

УДК 616-006

Батыршин И.И., Кулиева А.Р.

Биоэнергетика раковой клетки.

Научный руководитель: д.б.н., профессор кафедры биологической химии Князева О.А.

Кафедра биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет (Уфа, Россия)

Ключевые слова: раковая клетка, карциногенез, опухоль, биоэнергетика, гликолиз, эффект Варбурга.

В прошлом столетии Отто Варбург обнаружил, что основным источником АТФ в опухолевых клетках является гликолиз. Согласно гипотезе Варбурга причиной активации гликолиза было необратимое повреждение дыхательной функции митохондрий, которое, в свою очередь, может приводить к опухолевой трансформации клетки. Однако гипотеза Варбурга постепенно теряла свою актуальность из-за отсутствия убедительных доказательств наличия митохондриальных дефектов в опухолевых клетках. Ученые стали полагать, что изменения в биоэнергетике опухолевых клеток, скорее, являются следствием, нежели причиной опухолевой трансформации клеток. Внедрение в клиническую практику в девяностых годах прошлого столетия позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой для визуализации опухолей возродило интерес научного сообщества к гипотезе Варбурга. Однако до сих пор вопрос о том, какую роль играет этот эффект в канцерогенезе, остается пока неясным. В настоящем обзоре мы попытались рассмотреть научные аргументы, поддерживающие или опровергающие гипотезу Варбурга.

Можно выделить шесть основных свойств, характеризующих рак

1. Способность злокачественных клеток стойко сохраняться и неограниченно расти.
2. Потеря раковыми клетками специфических функций, характерных для клеток нормальных тканей – их предшественников.
3. Прорастание опухоли в окружающие ткани и их разрушение.
4. Способность злокачественных клеток к распространению из первичного очага с током крови или лимфы по организму и оседание в различных тканях с формированием вторичных узлов (метастазов) такого же типа, что и первичная опухоль. При этом, если условия в организме становятся неблагоприятными для опухолевых клеток, процесс их размножения способен приостановиться, и тогда они могут в течение ряда лет пребывать в так называемом спящем состоянии. С наступлением благоприятных для них перемен опухолевые клетки вновь начинают усиленно расти. Давать метастазы способны все формы рака, однако частота и время их зависят от типа злокачественной опухоли.
5. Общая самоинтоксикация и кахексия (крайняя степень истощения) на поздних стадиях развития болезни.

6. Способность к рецидивированию. Так, после хирургического удаления опухоли или исчезновения ее под влиянием лучевого лечения иногда, через тот или иной промежуток времени, возникает новая опухоль той же структуры, что и исходная. Связано это с недостаточностью разрушающих воздействий на злокачественные клетки, ослаблением защитных сил организма.[1]

Митохондриальная ДНК и канцерогенез

Митохондрии млекопитающих содержат геном длиной в 16,5 тысяч нуклеотидов, включающий 37 генов, из которых 13 являются компонентами дыхательных ферментов. Отсутствию гистонов и близость митохондриального генома к источникам образования активных форм кислорода делает митохондриальную ДНК высокочувствительной к мутациям. Мутации митохондриальной ДНК обнаружены в различных злокачественных опухолях [1]. Эти мутации затрагивают как регионы, кодирующие белки, так и «некодирующие» области ДНК. Мутации 13 генов, кодирующие белки митохондриальной цепи переноса электронов, могут вызывать изменения в активности клеточного дыхания, и, таким образом, влиять на метаболизм раковых клеток. Частичное ингибирование окислительного фосфорилирования вследствие мутаций митохондриальной ДНК повышает образование активных форм кислорода (АФК). Накопление АФК может обуславливать появление мутаций протоонкогенов и запускать процесс репликации, приводя в итоге к развитию опухоли [2]. Исследования с заменой митохондриальной ДНК в опухолевых клетках на мутантную форму обусловило ингибирование окислительного фосфорилирования, повышение образования АФК, усиление роста и метастатического потенциала этих клеток [3,4]. С другой стороны, недавними исследованиями митохондриальной ДНК, взятой из 1675 биопсийных образцов тридцати различных видов злокачественных опухолей, не удалось найти доказательств того, что найденные мутации митохондриальной ДНК способствуют развитию и распространению раковых клеток [5].

Потенциальным признаком нарушения функций митохондрий с последующим развитием феномена Варбурга также может быть явление разобщения окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания, обнаруженное в лейкозных клетках [6]. Повышение экспрессии митохондриального белка UCP2 (uncoupling protein 2), участвующего в этом процессе разобщения, было обнаружено при раке молочной железы, яичников, мочевого пузыря, пищевода, яичек, почек, легких, толстого кишечника и предстательной железы. Кроме того, показано, что экспрессия белков UCP2 в опухолевых клетках молочной железы линии MCF7 ведет к снижению митохондриального мембранного потенциала и повышению метастатического потенциала этих клеток [7].

Гипотеза Варбурга: аргументы

И это В 1979 году Reitzer и соавторы показали, что клетки карциномы шейки матки используют для образования АТФ предпочтительно окислительное фосфорилирование [8]. Также обнаружены некоторые линии глиомных клеток, сильно зависящие от окислительного фосфорилирования, а некоторые глиомные клетки, которые для получения энергии предпочитают использовать гликолиз («гликолитические глиомы»), способны переключаться на окислительное фосфорилирование в условиях дефицита глюкозы [9]. Подобное явление характерно и для опухолевых клеток шейки матки, легких, печени и поджелудочной железы [10-12]. Такая пластичность указывает на тесное взаимодействие между гликолизом и окислительным фосфорилированием с целью

адаптации механизмов образования энергии к изменениям микроокружения. Исследованиями P. Herst и M. Berridge обнаружен ряд линий опухолевых клеток (HL60, HeLa, 143B, U937), использующих в качестве основного источника энергии митохондриальное дыхание [13]. Измерение в клетках HeLa вклада окислительного фосфорилирования в образовании АТФ показало, что в митохондриях этих клеток образуется 79% АТФ и только при гипоксии этот вклад снижается до 30% [14]. В ретроспективном обзоре один из авторов этих исследований P. Морено-Санчес отметил, что, хотя гликолиз играет важную роль в энергетическом обмене опухоли, значительное количество злокачественных опухолей в качестве источника энергии используют окислительное фосфорилирование или окислительное фосфорилирование в сочетании с гликолизом [15]. Несмотря на отмечаемое в ряде исследований снижение числа и размера митохондрий [16-18], опухолевые клетки сохраняют способность к быстрому переключению энергетического обмена от гликолиза к окислительному фосфорилированию в течение канцерогенеза. Это переключение также наблюдается и на уровне окисления глутамината, которое может протекать двумя способами: «аноксическим» с образованием лактата или окислением, сопряженным с окислительным фосфорилированием [19].

Взаимосвязь метаболизма глюкозы и глутамината в раковых клетках В раковых клетках метаболизм глюкозы и глутамината связаны друг с другом и активно координируются [20]. Уровень глутамината в клетках может влиять на характер захвата глюкозы. Так, повышение в клетке уровня глутамината, в конечном итоге, индуцирует усиление захвата глюкозы. В культуре опухолевых клеток с дефицитом глюкозы в питательной среде резко повышается активность фермента глутаматдегидрогеназы, который катализирует превращение глутамата в альфа-кетоглутарат, используемый в реакциях ЦТК. Это способствует выживанию опухолевых клеток даже при резко замедленном гликолизе. Напротив, торможение метаболизма глутамината в опухолевых клетках после экспериментального «выключения» глутамината компенсируется активацией в них пируваткарбоксилазы, которая использует пируват, образующийся в ходе гликолиза, для пополнения ЦТК оксалоацетатом. Недавно установлен еще один механизм выживания, по крайней мере, некоторых линий опухолевых клеток в условиях резкого недостатка глюкозы. Таким механизмом является метаболический путь образования фосфоенолпирувата из глутамината через повышение активности митохондриальной изоформы фосфоенолпируваткарбоксикиназы. Далее фосфоенолпируват используется для метаболических путей биосинтеза, в норме поддерживаемых метаболизмом глюкозы, таких как синтез серина и пуринов [21]. Необходимо отметить, что функция митохондриальной изоформы фосфоенолпируваткарбоксикиназы долгое время была неизвестной. Только в последнее время показано, что этот фермент является элементом программы выживания опухолевых клеток в стрессовых условиях при дефиците глюкозы, недостатке глутамината или стрессе эндоплазматического ретикула [22]. Таким образом, существование механизмов метаболической адаптации опухолевых клеток к недостатку главных ее нутриентов предполагает, что одно лишь ингибирование гликолиза или ингибирование только метаболизма глутамината вряд ли могут быть достаточно эффективными стратегиями в противоопухолевой терапии. Очевидно, что полученные в настоящее время научные данные только подтверждают точку зрения Отто Варбурга, высказанную им еще в 1930-м году в предисловии к английскому изданию книги «Биохимия опухолей» о том, что «чтобы убить опухолевую клетку в живом организме путем лишения ее энергии, необходимо, как и в экспериментах *in vitro*, ингибировать как брожение, так и клеточное дыхание».

Заключение

1. Хотя вопрос о том, что же все-таки первично: метаболические ли изменения, которые запускают канцерогенез, или опухолевая трансформация клетки, которая вызывает метаболические изменения, – пока еще не решен, многие исследования показывают, что повышенная зависимость от гликолиза характерна для большинства злокачественных опухолей и что гликолиз обеспечивает опухолевые клетки молекулами АТФ и метаболическими интермедиатами для их роста и пролиферации. 2. Есть два разных сценария, посредством которых митохондрии могут участвовать в канцерогенезе: а) дисфункция митохондрий – это первичная причина развития опухоли и аэробного гликолиза, б) дисфункция митохондрий – это всего лишь второй этап в метаболической перестройке опухолевой клетки, то есть следствие опухолевой трансформации клетки. Очевидно, что имеются примеры линий опухолевых клеток, у которых обнаружено снижение функции митохондрий, вызванное мутациями митохондриальной ДНК или ядерной ДНК, кодирующей некоторые митохондриальные белки. Напротив, в других линиях опухолевых клеток низкий уровень окислительного фосфорилирования может быть следствием усиления гликолиза, причиной чего являются гипоксия или генетические изменения онкогенов и генов-онкосупрессоров. Классическая дилемма «курицы и яйца» данной проблемы, к сожалению, пока не разрешена, но наличие тесной связи между онкогенами и эффектом Варбурга уже не вызывает сомнений.

Список литературы:

1. Оптимистическая онкология. Лечение, которое помогает. Алексей Федорович Синяков, 2018
2. Brandon, M. Mitochondrial mutations in cancer / M. Brandon, P. Baldi, D. C. Wallace // *Oncogene*. – 2006 Aug. – Vol. 25, N 34. – P. 4647–4662
3. Wallace, D. C. Mitochondria and cancer: Warburg addressed / D. C. Wallace // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* – 2005. – Vol. 70. – P. 363–374
4. DNA mutations increase tumorigenicity in prostate cancer / J. A. Petros [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2005 Jan. – Vol. 102, N 3. – P. 719–724.
5. ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis / K. Ishikawa [et al.] // *Science*. – 2008 May. – Vol. 320, N 5876. – P. 661–664.
6. УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г.Витебск, Республика Беларусь
7. Samudio, I. Mitochondrial uncoupling and the Warburg effect: molecular basis for the reprogramming of cancer cell metabolism / I. Samudio, M. Fiegl, M. Andreeff //
8. Reitzer LJ, Wice BM, Kennell D. Evidence that glutamine, not sugar, is the major energy source for cultured Hela cells. *J Biol Chem.* 1979 Apr;254(8):2669- 76.
9. Griguer CE, Oliva CR, Gillespie GY. E. Glucose metabolism heterogeneity in human and mouse malignant glioma cell lines. *J Neurooncol.* 2005 Sep;74(2):123-33.
10. Rossignol R, Gilkerson R, Aggeler R, Yamagata K, Remington SJ, Capaldi RA. Energy substrate modulates mitochondrial structure and oxidative capacity in cancer cells. *Cancer Res.* 2004 Feb;64(3):985-93.
11. Smolková K, Bellance N, Scandurra F, Génot E, Gnaiger E, Plecítá-Hlavatá L, Jezek P, Rossignol R. Mitochondrial bioenergetic adaptations of breast cancer cells to aglycemia and hypoxia. *J Bioenerg Biomembr.* 2010 Feb;42(1):55-67.
12. Plecítá-Hlavatá L, Lessard M, Santorová J, Bewersdorf J, Jezek P. Mitochondrial oxidative phosphorylation and energetic status are reflected by morphology of mitochondrial network in INS-1E and HEP-G2 cells viewed by 4Pi microscopy. *Biochim Biophys Acta.* 2008 Jul-Aug;1777(7-8):834-46.
13. Herst PM, Berridge MV. Cell surface oxygen consumption: a major contributor to cellular oxygen consumption in glycolytic cancer cell lines. *Biochim Biophys Acta.* 2007 Feb;1767(2):170-7.

14. Oxidative phosphorylation is impaired by prolonged hypoxia in breast and possibly in cervix carcinoma / S. Rodriguez-Enriquez [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2010 Oct. – Vol. 42, N 10. – P. 1744–1751.
15. Energy metabolism in tumor cells / R. Moreno-Sanchez [et al.] // *FEBS J.* – 2007 Mar. – Vol. 274, N 6. – P. 1393–1418.
16. Formentini, L. The mitochondrial bioenergetics capacity of carcinomas / L. Formentini, I. Martinez-Reyes, J. M. Cuezva // *IUBMB Life.* – 2010 Jul. – Vol. 62, N 7. – P. 554–560.
17. Alteration of the bioenergetic phenotype of mitochondria is a hallmark of breast, gastric, lung and oesophageal cancer / A. Isidoro [et al.] // *Biochem. J.* – 2004 Feb. – Vol. 378, pt. 1. – P. 17–20.
18. Waves of gene regulation suppress and then restore oxidative phosphorylation in cancer cells / K. Smolkova [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2011 Jul. – Vol. 43, N 7. – P. 950–968.
19. Ibsen, K. H. The Crabtree effect: a review / K. H. Ibsen // *Cancer Res.* – 1961 Aug. – Vol. 21. – P. 829–841.
20. Куликов, В. А. Метаболическое перепрограммирование раковых клеток / В. А. Куликов, Л. Е. Беляева // *Вестн. ВГМУ.* – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 5–18.
21. Mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase regulates metabolic adaptation and enables glucoseindependent tumor growth / E. E. Vincent [et al.] // *Mol. Cell.* – 2015 Oct. – Vol. 60, N 2. – P. 195–207.
22. Mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK-M) is a pro-survival, endoplasmic reticulum (ER) stress response gene involved in tumor Cell adaptation to nutrient availability / A. Mendez-Lucas [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2014 Aug. – Vol. 289, N 32. – P. 22090–22102.

