancer progression by decreasing glycolysis // *Biochem Cell Biol.*; 45(5):979-86.

*Liu L., He Y., Ge G., Li L., Zhou P., Zhu Y., Tang H., Huang Y., Li W., Zhang L.* 2017. Lactate dehydrogenase and creatine kinase as poor prognostic factors in lung cancer: A retrospective observational study // *PLoS One*; 12(8):e0182168.

*Loo J.M., Scherl A., Nguyen A., Man F.Y., Weinberg E., Zeng Z., Saltz L., Paty P.B., Tavazoie S.F.* 2015. Extracellular metabolic energetics can promote cancer progression // *Cell*; 160(3):393-406.

- Mooney S.M., Rajagopalan K., Williams B.H., Zeng Y., Christudass C.S., Li Y., Yin B., Kulkarni P., Getzenberg R.H. 2011. Creatine kinase brain overexpression protects colorectal cells from various metabolic and non-metabolic stresses // *Cell Biochem.*; 112(4):1066-75.
- Moreno-Sánchez R., Marín-Hernández A., Saavedra E., Pardo J.P., Ralph S.J., Rodríguez-Enríquez S. 2014. Who controls the ATP supply in cancer cells? Biochemistry lessons to understand cancer energy metabolism // *Biochem Cell Biol.*; 50:10-23.
- Mulvaney P.T., Stracke M.L., Nam S.W., Woodhouse E., O'Keefe M., Clair T., Liotta L.A., Khaddurah-Daouk R., Schiffmann E. 1998. Cyclocreatine inhibits stimulated motility in tumor cells possessing creatine kinase // *Cancer*; 78(1):46-52.
- Nichenko A.S., Southern W.M., Atuan M., Luan J., Peissig K.B., Foltz S.J., Beedle A.M., Warren G.L., Call J.A. 2016. Mitochondrial maintenance via autophagy contributes to functional skeletal muscle regeneration and remodeling // *Am J Physiol Cell Physiol.*; 311(2):C190-200.
- Onda T., Uzawa K., Endo Y., Bukawa H., Yokoe H., Shibahara T., Tanzawa H. 2006. Ubiquitous mitochondrial creatine kinase downregulated in oral squamous cell carcinoma // *British Journal of Cancer*; 94:698–709.
- Pan H., Xia K., Zhou W., Xue J., Liang X., Cheng L., Wu N., Liang M., Wu D., Ling L., Ding Q., Chen L., Zha X., Liu X., Wang S. 2013. Low serum creatine kinase levels in breast cancer patients: a case-control study // *PLoS One*; 8(4):e62112.
- Paz M.F.C.J., Gomes A.L. Júnior, Islam M.T., Tabrez S., Jabir N.R., Alam M.Z., Machado K.C., de Alencar M.V.O.B., Machado K.C., Ali E.S., Mishra S.K., Gomes L.F., Sobral A.L.P., E Sousa J.M.C., de Souza G.F., Melo-Cavalcante A.A.C., da Silva J. 2018. Assessment of chemotherapy on various biochemical markers in breast cancer patients // *Cell Biochem.*; 119(3):2923-28.
- Qian X.L., Li Y.Q., Gu F., Liu F. F., Li W.D., Zhang X.M., Fu L. 2012. Overexpression of ubiquitous mitochondrial creatine kinase (uMtCK) accelerates tumor growth by inhibiting apoptosis of breast cancer cells and is associated with a poor prognosis in breast cancer patients // *Biochem Biophys Res Commun.*; 427(1):60-6.
- Schlattner U., Tokarska-Schlattner M., Wallimann T. 2006. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease // *BBA - Molecular Basis of Disease*; 1762(2):164-180
- Silverman L.M., Dermer G.B., Zweig M.H., Van Steirteghem A.C., Tökés Z.A. 1979. Creatine kinase BB: a new tumor-associated marker // *Clin Chem.*; 25(8):1432-5.
- Storey K.B., Hochachka P. W. 1974. Activation of muscle glycolysis: a role for creatine phosphate in phosphofructokinase regulation // *FEBS Lett.*; 46(1):337-9.
- Thompson R.J., Rubery E.D., Jones H.M. 1980. Radioimmunoassay of serum creatine kinase-BB as a tumour marker in breast cancer // *Lancet*; 2(8196):673-5.
- Tsung J.S. 1986. Creatine kinase and its isoenzymes in neoplastic disease // *Crit Rev Clin Lab Sci.*; 23(1):65-75.
- Van Brussel E., Yang J.J., Seraydarian M.W. 1983. Isozymes of creatine kinase in mammalian cell cultures // *Cell Physiol.*; 116(2):221-6.
- Vyssokikh M.Y., Brdiczka D. 2003. The function of complexes between the outer mitochondrial membrane pore (VDAC) and the adenine nucleotide translocase in regulation of energy metabolism and apoptosis // *Acta Biochim Pol.*; 50(2):389-404.

*Wallimann T., Hemmer W.* 1994. Creatine kinase in non-muscle tissues and cells // *Mol Cell Biochem.*; 133-134:193-220.

*Warburg O.* 1956. On the origin of cancer cells // *Science*; 123(3191):309-14.

*World Health Organization.* Breast cancer // [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>. Дата обращения: 23.09.2019.

*Yan Y. B.* 2016. Creatine kinase in cell cycle regulation and cancer // *Amino Acids*; 48(8):1775-84.

*Zarghami N., Yu H., Diamandis E.P., Sutherland D.J.* 1995. Quantification of creatine kinase BB isoenzyme in tumor cytosols and serum with an ultrasensitive time-resolved immunofluorometric technique // *Clin Biochem.*; 28(3):243-53.

*Zhang Y., Li H., Wang X., Gao X., Liu X.* 2009. Regulation of T cell development and activation by creatine kinase B // *PLoS One*; 4(4):e5000.

*Лосева Е., Третьяков Д.* 2019. Роль митохондрий в регулировании креатинового челнока и индукции апоптоза // Неопубликованная рукопись, получена от автора Лосевой Е.