



## ОНКОГЕНЕЗ. ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ПРОИСХОДЯЩИЕ В КЛЕТКЕ В ОНКОГЕНЕЗЕ

<sup>1</sup>Туйчиев Рамзиддин

Лечебный факультет, 203 группа

<sup>2</sup>Акбаров Илхомжон

Лечебный факультет, 204 группа

<sup>3</sup>Раҳмонқулова Райҳона

Лечебный факультет, 114 группа

<sup>4</sup>Зарина Мамадалиева

Научная руководитель

Кафедра: Самаркандский медицинский университет Биохимия.  
Самарканд ш. Ўзбекистан

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.7989767>

### ARTICLE INFO

Received: 24<sup>th</sup> May 2023

Accepted: 30<sup>th</sup> May 2023

Online: 31<sup>th</sup> May 2023

### KEY WORDS

Измененные метаболические потребности и альтернативное топливо для опухолевых клеток.

### ABSTRACT

Метаболизм опухоли значительно изменяется для удовлетворения различных метаболических потребностей опухолевых клеток. Наиболее заметным изменением является усиленный гликолиз опухоли, который приводит к увеличению поглощения и утилизации глюкозы. Однако стало очевидно, что многие питательные вещества, не содержащие глюкозы, такие как аминокислоты, лактат, ацетат и макромолекулы, могут служить альтернативным топливом для раковых клеток. Эти знания раскрывают неожиданную гибкость и эволюционно консервативную модель, в которой раковые клетки поглощают питательные вещества из внешней среды для удовлетворения своих необходимых энергетических потребностей. Возможно, что опухолевые клетки развили способность использовать различные источники углерода из-за ограниченного запаса питательных веществ, что может быть вызвано онкогенными мутациями и стрессами микроокружения опухоли. В некоторых случаях эти факторы постоянно изменяют метаболизм опухолевых клеток, в результате чего определенные питательные вещества становятся незаменимыми и, таким образом, создают возможности для терапевтического вмешательства по уничтожению опухолей из-за их метаболической уязвимости.



По сравнению с нормальными клетками, трансформированные клетки обладают способностью непрерывно пролиферировать и избегать клеточного старения, что позволяет им непрерывно разрастаться и превращаться в опухоли. Метаболизм опухоли значительно изменяется для удовлетворения возросших метаболических потребностей в выработке энергии (биоэнергетической) и синтезе макромолекул (биосинтетической), необходимых для онкогенной трансформации. Эффект Варбурга остается центральной концепцией метаболизма опухоли, которая описывает преимущественное использование глюкозы и гликолиза для выработки энергии. Такое преимущественное использование анаэробного режима гликолиза приводит к образованию лактата и способствует выраженному лактоацидозу в большинстве солидных опухолей. Причины и функциональные последствия такого повышенного поглощения и утилизации глюкозы являются предметом интенсивных исследований. Однако депривация глюкозы является распространенным признаком солидных опухолей. Кроме того, внеклеточный ацидоз дополнительно ограничивает поглощение глюкозы и гликолиз. Таким образом, недавние исследования показали, что, помимо глюкозы, опухолевые клетки также полагаются на широкий спектр "альтернативных видов топлива" для удовлетворения различных метаболических потребностей. На потребление и утилизацию этих альтернативных видов топлива влияют различные онкогенные сигнальные события и/или стрессы микроокружения опухоли и могут ограничивать определенные метаболические возможности. Зависимость опухолевых клеток от альтернативных видов топлива может представлять специфическую для опухоли метаболическую уязвимость и, таким образом, создавать значимые терапевтические возможности для уничтожения опухолевых клеток. Нацеливание на основной метаболизм опухоли может представлять особый интерес для опухолей, у которых развилась устойчивость к химиотерапевтическим препаратам или агентам-мишеням. В этой статье мы надеемся рассказать о некоторых альтернативных видах топлива, которые, как известно, становятся незаменимыми для определенных опухолевых клеток, в надежде, что улучшенное понимание этих зависимостей от питательных веществ позволит нам лучше воздействовать на эти метаболические зависимости.

Адаптивные механизмы, позволяющие справляться с недостатком питательных веществ и метаболическими стрессами

Важно отметить, что у большинства клеток млекопитающих есть эффективные способы справиться и, следовательно, выживать при недостатке питательных веществ во внешней среде, возникающем во время патологической адаптации или терапевтического вмешательства. Успешное функционирование этих механизмов позволяет клеткам пережить недостаток питательных веществ и сохранить способность к возобновлению пролиферации после устранения метаболических стрессов. Следовательно, пристрастие к альтернативным питательным веществам, измеряемое гибелью клеток при их лишении, проявится только тогда, когда эти адаптивные механизмы выйдут из строя или будут неадекватными. Во время недостатка питательных веществ клетки могут прибегать к аутофагии (самоедству) для выработки аминокислот, липидов и других питательных веществ путем



разрушения существующих макромолекул. Многочисленные компоненты пути аутофагии необходимы для развития опухоли в моделях опухолей мышей. Кроме того, клетки млекопитающих могут запускать по меньшей мере три высококонсервативных сигнальных механизма в ответ на недостаток питательных веществ и другие метаболические стрессы для контроля трансляции белков и транскрипционных реакций. Первый механизм заключается в том, что рапамицин (mTOR), консервативная Ser/Thr киназа (часть комплексов mTOR), является мишенью млекопитающих для регуляции роста клеток и аутофагии. Другим чувствительным механизмом является киназа GCN2, которая, обнаруживая уровни незаряженных свободных тРНК во время аминокислотной депривации, регулирует инициацию трансляции белка посредством фосфорилирования фактора инициации трансляции эукариот (eIF) 2a. Фосфорилированный eIF2a подавляет общий синтез белка, но способствует трансляции отдельных видов мРНК, таких как активирующий фактор транскрипции 4 (ATF4), которые способствуют выживанию клеток в условиях стресса. В-третьих, АМФ-активируемая протеинкиназа (АМПК) является центральным регулятором клеточного метаболизма и энергетического гомеостаза, который регулирует рост и выживаемость клеток в ответ на повышенное соотношение АМФ/АТФ при истощении энергии. Важность этих чувствительных к питательным веществам и адаптивных путей в биологии рака проявляется в количестве опухолевых супрессоров и онкогенов в этих путях, которые являются онкогенными факторами. Использование этих путей восприятия питательных веществ позволяет многим клеткам адаптироваться к ограничениям питательных веществ в окружающей среде и выживать в них. Однако этих адаптивных механизмов недостаточно для того, чтобы определенные раковые клетки могли пережить лишение определенных питательных веществ.

Зависимость от альтернативных видов топлива и питательных веществ, связанная с онкогенными явлениями

Как правило, существует несколько основных механизмов, благодаря которым альтернативные виды топлива становятся незаменимыми при зависимости от питательных веществ, специфичных для опухоли. Во-первых, как уже упоминалось, повышенная пролиферация опухолевых клеток предъявляет повышенные требования к количеству строительных блоков, необходимых для синтеза макромолекул, необходимых для пролиферации. Кроме того, опухолевые клетки могут также нуждаться в питательных веществах для поддержания программ экспрессии генов, способствующих росту, и окислительно-восстановительного гомеостаза. Во-вторых, многие механизмы онкогенной трансформации изменяют экспрессию или активность ферментов, критически важных для метаболизма основных питательных веществ. В-третьих, экспрессия самих ферментов, ограничивающих скорость, может регулироваться транскрипцией или подвергаться влиянию амплификаций или делеций ДНК, которые отбираются во время развития опухоли, поскольку они обеспечивают преимущество в выживании. Однако эти изменения в метаболизме могут также ограничивать метаболическую гибкость. В-четвертых, опухолевые клетки часто подвергаются различным стрессам со стороны микроокружения опухоли, включая гипоксию, лактоацидоз и глюкозную депривацию, которые еще больше

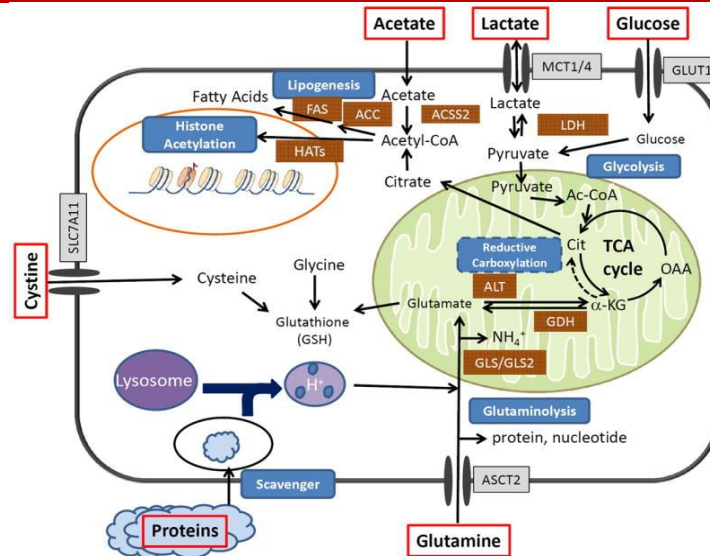


ограничивают поступление питательных веществ и топлива, доступных опухолевым клеткам. В-пятых, опухолевые клетки имеют различное клеточное происхождение и могут сохранять некоторые метаболические свойства исходных клеток, которые связаны с определенной программой дифференцировки или окружающей средой. Все эти различные факторы могут способствовать особой зависимости от питательных веществ и метаболической уязвимости, которые развиваются в различных опухолевых клетках. Мы обсудим несколько примеров альтернативных источников энергии при раке, чтобы проиллюстрировать их регуляцию с помощью онкогенных мутаций и стрессов, а также обсудим их вклад в метаболические потребности раковых клеток. На рисунке проиллюстрированы относительные метаболические пути этих альтернативных видов топлива и их пересечение с их биологическими функциями.

## **Глютамин**

Глютамин является наиболее распространенной аминокислотой в плазме крови, и уже давно признано, что он играет уникальную роль в метаболизме пролиферирующих клеток. Хотя впервые об этом сообщили в 1970-х годах, существенная роль глютамина в метаболизме рака была недостаточно хорошо изучена до тех пор, пока в недавних исследованиях не были использованы современные биохимические и генетические инструменты. Теперь ясно, что глютамин играет несколько важных метаболических ролей, в том числе в качестве источника углерода для производства энергии, источника азота для реакций биосинтеза, регулятора образования липидов и поддержания окислительно-восстановительного гомеостаза. Доступность и метаболизм глютамина также тесно связаны с онкогенными мутациями и путями трансдукции, участвующими в онкогенезе. Глютамин необходим для выживания раковых клеток, в которых происходят специфические онкогенные события, включая активацию c-тус, ингибирование Akt-опосредованного гликолиза и мутацию IDH1. Кроме того, клеткам рака молочной железы базального типа для поддержания своего выживания требовался экзогенный глютамин из-за отсутствия экспрессии глютаминсинтетазы. Интересно, что при совместном культивировании с глютамин-независимыми клетками люминального рака молочной железы люминальные клетки могут обеспечивать необходимый глютамин для поддержания выживания зависимых от глютамина клеток базального типа. Следовательно, при раке молочной железы может существовать метаболический симбиоз между зависимыми от глютамина эпителиальными клетками базального типа молочной железы и независимыми от глютамина люминалоподобными эпителиальными клетками молочной железы. Другие сообщения также показали, что экзогенный глютамин необходим при гипоксии для биогенеза липидов или в присутствии мутации IDH1. Следовательно, метаболизм глютамина может быть особенно привлекательной терапевтической мишенью для значительного числа опухолей, которые, по-видимому, зависимы от этого питательного вещества.

## **Глютамин как источник углерода**



Одной из наиболее важных метаболических потребностей пролиферирующих опухолевых клеток является биосинтез макромолекул для клеточного деления. Чтобы поддержать биосинтез липидов из ацетил-КоА, цитрат экспортируется из митохондрий для выработки ацетил-КоА в цитоплазме (рис. 1). Поскольку при этом истощаются промежуточные метаболиты цикла ТСА, для восполнения цикла ТСА требуется дополнительный источник углерода, и это происходит в процессе “анаплевроза”. В большинстве пролиферирующих клеток глутамин служит важным анаплеротическим субстратом для выработки оксалоацетата, который в сочетании с ацетил-КоА восполняет количество цитрата. Следовательно, для многих раковых клеток, зависимых от глутамина, он играет решающую роль в качестве источника углерода для подпитки анаплеротических реакций. Кроме того, в условиях гипоксии или при митохондриальной дисфункции глутамин может напрямую поставлять ацетил-КоА, необходимый для липогенеза, путем превращения в пируват, который возвращается в цикл ТСА в виде ацетил-КоА. А-кетоглутарат может подвергаться восстановительному карбоксилированию с образованием изоцитрата, который затем превращается в цитрат с помощью процесса, называемого “восстановительным карбоксилированием”. Следовательно, направление метаболического потока и утилизация глутамина могут варьироваться в зависимости от различных опухолей с различными соматическими мутациями и степенями гипоксии.

### Альтернативное топливо для раковых клеток

На рисунке показано, как различные альтернативные виды топлива (выделены красным цветом) транспортируются и утилизируются раковыми клетками. Метаболические процессы обозначены синими прямоугольниками. Ферменты обозначены коричневыми квадратиками. Транспортёры обозначены серыми прямоугольниками. Направления потока метаболитов внутри клетки обозначены стрелками.

### Глутамин как источник азота

Амидо- и аминогруппы глутамина способствуют синтезу нуклеотидов, особенно во время пролиферации. Например, остановка клеточного цикла K-ras-трансформированных фибробластов, вызванная недостатком глутамина, может быть



предотвращена добавлением дезоксирибонуклеотидов. Интересно, что экспрессия глутаминазы 1 (GLS1), которая кодирует критический фермент для превращения глутаминолиза в глутамат, жестко регулируется в рамках клеточного цикла. GLS1 является мишенью APC/C (комплекса, стимулирующего анафазу/циклосомы)-Cdh1, убиквитинлигазы, которая контролирует переход из G1 в S-фазу. Снижение активности APC/C-Cdh1 в середине-конце G1 высвобождает GLS1 и одновременно увеличивает утилизацию глутамина во время клеточной пролиферации. Таким образом, степень глутаминолиза тесно связана с синтезом ДНК, что, вероятно, способствует его роли в поддержании синтеза ДНК и пролиферации клеток.

### **Глютамин поддерживает окислительно-восстановительный гомеостаз**

Глютамин также может модулировать клеточные сигнальные пути, включая окислительно-восстановительный гомеостаз. Метаболизм глутамина является важнейшим субстратом в синтезе глутатиона (GSH), эндогенного антиоксиданта, состоящего из глутамата, цистеина и глицина. Высокие эндогенные уровни глутатиона делают его преобладающим клеточным антиоксидантом, который нейтрализует активные формы кислорода, отдавая электроны и окисляясь (GSSG). Для регенерации GSH из GSSG требуется NADPH, который также может вырабатываться в результате метаболизма глутамина с помощью яблочного фермента. Кроме того, глютамин также увеличивает соотношение NADPH/NADP<sup>+</sup> и поддерживает уровни GSH и окислительно-восстановительное состояние клеток, превращаясь в пируват. Следовательно, метаболизм глутамина необходим для поддержания уровня GSH и окислительно-восстановительного гомеостаза. Кроме того, патологический ацидоз в опухолях или нефронах почек также усиливает глутаминолиз для поддержания окислительно-восстановительного гомеостаза. Следовательно, глютамин может быть незаменим для многих опухолевых клеток, поскольку он играет решающую роль в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза.

### **Неглутаминовые аминокислоты**

В дополнение к глютамину, широкий спектр исследований и систем показал, что зависимость от аминокислот является распространенным явлением раковых клеток, которое значительно различается между различными нормальными и раковыми клетками. Известно, что аспарагин поддерживает жизнеспособность всех клеток, в которых отсутствует функциональная аспарагиназа, что дает обоснование для использования аспарагиназы для лечения заболевания. Лишение лейцина также вызывает апоптотическую гибель клеток меланомы из-за отсутствия соответствующего аутофагического ответа. Другие исследования подчеркнули важность аргинина, метионина и валина. Экзогенный цистеин также необходим при нескольких типах рака (глиома, предстательной железы и поджелудочной железы), поскольку блокирование поглощения через антипортер цистин/глутамат (система Xc-) снижает жизнеспособность из-за гибели клеток, вызванной неконтролируемым окислительным стрессом.

Несмотря на то, что существует много различий между биологией стволовых и раковых клеток, метаболизм и последующие последствия метаболитов, связанных с метионином, предполагают некоторые потенциальные сходства в использовании



питательных веществ этими двумя системами. В нескольких работах описывается существенная роль аминокислот в регуляции и поддержании эпигенетического ландшафта стволовых клеток. Например, треонин и метионин необходимы для поддержания уровня S-аденозилметионина (SAM). SAM имеет решающее значение для последующего метилирования гистонов, особенно триметилирования гистона H3 лизина-4 (H3K4me3), активной метки, которая имеет решающее значение для поддержания судьбы стволовых клеток. Учитывая потенциальное участие H3K4me3 и H3K4 деметилазы JARID1B в усилении регуляции рака предстательной железы, ограничение метионина может повлиять на эпигенетический ландшафт и онкогенез опухолевых клеток, обусловленный этими эпигенетическими особенностями. Учитывая связь метаболитов, связанных с метионином, и предполагаемый терапевтический потенциал ограничения приема метионина при опухолях. Хотя эти исследования сосредоточены на стволовых клетках мыши и человека, аналогичные регуляторные механизмы, вероятно, будут применимы и к раковым клеткам.

## **Лактат**

Лактат - это высокоэнергетический промежуточный продукт метаболизма, который является продуктом анаэробного гликолиза под действием лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Следовательно, степень выработки и накопления лактата указывает на степень анаэробного гликолиза либо при гипоксии, либо при метаболизме по типу "Варбурга". Накопление внеклеточного лактата и низкий уровень pH, часто называемый лактоацидозом (LA), является одним из заметных стрессов микросреды, обнаруживаемых при большинстве солидных раковых опухолей. Многие исследования показали, что LA запускает транскрипционные реакции, соматические изменения и фенотипические изменения. Кроме того, лактат может служить сигнальной молекулой для запуска путей HIF-1 $\alpha$ , NF- $\kappa$ B и stemness для изменения сигнальных событий и онкогенных свойств раковых клеток. Высокие уровни лактата в опухолях связаны с тяжелой прогрессией опухоли, большим количеством метастазов и плохими клиническими исходами. Хотя первоначально считалось, что такая корреляция отражает высокую степень гликолиза опухоли и гипоксии, в настоящее время лактат также ценится как альтернативное топливо, которое возвращается в метаболизм через пируват в опухолевых клетках с ограниченным доступом к глюкозе. Важно отметить, что поскольку лактат непрерывно вырабатывается в гипоксических областях опухолей, экспортируемый лактат может обеспечить выживание в областях опухолей, которые не имеют доступа к глюкозе, как форма метаболического симбиоза между опухолевыми клетками в разных регионах.

Экспорт и поглощение лактата опосредуются семейством переносчиков монокарбоксилатов. MCT1 (SLC16A1) и/или MCT4 (SLC16A3) повышаются в опухолях и, скорее всего, способствуют перемещению лактата через мембраны. В частности, сверхэкспрессия MCT1 индуцируется потерей MYC, p и дефицитом глюкозы. Сверхэкспрессия MCT4 индуцируется HIF-1 $\alpha$ . Экспрессия активных транспортеров MCT1 и MCT4 на клеточной поверхности также требует CD147, трансмембранного белка-шаперона. Эти модуляции импорта и экспорта лактата в результате различных онкогенных событий подчеркивают важную роль экспорта и импорта лактата для



выживания опухолей. Следовательно, нацеливание на транспорт лактата путем блокирования МСТ1, МСТ4 и/или CD147 может быть привлекательной терапевтической стратегией для уничтожения опухолевых клеток путем лишения их этого критического альтернативного топлива. Для получения более подробной информации о метаболизме лактата, пожалуйста, ознакомьтесь с обзором Porporato et al. все в этом же номере.

## Ацетат

Еще одним лишь недавно получившим признание альтернативным топливом для раковых клеток является ацетат. Приоритет ацетата в качестве источника топлива обусловлен метаболизмом бактерий; при стрессе срабатывает “ацетатный переключатель”, и бактерии начинают использовать ацетат в качестве альтернативного топлива. В опухолевых клетках ацетат “активируется” с образованием ацетилкоэнзима А (ацетил-КоА), который обеспечивает важнейший центральный метаболит для цикла ТСА, синтеза жирных кислот и различных модификаций ацетилирования опухолевых клеток. Таким образом, уровень ацетил-КоА очень динамичен и жизненно важен для поддержания надлежащего функционирования клеток. Ацетил-КоА содержится как в митохондриях, так и в цитозоле с различным метаболизмом и утилизацией в каждом компартменте. Митохондриальный ацетил-КоА запускает цикл ТСА для выработки клеточного АТФ. Избыток митохондриального ацетил-КоА приводит к избыточной выработке цитрата, который может быть экспортирован в цитозоль с образованием цитозольного ацетил-КоА. Цитозольный ацетил-КоА также может синтезироваться в цитозоле АТФ-цитратлиазой (ACLY) в результате гликолиза, который способствует синтезу длинноцепочечных жирных кислот и ацетилированию белков. Он также является источником ацетильных групп, используемых для модификации ацетилирования ДНК в ядре. Следовательно, уровень ацетил-КоА может регулировать ацетилирование гистонов и программу экспрессии генов.

Недавно экзогенный ацетат был идентифицирован как важное альтернативное топливо для раковых клеток с использованием функциональных геномных скринингов и метаболического потока в культурах клеток, моделях ксенотрансплантатов и пациентах. Исследования показывают, что экзогенный ацетат используется для выработки цитозольного ацетил-КоА для эпигенетических модификаций и липогенеза при метаболических стрессах, а также при первичных или метастатических опухолях головного мозга. Эти исследования также показали, что включение ацетата опосредуется цитозольной ацетил-кофермент А-синтетазой 2 (ACSS2), которая усиливается или сверхэкспрессируется во многих опухолях. Кроме того, нокдаун цитозольного ACSS2, но не обогащенного митохондриями ACSS1, резко снижал утилизацию экзогенно поступающего ацетата и уменьшал рост опухоли. Важно отметить, что мыши с генетической делецией ACSS2 не имеют явных фенотипов. Однако делеция ACSS2 задерживала развитие опухоли во многих моделях спонтанного развития опухоли. Эти результаты убедительно указывают на то, что экзогенный ацетат вносит значительный вклад в клеточный пул ацетил-КоА, особенно при опухолях головного мозга, а также при гипоксии или голодании при других типах



опухолей. Это говорит о том, что может существовать значительное терапевтическое окно для блокирования ACSS2 в раковых клетках, которые полагаются на ацетат в качестве альтернативного топлива.

### **Поглощение макромолекул**

В дополнение к отдельным питательным веществам становится ясно, что раковые клетки также используют несколько путей, управляемых везикулами, для поглощения или "очистки" белков и липидов непосредственно из окружающей среды для удовлетворения своих метаболических потребностей. Например, макропиноцитоз - это уникальный способ эндоцитоза, при котором внеклеточное содержимое усваивается независимо от клатрина и кавеолина способом<sup>63</sup>. Эндоцитозированные везикулы, заполненные этими поглощенными макромолекулами, сливаются с лизосомами для их расщепления и получения метаболических субстратов, необходимых для получения энергии и синтеза макромолекул. В каком-то смысле это похоже на процесс аутофагии, который переваривает существующие клеточные макромолекулы для получения необходимых питательных веществ. Однако вместо того, чтобы переваривать существующие внутриклеточные макромолекулы, путепоглотители поглощают и переваривают макромолекулы из внешней среды. Множественные онкогенные мутации, такие как Ras и Src, усиливают транспорт везикул и макропиноцитоз, регулируя белки, участвующие в этих процессах. В соответствии с ассоциацией макропиноцитоза с мутациями Kras, пациенты с раком поджелудочной железы, большинство из которых имеют мутации Kras, имеют повышенные уровни аминокислот с разветвленной цепью в плазме крови (BCAA), что может указывать на важную роль расщепления белков. Прямое поглощение белка раковыми клетками может быть терапевтически нацелено различными конъюгатами лекарственного средства-альбумин, такими как наночастицы, связанные с альбумином (Nab) -Паклитаксел, который демонстрирует многообещающую эффективность при нескольких типах опухолей. Вероятно, опухолевые клетки используют макропиноцитоз для поглощения альбумина, тем самым облегчая внутриклеточную доставку паклитаксела. Другие конъюгаты белок-лекарственные средства, вероятно, будут иметь терапевтическую ценность для опухолей с выраженным макропиноцитозом.

### **Разнообразные функции для альтернативных видов топлива**

Эти недавние исследования раскрывают, по крайней мере, два новых аспекта биологии опухолей. Во-первых, в совокупности эти исследования показали, что опухолевые клетки чрезвычайно универсальны в получении питательных веществ из внешней среды для удовлетворения своих метаболических потребностей. При ограниченной доступности глюкозы и ее метаболизме опухолевые клетки прибегают к использованию различных аминокислот, лактата, ацетата и очищенных белков и липидов в качестве альтернативного топлива для поддержания своего непрерывного выживания и пролиферации. Между этими альтернативными видами топлива и чувствительными и метаболическими путями метаболизма глюкозы существует обширная перекрестная связь и взаимобратный поток метаболитов. Важность этих путей может быть продемонстрирована амплификациями ДНК или значительной



усиленной регуляцией многих генов, участвующих в метаболической адаптации при стрессах. Важно отметить, что, хотя лактат и ацетат являются высоко ценным топливом для дрожжей и бактерий, до недавнего времени они не считались жизнеспособным метаболическим топливом для клеток человека. Огромная гибкость питательных веществ, которые опухолевые клетки способны успешно усваивать, вероятно, отражает как метаболические потребности, необходимые для поддержания онкогенеза, так и преимущество в выживании клеток, которые развили способность использовать эти питательные вещества.

Во-вторых, эти альтернативные виды топлива обеспечивают многие аспекты биологии опухолей, выходящие за рамки биоэнергетических и биосинтетических потребностей. Например, ацетат преобразуется в ацетил-КоА, который обеспечивает как липид (биосинтез), так и гистон (эпигенетическая регуляция и экспрессия генов). Метионин может быть важен для уровней SAM и правильного характера метилирования гистонов и ДНК. Как глутамин, так и цистеин необходимы для выработки GSH и поддержания окислительно-восстановительного гомеостаза. Эти результаты указывают на обширное и сложное вовлечение метаболического потока во многие аспекты биологии опухоли, которые, как ранее считалось, не подпитываются метаболическими потребностями.

Интересно отметить, что скрининг зависимости от питательных веществ был использован Бидлом и Татумом в 1941 году для обоснования гипотезы "один ген - один фермент". Оценив зависимость от питательных веществ у различных мутантов *Neurospora*, Бидл и Татум смогли идентифицировать генетические мутации, которые привели к возникновению фенотипов зависимости от питательных веществ, которые могут быть устранены добавлением необходимых питательных веществ, которые мутанты не могут синтезировать из-за мутаций в основных ферментах. Их результаты показали, что продукты генов кодируют необходимый фермент, который необходим для синтеза важного метаболита в необязательном биохимическом пути. Вероятно, аналогичные нутри-генетические скрининги, удаляющие по одному питательному веществу за раз, могут быть применены к большому количеству раковых клеток с генетической информацией, чтобы выявить на системном уровне связь конкретных онкогенных явлений с зависимостью от питательных веществ.

### **Метаболические фенотипы опухолей человека**

Большинство исследований альтернативных видов топлива проводились либо с использованием установленных линий раковых клеток, либо с использованием ранних пассированных опухолевых клеток. Становится ясно, что некоторые из этих метаболических фенотипов, полученных *in vitro*, не могут быть легко воспроизведены *in vivo*. Эти расхождения подчеркивают важность оценки метаболических фенотипов более релевантных моделей *in vivo*. Для определения метаболических фенотипов и гетерогенности опухолей человека используются по меньшей мере два подхода. Во-первых, можно проанализировать глобальные метаболомы первичных опухолевых тканей человека и мышей с помощью масс-спектрометрии или ЯМР для интеграции с профилированием транскрипции и генетическим анализом раковых образований человека. Такой интегративный анализ при раке молочной железы позволил



дополнительно классифицировать подтипы рака молочной железы и обнаружил более высокие уровни метаболитов, ассоциированных с Варбургом, при более агрессивных типах рака. Другие исследования, изучающие метаболомику опухолей молочной железы TCGA, показали, что в ER- опухолях молочной железы более высокий уровень глутатионового компонента - 2-гидроксиглутарата (2-HG) и иммуномодулирующего метаболита триптофана - кинуренина. Кроме того, уровни мРНК BRCA1 были положительно связаны с CoA, ацетил-CoA и GSH и отрицательно связаны с несколькими видами липидов, поддерживая известную регуляцию ACC1 и NRF2 BRCA176. Таким образом, интегративный анализ метаболомов опухоли с сопутствующими генетическими изменениями или нарушением регуляции экспрессии генов может стать важным новым инструментом для обнаружения и проверки гипотез о генетической регуляции метаболизма опухоли.

Другим важным инструментом для изучения метаболизма рака у людей является введение меченых метаболитов, которые можно контролировать неинвазивно, чтобы оценить степень поглощения и утилизации введенного метаболита раковыми клетками. Хотя параллельная идея лежит в основе мониторинга потребления глюкозы при ПЭТ-сканировании, она также может быть применена для достижения лучшего понимания использования альтернативных видов углеродного топлива. Например, в то время как несколько исследований показали активное потребление глутамин клетками опухоли головного мозга *in vitro*, на самом деле наблюдалось очень незначительное поглощение глутамин опухолями головного мозга. Это несоответствие побудило исследователя определить потребление ацетата в качестве важного альтернативного топлива *in vivo*. Поэтому важно оценить актуальность выявленного "альтернативного топлива" с использованием большего количества моделей, релевантных *in vivo*, чтобы наилучшим образом ориентировать наше понимание метаболических фенотипов опухолей и потенциальных стратегий нацеливания.

Недавний всплеск интереса к пониманию метаболизма рака выявил несколько альтернативных видов топлива, которые опухолевые клетки могут использовать для удовлетворения своих метаболических потребностей. Зависимость опухолей от этих видов топлива показывает их неожиданную метаболическую гибкость, позволяющую использовать широкий спектр альтернативных видов топлива. Понимая, как онкогенные мутации регулируют поглощение и метаболизм этих альтернативных видов топлива, мы, возможно, сможем определить терапевтические мишени для уничтожения опухолей с помощью их метаболической уязвимости. Эти новые средства против опухолей могут быть особенно эффективны против опухолей, у которых развилась устойчивость к химиотерапевтическим препаратам или целевым агентам.

## Термины

2-HG 2-гидроксиглутарат ACC1 (ACACA) Ацетил-КоА карбоксилаза ацетил-КоА  
Ацетил-кофермент А ACSS2 Ацетил-кофермент А синтетаза 2 ACSS1 Ацетил-  
кофермент А синтетаза 1\_Гомолог вирусного онкогена тимомы мыши Akt v-akt BCE  
виды острого лимфобластного лейкоза, АМФ аденозинмонофосфат АМПК АМР-  
активируемая протеинкиназа, Комплекс, стимулирующий анафазу APC/C-



Cdh1/циклосома- кадгерин 1, тип 1, E-кадгерин ,Аденозинтрифосфат АТФ, Аминокислоты с разветвленной цепью ВCAA ,Рак молочной железы BRCA1 1, раннее начало ,CD147 (BSG) Базигин (нормальная группа крови) ,гомолог вирусного онкогена с-Мус с- V-Мус птичьего миелоцитоматоза ДНК дезоксирибонуклеиновая кислота, eIF2a Фактор инициации трансляции эукариот 2a,ER- отрицательный рецептор эстрогена, Глутаминаза GLS1 1,Глутатион GSH GSSG Окисленная форма глутатиона, H3K4 Гистон 3 лизин 4 H3K4me3 триметилирование гистона H3 лизином 4, HIF-1 $\alpha$ -индуцируемый гипоксией фактор 1 альфа JARID1B (KDM5B) лизин (K)-специфическая деметилаза 5B ,Лактатдегидрогеназа ЛДГ Лактоацидоз GCN2 (EIF1AK4) Общий контроль, подавляемый 2 (эукариотический фактор инициации трансляции 2 Альфа-киназа 4) , IDH1 изоцитратдегидрогеназа Гомолог вирусного онкогена саркомы крысы K-ras Кирстен Семейство переносчиков растворенных веществ MCT1 (SLC16A1) 16 (переносчик монокарбоксилатов), Семейство переносчиков растворенных веществ MCT4 (SLC16A3) 16 (переносчик монокарбоксилатов), мРНК-мессенджер РНК mTOR - мишень рапамицина для млекопитающих NADPH/NADP+ никотин - амидадениндинуклеотидфосфат Ядерный фактор NF-кВ энхансера гена легкого полипептида каппа в В-клетках Наночастицы Nab, связанные с альбумином ЯМР Ядерно-магнитный резонанс Ядерный фактор NRF2 (NFE2L2), эритроидный 2- подобный 2 p53 (TP53) Опухолевый белок, ПЭТ-позитронно-эмиссионная томография Ras любой из гомологов семейства вирусных онкогенов RAS (V-Ras) система Xc-(SLC7A11) Антипортер цистина/глутамата (семейство переносчиков растворенных веществ 7 (легкая цепь переносчика анионных аминокислот, xc-система), член 11) SAM S-аденозилметионин Гомолог вирусного онкогена Src v-src саркомы птиц (Шмидта-Руппина А-2)Цикл ТСА Цикл лимонной кислоты ,TCGA Атлас генома рака , тРНК переносящие РНК.

## References:

1. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2005.
2. Давыдов М.И., Демидов Л.В., Поляков Б.И. Основы современной онкологии: учебник для студентов медицинских высших учебных заведений. М.: Эра, 2002. С. 162-181.
3. Энциклопедия клинической онкологии / Под ред. акад. РАН и РАМН М.И. Давыдова. М.: ООО «РЛС-2004»
4. [www.google.com](http://www.google.com)
5. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7037755>
6. <https://in-academy.uz/index.php/EJMNS/article/view/3510/3224>