

Девбунова С. В.

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Научный руководитель д-р мед. наук, проф. Кухта В. К.

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

В последние десятилетия существенное значение уделяется исследованию метаболизма в опухолевых клетках. Опухолевая трансформация представляет собой многоэтапный патологический процесс, в ходе которого трансформированные клетки приобретают новые фенотипические свойства (автономность роста и нечувствительность к антиростовым факторам; неограниченный пролиферативный потенциал; способность к инвазивному росту и метастазированию). Опухолевая трансформация является продолжительной стадией канцерогенеза и не имеет клинических проявлений. Различные генетические нарушения в клетках приводят к активации в них клеточных протоонкогенов; инактивации генов-супрессоров и генов, контролирующих апоптоз и репарацию ДНК; нарушению функционирования “сверочных точек” клеточного цикла, и, в конечном итоге, к образованию клона клеток с “нестабильным” геномом и способностью к нерегулируемой пролиферации. Метаболическое перепрограммирование характеризуется, в первую очередь, сдвигом в энергообеспечении от митохондриального окислительного фосфорилирования к аэробному гликолизу. Это является важной отличительной характеристикой, которую клетки приобретают еще в процессе опухолевой трансформации. Для быстрой пролиферации опухолевые клетки должны увеличить скорость метаболических реакций, чтобы обеспечить себя достаточным количеством энергии в виде молекул АТФ, а также субстратами (аминокислотами, липидами, нуклеотидами), необходимыми для образования новых опухолевых клеток. Иными словами, опухолевый процесс сопровождается существенной перестройкой метаболизма клеток, что позволяет им функционировать в условиях высокой потребности в источниках энергии.

Отто Варбург доказал, что раковые клетки потребляют большое количество глюкозы и образуют лактат. Сдвиг в сторону образования лактата в опухолевых клетках, даже в присутствии высоких концентраций кислорода, был назван аэробным гликолизом, а позднее эффектом Варбурга. Повышенный захват глюкозы и высокая скорость аэробного гликолиза могут давать раковым клеткам определенные преимущества перед неопухолевыми клетками для их выживания.

Пентозофосфатный путь (ПФП) – один из главных метаболических путей, необходимый для биосинтеза нуклеотидов и жирных кислот. Установлено, что в клетках некоторых видов злокачественных опухолей повышается активность ферментов окислительного этапа ПФП глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы, а также фермента неокислительного этапа транскетолазы-1.

Еще одним характерным изменением метаболизма опухолевых клеток является нарушение обмена липидов. Ингибирование синтеза жирных кислот в этих клетках может быть использовано в качестве химиотерапевтической стратегии. Для опухолевых клеток характерен высокий уровень экспрессии генов, кодирующих ферменты липогенеза, включая цитратлиазу, ацетил-КоА-карбоксилазу и синтазу жирных кислот. Ингибирование этих ферментов как *in vitro*, так и *in vivo* замедляет пролиферацию злокачественных клеток и тормозит рост опухолей.

Таким образом, исследование особенностей метаболизма опухолевых клеток представляет определенный интерес для создания новых подходов к диагностике злокачественных новообразований, а также для разработки стратегий химиотерапии злокачественных опухолей, что позволяет действовать на раковые клетки с высокой селективностью.