

СИГНАЛЬНЫЕ КАСКАДЫ, ОНКОГЕНЫ, ГЕНЫ-ОНКОСУПРЕССОРЫ И МЕТАБОЛИЗМ РАКОВОЙ КЛЕТКИ

КУЛИКОВ В.А., БЕЛЯЕВА Л.Е.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Цель настоящего обзора – охарактеризовать внутриклеточные сигнальные пути, определяющие метаболизм опухолевых клеток, а также взаимоотношения этих сигнальных путей с онкогенами, онкосупрессорами и факторами транскрипции.

Методы. Анализ научных статей за последние 10 лет.

Результаты. Метаболические изменения в опухолевых клетках часто являются результатом мутаций, активирующих онкогены или инактивирующих гены-онкосупрессоры. Активация протеинкиназы Akt, G-белков семейства Ras, транскрипционных факторов HIF-1 и c-Мус или инактивация транскрипционного фактора p53 формируют своеобразную «пентаду», ответственную за развитие гликолитического фенотипа в раковых клетках. На характер функциональной активности этой пентады влияют многочисленные внутриклеточные сигнальные пути, запускаемые действием на опухолевые клетки гипоксии, избытком или дефицитом питательных веществ, действием цитокинов и факторов роста. Напротив, активация АМФК может стимулировать окислительный метаболизм в опухолевых клетках с последующим подавлением их роста и деления. Между онкогенами, онкосупрессорами, факторами транскрипции и сигнальными каскадами опухолевых клеток существуют кооперативные и антагонистические взаимоотношения.

Заключение. Изучение путей, которые регулируют метаболизм раковых клеток, неизбежно способствует пониманию механизмов развития и прогрессии раковой опухоли и намечает новые пути в терапии злокачественных опухолей.

Ключевые слова: метаболизм, рак, онкогены, гены-онкосупрессоры.

Abstract.

Objectives. To characterize the intracellular signalling cascades responsible for cancer cells metabolism and interrelation of these signalling cascades with oncogenes, oncosuppressor genes and transcription factors.

Material and methods. Analysis of the scientific articles published during the last 10 years.

Results. Metabolic changes in cancer cells often result from different mutations activating oncogenes or inactivating oncosuppressor genes. Activation of Akt protein kinase, G-proteins belonging to the Ras family, transcription factors HIF-1 and c-Myc or inactivation of the transcription factor p53 form the peculiar «pentad» responsible for the development of glycolytic phenotype in cancer cells. Functional activity of this «pentad» depends on numerous intracellular signalling cascades triggered by hypoxia, excess or deficiency of nutrients, cytokines and growth factors. On the contrary, activation of AMPK can stimulate oxidative metabolism in cancer cells with the subsequent suppression of their growth and division. Co-operative and antagonistic interrelations exist between oncogenes, oncosuppressor genes, transcription factors and signalling cascades of cancer cells.

Conclusions. Studying the pathways regulating cancer cells metabolism inevitably promotes our understanding of mechanisms of cancer cells development and progression and outlines new approaches to the treatment of malignancies.

Key words: metabolism, cancer, oncogenes, oncosuppressor genes.

Для обеспечения своего деления клетки должны генерировать достаточное количество энергии (в виде молекул АТФ) и «стро-

ительные блоки» (аминокислоты, липиды, нуклеотиды). Поэтому не удивительно, что в опухолевых клетках наблюдаются значи-

тельные изменения их метаболизма [1]. Еще в 20-х годах прошлого столетия Отто Варбург обнаружил, что опухолевые клетки интенсивно захватывают глюкозу с последующим превращением ее в лактат даже в условиях достаточного для тканевого дыхания количества кислорода. Для объяснения этого феномена, известного как эффект Варбурга, предложен ряд теорий. В частности, развитие эффекта Варбурга объясняют адаптацией опухолевых клеток к гипоксии, с которой опухоль неизбежно сталкивается в процессе своего роста, а также мутациями митохондриальной ДНК, приводящими к угнетению тканевого дыхания опухолевых клеток. Исследования последних лет показывают, что именно активация онкогенов или инактивация генов-онкосупрессоров запускают метаболические изменения в процессе канцерогенеза. Связь между метаболическим перепрограммированием опухолевых клеток и сигнальными каскадами – ключевая точка в понимании процессов, связанных с опухолевой трансформацией. Такие метаболические изменения позволяют опухолевым клеткам преодолевать их зависимость от наличия и действия ростовых факторов посредством повышения захвата нутриентов и изменения специфических метаболических путей, способствующих росту и выживанию клеток.

Цель настоящего обзора – охарактеризовать внутриклеточные сигнальные пути, определяющие метаболизм опухолевых клеток, а также взаимоотношения этих сигнальных путей с онкогенами, онкосупрессорами и факторами транскрипции.

ФИЗК/Akt/mTOR-сигнальный путь и метаболизм раковых клеток

Фосфатидилинозитол-3-киназа/Akt/mTOR-сигнальный путь запускается при воздействии на клетку различных факторов роста, таких как инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF1), фактор роста из тромбоцитов, эпидермальный фактор роста. Этот сигнальный путь играет решающую роль в регуляции роста, выживания и метаболизма клеток.

Мутации генов, продукты которых являются компонентами этого сигнального пути (фосфатидилинозитол-3-киназа, протеинкиназа Akt, Ras-белки, онкосупрессор PTEN,

рецепторы ростовых факторов, запускающих этот сигнальный путь), очень часто обнаруживаются в злокачественных опухолях. Указанные нарушения неизбежно приводят к гиперактивации протеинкиназы Akt, что является характерным признаком большинства раковых клеток и, по-видимому, играет важную роль в механизмах опухолевой трансформации клеток и прогрессии опухолей [2].

Фермент фосфатидилинозитол-3-киназа принадлежит семейству липидных киназ, которые фосфорилируют 3'-ОН-группу фосфатидилинозитолов. Фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат, образующийся из фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата под действием активной фосфатидилинозитол-3-киназы (ФИЗК), связывается с протеинкиназой Akt. Это способствует ее активации (посредством фосфорилирования) с помощью двух фосфатидилинозитол-зависимых киназ PDK1 и PDK2. В свою очередь, активная Akt-киназа фосфорилирует многие внутриклеточные белки-мишени, среди которых различные факторы транскрипции, такие как BAD (Bcl-2-associated death promoter) – регулятор апоптоза; Mdm2 (murine double minute 2) – регулятор активности p53; FOXO (forkhead box subclass O) – семейство регуляторов пролиферации, апоптоза, аутофагии и метаболизма клеток; TSC2 (tuberous sclerosis protein 2) – регулятор активности протеинкиназного комплекса mTORC1 (рис. 1).

Фосфорилирование Akt-киназой белка BAD ингибирует процесс апоптоза [3]. Фосфорилирование фактора транскрипции Mdm2 активирует его, что ведет к снижению уровня p53 [4]. Фосфорилирование протеинкиназой Akt фактора транскрипции FOXO3a ингибирует экспрессию гена TSC1, продукт которого, белок-шаперон TSC1, стабилизирует белок TSC2 при формировании TSC1/2-комплекса. Фосфорилирование Akt белка TSC2 в составе TSC1/2-комплекса ведет к ингибированию ГТФ-аза-активирующей функции этого белка, что обуславливает активацию ГТФ-связывающего белка Rheb (Ras homolog enriched in brain) [5]. Белок Rheb – ключевой элемент активации протеинкиназного белкового комплекса mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1), являющегося внутриклеточным «сенсором» доступности субстратов, необходимых для клеточного роста.

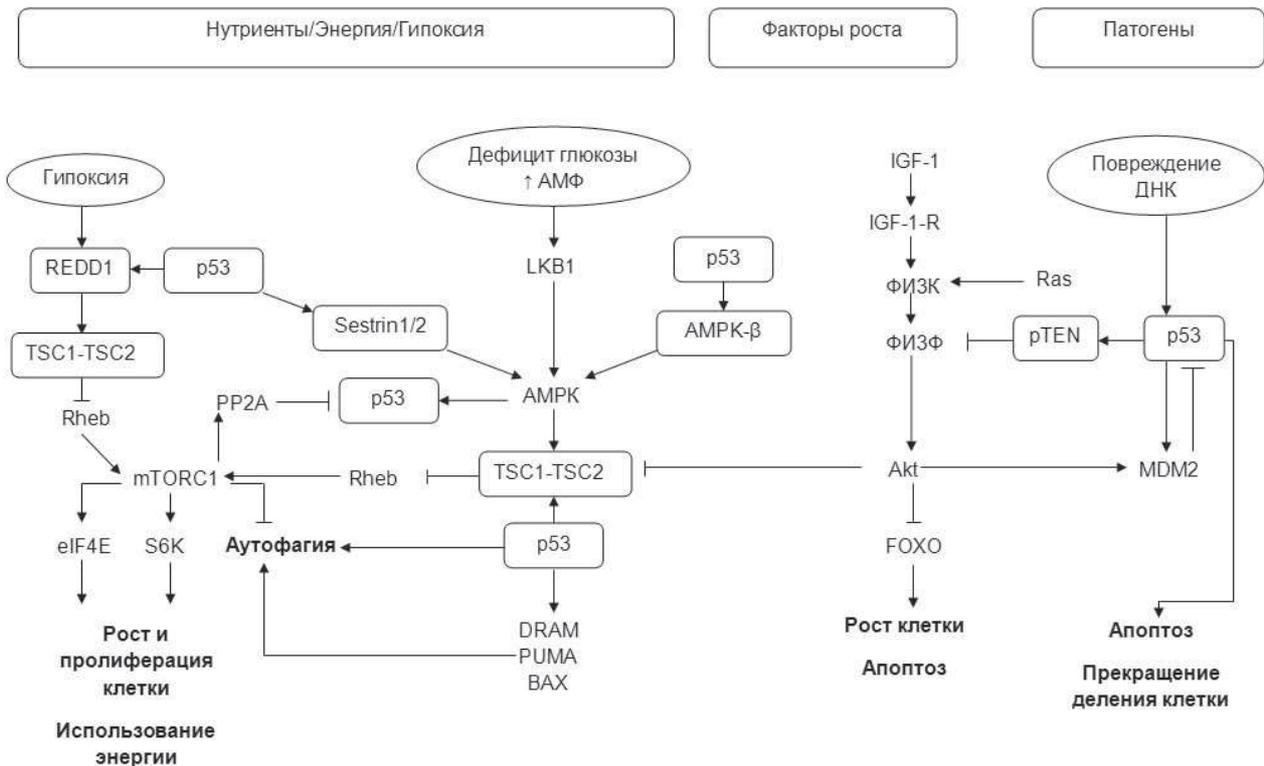


Рисунок 1 – Взаимосвязь сигнальных путей, запускаемых p53, mTOR и ИФР-1/Акт (по Feng Z. с изменениями).

P53-индуцируемый белок-онкосупрессор PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten) подавляет активность ФИЗК, действуя как фосфолипидфосфатаза, то есть превращает фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат снова в фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат. Другими словами, PTEN является негативным регулятором ФИЗК, отменяя ее киназное действие.

Akt – серин/треониновая протеинкиназа, также известная как протеинкиназа В, является одним из главных регуляторов энергетического обмена, выживания и пролиферации клеток. В общем, активация Akt может в 2-3 раза повышать содержание АТФ в клетках, в то время как «нокаут» АКТ-гена значительно снижает внутриклеточные запасы АТФ. В эти Akt-зависимые изменения уровня АТФ вовлечены процессы гликолиза и окислительного фосфорилирования. Одним из значимых следствий Akt-зависимого увеличения внутриклеточного содержания АТФ является низкая активность АМФ-активируемой киназы – негативного регулятора mTORC1 [2].

Наиболее важным метаболическим действием Akt является стимуляция процес-

са гликолиза. Это достигается посредством: 1) фосфорилирования и активации фермента фосфофруктокиназа-2 (ФФК2), катализирующего образование фруктозо-2,6-бисфосфата – наиболее мощного аллостерического активатора скорость-лимитирующего фермента гликолиза фосфофруктокиназы-1 (ФФК1) [6]; 2) стимуляции перемещения гексокиназы-2 (ГК2) к внешней мембране митохондрий, где она связывается с потенциалозависимым каналом (VDAC), что не только делает гликолиз более эффективным, но и препятствует апоптозу клеток [7]; 3) активации mTORC-1, что способствует синтезу многих белков, в том числе мембранных переносчиков глюкозы ГЛЮТ-1 [8] и фактора транскрипции HIF-1, который, в свою очередь, является активатором почти всех ферментов гликолиза [9]; 4) инактивации (через фосфорилирование) транскрипционных факторов FOXO, подавляющих активность генов, вовлеченных в гликолиз и липогенез [10].

Активация Akt влияет и на другие виды обмена веществ в клетке. Так, Akt содействует синтезу жирных кислот и холестерина, активируя цитрат-лиазу (через ее фосфорилирование) и стимулируя экспрессию генов синтазы

жирных кислот и ГМГ-КоА-редуктазы (через активацию фактора транскрипции SREBP-1) [11, 12]. Одновременно Akt тормозит окисление жирных кислот, ингибируя транскрипцию гена карнитин-пальмитоилтрансферазы-1, продукт которого участвует в переносе жирных кислот в митохондрии для их последующего окисления [13]. Akt-зависимая активация протеинкиназного комплекса mTORC1 ведет к стимуляции биосинтеза белков. При этом mTORC1 увеличивает поступление аминокислот в клетки через повышение экспрессии их мембранных переносчиков, а также индуцирует процесс трансляции посредством изменения активности компонентов «белоксинтезирующей машины», таких как eIF4E (eucaryotic initiation factor 4E) и p70-рибосомальная S6-киназа (S6K, рис. 1) [14]. Также p70-рибосомальная S6-киназа подавляет распад макромолекулярных комплексов в раковых клетках, ингибируя процесс аутофагии [15].

Таким образом, в результате гиперактивации Akt в опухолевых клетках начинают преобладать анаболические процессы, способствующие росту и пролиферации клеток.

p53 и метаболизм раковой клетки

Фактор транскрипции p53 является продуктом одноименного гена-онкосупрессора TP53, который экспрессируется во всех клетках организма. Белок p53 играет важную роль в регуляции клеточного цикла, апоптоза и стабилизации генома. Зачастую его называют «стражем генома». Мутации гена TP53 (с утратой его функции) обнаружены в 50% всех злокачественных опухолей человека. Наиболее очевидным следствием влияния p53 на клеточный метаболизм является ингибирование гликолиза. Это достигается посредством: 1) снижения экспрессии генов глюкозных переносчиков GLUT 1 и 4 [16]; 2) инактивации гликолитического фермента фосфоглицеромутазы [17] и 3) снижения уровня аллостерического активатора гликолиза, фруктозо-2,6-бисфосфата, через p53-зависимую экспрессию белка-регулятора гликолиза TIGAR (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator) [18]. Соответственно, утрата функций p53 (в результате мутации его гена), а, следовательно, и экспрессии гена TIGAR ведет к усилению гликолиза. С другой стороны, p53 может ак-

тивировать первый фермент гликолитического пути, гексокиназу-2 (ГК2), что, на первый взгляд, с учетом частой экспрессии гена этого фермента в раковых клетках противоречит функции p53 как онкосупрессора. Однако следует заметить, что повышение экспрессии гена ГК2 отмечается и при наличии некоторых мутантных форм p53 [19]. Кроме того, в нормальных клетках комбинированное активирующее влияние p53 на ГК2 и TIGAR в условиях умеренного стресса может способствовать направлению интермедиатов гликолиза в пентозофосфатный путь (ПФП), что содействует антиоксидантной защите клеток. Также p53 усиливает тканевое дыхание посредством транскрипционной активации гена SCO2, который кодирует белок, необходимый для сборки митохондриального дыхательного комплекса IV (цитохром C оксидазы) [20], а также путем сохранения массы митохондрий и числа копий митохондриальной ДНК [21]. Понятно, что утрата функций p53 неизбежно ведет к угнетению тканевого дыхания.

Активация p53 ассоциируется со стимуляцией внутриклеточных катаболических процессов, включая аутофагию. Это может быть связано как с ингибированием mTOR-протеинкиназы, так и с индукцией синтеза лизосомального белка DRAM (damage-regulated autophagy modulator) [22]. PUMA и Bax, два хорошо известных гена-мишени для p53, также способны индуцировать аутофагию [23]. С другой стороны, накопление мутантного p53 в цитозоле опухолевых клеток может ингибировать процесс аутофагии [24]. Также p53 обеспечивает катаболические процессы через усиление окисления жирных кислот [25] и регулирует глутаминолиз посредством активации экспрессии гена фермента глутаминазы-2 [26]. Важность глутаминолиза особенно возрастает тогда, когда клетки испытывают дефицит глюкозы. Показано, что глутаминаза-2 функционирует как онкосупрессор и уровень ее снижается в опухолях печени и злокачественных глиомах [26]. Пока непонятно, почему экспрессия двух изоформ глутаминазы имеет различные последствия. Возможно, это обусловлено тем, что активация глутаминолиза через глутаминазу-1 запускает использование интермедиатов цикла Кребса для анаболических путей, в то время как активация глутаминазы-2 в ответ на активацию p53 способствует

образованию АТФ и повышению антиоксидантной защиты клеток [27].

Взаимосвязь между p53 и Akt/mTOR

Баланс между ответом клетки на стресс и ее ростом и делением модулируется некоторыми регуляторными петлями обратной связи между фактором транскрипции p53 и Akt/mTOR-каскадом (рис. 1).

С одной стороны, активация p53 в ответ на стресс через увеличение синтеза белков Sestrin 1 и 2 ведет к фосфорилированию и активации АМФ-активируемой киназы (АМФК), что, в свою очередь, через комплекс TSC1/2, ингибирует mTORC1 [28]. Известно, что mTORC1 активирует фосфатазу PP2A (proteinphosphatase 2A), которая инактивирует белок p53 [29]. Следовательно, ингибирование mTORC1 будет способствовать активации p53. С другой стороны, в условиях дефицита глюкозы АМФК активирует белок p53, что ведет к остановке деления и выживанию нормальных эмбриональных фибробластов мышей [30], но вызывает p53-обусловленный апоптоз в онкоген-трансформированных эмбриональных мышечных фибробластах [31].

Белок PTEN объединяет компоненты другой петли обратной связи между p53 и ФИЗК/Akt сигнальными путями. Активация p53 индуцирует экспрессию PTEN в некоторых клетках и тканях, что в свою очередь ингибирует Akt, а, следовательно, и негативный регулятор уровня p53 – белок Mdm2. Таким образом, формируется длинная петля позитивной обратной связи p53-PTEN-Akt-Mdm2, поддерживающая уровень p53 [31].

Если, в целом, p53 угнетает действие ФИЗК/Akt/mTOR сигнального каскада через транскрипционную активацию mTOR-супрессирующих белков (бета-субъединицу АМФК, TSC2 и PTEN), то в некоторых ситуациях mTOR-путь способен позитивно регулировать активность p53. Так, в мышечных эмбриональных фибробластах с «генетической утратой» TSC1 или TSC2 (негативные регуляторы mTORC1), отмечается постоянная активация mTORC1, что обуславливает накопление p53 и активацию апоптоза в ответ на стрессовые условия, такие как дефицит глюкозы или повреждение ДНК [32].

В общем, эти сложные взаимодействия между p53 и Akt/mTOR-каскадом направлены на торможение роста и деления клеток с целью предотвращения накопления «генетических ошибок» в ответ на метаболический стресс и позволяют восстановить клеточный гомеостаз после него [33].

АМФ-активируемая киназа и метаболизм раковых клеток

Неконтролируемое деление раковых клеток неизбежно приводит к снижению доставки к ним кислорода и нутриентов, в первую очередь глюкозы. Из-за дефицита нутриентов и кислорода в клетках растущей опухоли, находящихся на расстоянии более чем 70 микрон от кровеносных сосудов, развиваются гипоксия и «метаболический стресс». Следовательно, опухолевые клетки должны перестроить свой метаболизм с целью выживания в этих условиях.

АМФ-активируемая киназа (АМФК) выполняет функцию «сенсора» клеточного энергетического баланса. АМФК-сигнальный путь связывает энергетический статус клеток с ростовыми сигналами и вызывает эффекты, противоположные таковым Akt, прежде всего, ингибируя mTORC1. АМФК активируется при гипоксии и дефиците нутриентов (особенно глюкозы), то есть в условиях снижения внутриклеточного уровня АТФ и повышении концентрации АМФ. В этой ситуации АМФК активируется (посредством фосфорилирования) печеночной киназой LKB1 (liver kinase B1). В результате ингибируются метаболические процессы, протекающие с потреблением АТФ, наблюдается сдвиг фенотипа клеток к окислительному метаболизму и ингибируется клеточный рост, что дает основание рассматривать LKB1 в качестве белка-онкосупрессора.

Мутации гена LKB1, приводящие к утрате каталитических свойств фермента LKB1, впервые были описаны при синдроме Peutz-Jegher, наследственном опухолевом заболевании, а также отмечены и при других типах раковых опухолей [34]. За онкосупрессорные функции LKB1 могут быть ответственны следующие механизмы действия АМФК [35]. Во-первых, активация АМФК вызывает остановку деления клеток, что ассоциировано со стабилизацией p53 и ингибиторов циклин-зависимых киназ - p21 и p27. Во-вторых, акти-

вазия АМФК ведет к угнетению синтеза большинства клеточных макромолекул, включая жирные кислоты, холестерин, гликоген и белки. Таким образом, ингибируется клеточный рост. Особенно значимо в этом отношении то, что АМФК ингибирует mTORC1, а значит, ингибируется трансляция HIF-1. Именно этот последний эффект обуславливает третье онкосупрессорное действие фермента – «анти-Варбург-эффект». Эффект Варбурга характерен для многих раковых клеток и заключается в переходе от окислительного метаболизма к быстрому захвату глюкозы и гликолизу с образованием лактата даже в условиях достаточного поступления кислорода к раковым клеткам. Хотя АМФК может быстро стимулировать гликолиз в некоторых клетках, в долгосрочном аспекте активация АМФК ведет к угнетению гликолиза посредством ингибирования mTORC1 и способствует окислительному метаболизму через стимуляцию биогенеза митохондрий и экспрессию генов митохондриальных окислительных ферментов. Подтверждением того, что активация АМФК ведет к развитию «анти-Варбург-эффекта», послужили исследования, показавшие, что экспрессия гена HIF-1 с последующей активацией генов гликолитических ферментов была повышена в мышечных эмбриональных фибробластах с нокаутированными генами LKB1 или АМФК [36]. Также эффект Варбурга был повышен в В-лимфоцитах с нокаутированным геном АМФК у мышей с лимфомой, индуцированной сверхэкспрессией Мус [37].

HIF-1 и метаболизм раковых клеток

Парциальное давление кислорода (pO_2) значительно снижается во многих злокачественных опухолях человека по сравнению с окружающими тканями. Так, среднее pO_2 в опухолях молочной железы составляет примерно 10 мм.рт.ст., а в ткани здоровой молочной железы – примерно 65 мм.рт.ст. [38]. Снижение доступности кислорода (особенно при pO_2 менее 14 мм.рт.ст.) способствует повышению уровня фактора 1, индуцируемого гипоксией (HIF-1). HIF-1 представляет собой гетеродимерный белковый комплекс, состоящий из субъединиц HIF-1-альфа и HIF-1-бета. Регуляция уровня HIF-1 обеспечивается протеасомной деградацией HIF-1-альфа, которая пода-

вляется в условиях гипоксии. При нормоксии кислород способствует гидроксированию двух остатков пролина пролилгидроксилазой, что содействует ассоциации HIF-1-альфа с белком von Hippel-Lindau (VHL) с последующей протеасомной деградацией этой субъединицы. В условиях гипоксии процесс гидроксирования остатков пролина подавляется, тем самым, стабилизируется альфа-1-субъединица HIF. Таким образом, HIF-1 является своеобразным сенсором уровня кислорода в клетке и управляет клеточным ответом при изменении концентрации кислорода.

HIF-1 – это транскрипционный фактор, который регулирует транскрипцию нескольких сотен генов. Эти гены кодируют белки, многие из которых играют важную патогенетическую роль в канцерогенезе, включая иммортализацию клеток, метаболизм глюкозы и энергетический обмен, васкуляризацию, инвазию и метастазирование, уклонение от иммунной атаки, резистентность к химиотерапии и лучевой терапии. Помимо гипоксии, пусковым механизмом повышения экспрессии HIF-1 могут являться генетические изменения, приводящие к активации онкогенов (Ras, Src, HER2), инактивации генов-онкосупрессоров (VHL, PTEN, p53) или мутации, приводящие к изменению функционирования внутриклеточных сигнальных путей (ФИЗК/Akt, Raf/MEK/MAPK). Кроме того, онкогенные мутации генов двух ферментов ЦТК, фумаратгидратазы и сукцинатдегидрогеназы, могут быть причиной стабилизации HIF-1 даже в условиях нормоксии. В раковых клетках HIF-1-альфа повышает экспрессию генов глюкозных переносчиков (ГЛЮТ 1 и 3), почти всех гликолитических ферментов, включая изоферменты, наиболее характерные для опухолевых клеток (гексокиназа-2, альдолаза-А, пируваткиназа-М2, лактатдегидрогеназа-А, фосфофруктокиназа-2/фруктозо-2,6-бисфосфатаза-3), а также белков и ферментов, связанных с регуляцией рН клетки, таких как монокарбоксилатный транспортер-4 (MCT-4) и мембраносвязанные карбоангидразы 9 и 12 [9]. В некоторых типах опухолевых клеток HIF-1 может повышать экспрессию гена транскетолазы, фермента неокислительной ветви ПФП, участвующего в образовании рибоз, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот [39]. Известно, что HIF-1 активно подавляет митохондриальное окисли-

тельное фосфорилирование посредством повышения экспрессии гена киназы-1 пируватдегидрогеназного ферментативного комплекса (ПДГК-1), которая фосфорилирует и, тем самым, инактивирует пируватдегидрогеназный комплекс (ПДГ), обеспечивающий превращение пирувата в ацетил-КоА и, следовательно, его использование в ЦТК [40]. В условиях гипоксии HIF-1 также повышает экспрессию гена REDD-1 (regulated in development and DNA damage response 1), продукт которого, белок REDD-1, ингибирует ферментативный комплекс mTORC1 через активацию TSC-1/2-комплекса (рис. 2) [41]. Помимо этого, экспрессия REDD-1-гена усиливается белком p53 в ответ на накопление свободно-радикальных форм кислорода [42]. Так как гипоксия часто ассоциируется с ограничением получения клетками нутриентов, вследствие недостаточного кровоснабжения, становится понятным факт стимуляции HIF-1 процесса аутофагии.

ЛДГА) и глюкозных переносчиков (ГЛЮТ-1) [43]. Кроме того, в условиях гипоксии c-Myc, наряду с HIF-1, активирует киназу-1 пируватдегидрогеназного ферментативного комплекса, что тормозит митохондриальное окисление пирувата и способствует его превращению в лактат [44]. Также c-Myc может играть важную роль в стимуляции использования глутамина раковыми клетками через повышение экспрессии генов мембранных переносчиков глутамина (SLC5A1 и SLC7A1) и фермента глутаминаза-1 [45].

Между HIF-1 и c-Myc существуют кооперативные и антагонистические функциональные взаимоотношения в контроле за энергетическим обменом. В то время как HIF-1 и c-Myc содействуют транспорту глюкозы в клетки и гликолизу, HIF-1 препятствует c-Myc-зависимому биогенезу митохондрий и связанному с этим усилению тканевого дыхания [46].

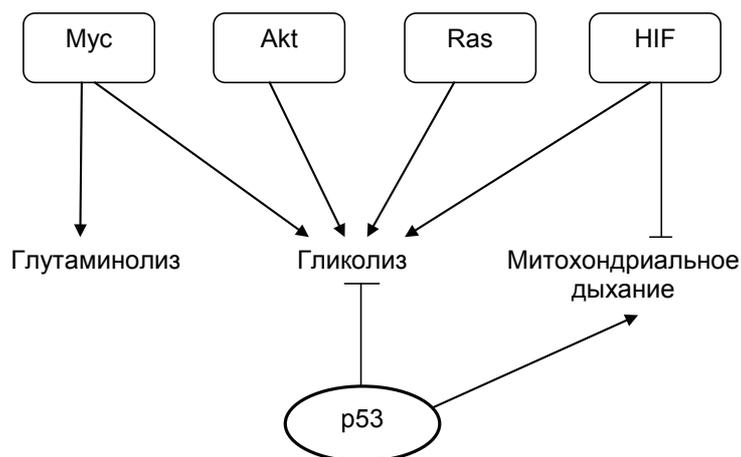


Рисунок 2 – Роль онкопротеинов и факторов транскрипции в метаболическом перепрограммировании опухолевых клеток.

c-Myc и метаболизм раковой клетки

c-Myc – транскрипционный фактор, кодируемый протоонкогеном MYC, регулирует ряд генов, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла, энергетического обмена, биогенез клеточных органелл и апоптоз. Повышение экспрессии c-Myc обнаружено примерно в 40% раковых опухолей различной локализации. Белок c-Myc является мощным индуктором гликолиза через повышение транскрипции многих генов гликолитических ферментов (ГК2, ФФК-1, енолаза-1, пируваткиназа-M2 и

Ras и метаболизм раковых клеток

Ras – семейство низкомолекулярных ГТФ-связывающих белков (ГТФ-аз), включающего H-Ras, K-Ras и N-Ras. Ras являются мембраносвязанными белками, участвующими в передаче сигнала внутрь клетки. Мутации генов этих белков обнаружены примерно в 30% злокачественных опухолей человека. Активация Ras-белков в опухолях часто является результатом точковых мутаций Ras-гена, что ведет к постоянной активации этих белков и сигнальных путей, связанных с ними. Ак-

тивный Ras через Raf/MEK/MAPK и ФИЗК/ Akt- сигнальные пути регулирует количество циклина D1 и комплекса циклин D1/ циклин-зависимая киназа 4, что ведет к усилению пролиферации клеток [47]. Также Ras повышает стабильность и транскрипционную активность HIF1- альфа посредством его MAP-киназного и Akt-киназного фосфорилирования [48]. В свою очередь, HIF1-альфа регулирует экспрессию большинства ферментов гликолиза – главного энергетического пути многих типов раковых клеток.

В H-RAS-трансформированных мышечных фибробластах отмечено повышение потребления глюкозы с образованием лактата и снижение митохондриального дыхания [49]. Выраженная стимуляция гликолиза обусловлена повышением уровня плацентарной изоформы ФФК-2. Анализ метаболических превращений глюкозы и глутамин, меченых радиоизотопами, совместно с транскрипционным профилированием K-Ras-трансформированных мышечных фибробластов и некоторых линий раковых клеток человека показал, что большая часть потребляемой этими клетками глюкозы превращается в лактат, а окисление пирувата в ацетил-КоА снижается, что имеет результатом заметное угнетение скорости реакций ЦТК. Также наблюдается существенное снижение активности первого митохондриального дыхательного комплекса. Одновременно предпочтительным источником углерода и азота для биосинтеза аминокислот, нуклеотидов и глутатиона становится глутамин [50].

Заключение

Метаболические изменения в опухолевых клетках часто являются результатом мутаций, активирующих онкогены или инактивирующих гены-онкосупрессоры. Активация протеинкиназы Akt, G-белков семейства Ras, транскрипционных факторов HIF-1 и с-Мус или инактивация транскрипционного фактора p53 формируют своеобразную «пентаду», ответственную за развитие гликолитического фенотипа в раковых клетках (рис. 2). На характер функциональной активности этой пентады влияют многочисленные внутриклеточные сигнальные пути, запускаемые действием на опухолевые клетки гипоксии, из-

бытком или дефицитом питательных веществ, действием цитокинов и факторов роста. Напротив, активация АМФК может стимулировать окислительный метаболизм в опухолевых клетках с последующим подавлением их роста и деления. Между онкогенами, онкосупрессорами, факторами транскрипции и сигнальными каскадами опухолевых клеток существуют кооперативные и антагонистические взаимоотношения. Изучение путей, которые регулируют метаболизм раковых клеток, неизбежно будет способствовать пониманию механизмов развития и прогрессии раковой опухоли и намечает новые пути в терапии злокачественных опухолей.

Литература

1. Куликов, В. А. Метаболическое перепрограммирование раковых клеток / В. А. Куликов, Л. Е. Беляева // Вестн. ВГМУ. – 2013. – Том 12, № 2. – С. 6-18.
2. Robey, R. B. Is Akt the “Warburg kinase”?-Akt-energy metabolism interactions and oncogenesis / R. B. Robey, N. S. Hay // *Semin. Cancer Biol.* – 2009 Feb. – Vol. 19, N 1. – P. 25-31.
3. Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery / S. R. Datta [et al.] // *Cell.* – 1997 Oct. – Vol. 91, N 2. – P. 231-241.
4. HER-2/neu induces p53 ubiquitination via Akt-mediated MDM2 phosphorylation / B. P Zhou [et al.] // *Nat. Cell Biol.* – 2001 Nov. – Vol. 3, N 11. – P. 973-982.
5. Rheb GTPase is a direct target of TSC2 GAP activity and regulates mTOR signaling / K. Inoki [et al.] // *Genes Dev.* – 2003 Aug. – Vol. 17, N 15. – P. 1829-1834.
6. Akt stimulates aerobic glycolysis in cancer cells / R. L. Elstrom [et al.] // *Cancer Res.* – 2004 Jun. – N 64. – P. 3892-3899.
7. Robey, R. B. Mitochondrial hexokinases, novel mediators of the antiapoptotic effects of growth factors and Akt / R. B. Robey, N. Hay // *Oncogene.* – 2006. – Vol. 25, N 4. – P. 4683-4696.
8. Edinger, A. L. Akt maintains cell size and survival by increasing mTOR-dependent nutrient uptake / A. L. Edinger, C. B. Thompson // *Mol. Biol. Cell.* – 2002 Jul. – Vol. 13, N 7. – P. 2276-2288.
9. Semenza, G. L. HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism / G. L. Semenza // *Curr. Opin. Genet. Develop.* – 2010. – Vol. 20, N 1. – P. 51-56.
10. FoxO1 regulates multiple metabolic pathways in the liver: effects on gluconeogenic, glycolytic, and

- lipogenic gene expression / W. Zhang [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006 Apr. – Vol. 281, N 15. – P. 10105-10117.
11. ATP citrate lyase is an important component of cell growth and transformation / D. E. Bauer [et al.] // *Oncogene.* – 2005 Sep. – Vol. 24, N 41. – P. 6314-6322.
 12. PKB/Akt induces transcription of enzymes involved in cholesterol and fatty acid biosynthesis via activation of SREBP / T. Porstmann [et al.] // *Oncogene.* – 2005 Sep. – Vol. 24, N 43. – P. 6465-6481.
 13. Kroemer, G. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel / G. Kroemer, J. Pouyssegur // *Cancer Cell.* – 2008 Jun. – Vol. 13, N 6. – P. 472-482.
 14. mTOR and S6K1 mediate assembly of the translation preinitiation complex through dynamic protein interchange and ordered phosphorylation events / M. K. Holz [et al.] // *Cell.* – 2005 Nov. – Vol. 123, N 4. – P. 569-580.
 15. Meijer, A. J. Autophagy research: lessons from metabolism / A. J. Meijer // *Autophagy.* – 2009 Jan. – Vol. 5, N 1. – P. 3-5.
 16. Schwartzberg-Bar-Yoseph, F. The tumor suppressor p53 down-regulates glucose transporters GLUT1 and GLUT4 gene expression / F. Schwartzberg-Bar-Yoseph, M. Armoni, E. Karnieli // *Cancer Res.* – 2004 Apr. – Vol. 64, N 7. – P. 2627-2633.
 17. Glycolytic enzymes can modulate cellular lifespan / H. Kondoh [et al.] // *Cancer Res.* – 2005 Jan. – Vol. 65, N 1. – P. 177-185.
 18. Green, D. R. p53 and metabolism: inside the TIGAR / D. R. Green, J. E. Chipuk // *Cell.* – 2006 Jul. – Vol. 126, N 1. – P. 30-32.
 19. Mathupala, S. P. Glucose catabolism in cancer cells: The type II hexokinase promoter contains functionally active response elements for the tumor suppressor p53 / S. P. Mathupala, C. Heese, P. L. Pedersen // *J. Biol. Chem.* – 1997 Sep. – Vol. 272, N 36. – P. 22776-22780.
 20. p53 regulates mitochondrial respiration / S. Matoba [et al.] // *Science.* – 2006 Jun. – Vol. 312, N 5780. – P. 1650-1653.
 21. Kulawiec, M. p53 regulates mtDNA copy number and mitochekpoint pathway / M. Kulawiec, V. Ayyasamy, K. K. Singh // *J. Carcinog.* – 2009. – Vol. 8. – P. 8.
 22. Crighton, D. DRAM links autophagy to p53 and programmed cell death / D. Crighton, S. Wilkinson, K. M. Ryan // *Autophagy.* – 2007 Jan-Feb. – Vol. 3, N 1. – P. 72-74.
 23. Feng, Z. The regulation of energy metabolism and the IGF-1/mTOR pathways by the p53 protein / Z. Feng, A. J. Levine // *Trends Cell Biol.* – 2010 Jul. – Vol. 20, N 7. – P. 427-434.
 24. Mutant p53 protein localized in the cytoplasm inhibits autophagy / E. Morselli [et al.] // *Cell Cycle.* – 2008 Oct. – Vol. 7, N 19. – P. 3056-3061.
 25. Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth / M. Buzzai [et al.] // *Cancer Res.* – 2007 Jul. – Vol. 67, N 14. – P. 6745-6752.
 26. Phosphate-activated glutaminase (GLS2), a p53-inducible regulator of glutamine metabolism and reactive oxygen species / S. Suzuki [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2010 Apr. – Vol. 107, N 16. – P. 7461-7466.
 27. Vousden, K. H. Alternative fuel—another role for p53 in the regulation of metabolism / K. H. Vousden // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2010 Apr. – Vol. 107, N 16. – P. 7117-7118.
 28. Budanov, A. V. p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling / A. V. Budanov, M. Karin // *Cell.* – 2008 Aug. – Vol. 134, N 3. – P. 451-460.
 29. The PP2A-associated protein alpha4 is an essential inhibitor of apoptosis / M. Kong [et al.] // *Science.* – 2004 Oct. – Vol. 306, N 5696. – P. 695-698.
 30. AMP-activated protein kinase induces a p53-dependent metabolic checkpoint / R. G. Jones [et al.] // *Mol. Cell.* – 2005 Apr. – Vol. 18, N 3. – P. 283-293.
 31. The regulation of AMPK beta1, TSC2, and PTEN expression by p53: stress, cell and tissue specificity, and the role of these gene products in modulating the IGF-1-AKT-mTOR pathways / Z. Feng [et al.] // *Cancer Res.* – 2007 Apr. – Vol. 67, N 7. – P. 3043-3053.
 32. Constitutive mTOR activation in TSC mutants sensitizes cells to energy starvation and genomic damage via p53 / C. H. Lee [et al.] // *EMBO J.* – 2007 Nov. – Vol. 26, N 23. – P. 4812-4823.
 33. Feng, Z. The regulation of energy metabolism and the IGF-1/mTOR pathways by the p53 protein / Z. Feng, A. J. Levine // *Trends Cell Biol.* – 2010 Jul. – Vol. 20, N 7. – P. 427-434.
 34. Hezel, A. F. LKB1: linking cell structure and tumor suppression / A. F. Hezel, N. Bardeesy // *Oncogene.* – 2008 Nov. – Vol. 27, N 55. – P. 6908-6919.
 35. Hardie, D. G. LKB1 and AMPK and the cancer-metabolism link – ten years after / D. G. Hardie, D. R. Alessi // *BMC Biology.* – 2013. – Vol. 11. – P. 36.
 36. mTOR and HIF-1alpha-mediated tumor metabolism in an LKB1 mouse model of Peutz-Jeghers syndrome / D. B. Shackelford [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009 Jul. – Vol. 106, N 27. – P. 11137-11142.
 37. AMPK is a negative regulator of the Warburg

- effect and suppresses tumor growth in vivo / B. Faubert [et al.] // *Cell Metab.* – 2012 Jan. – Vol. 17, N 1. – P. 113-124.
38. Vaupel, P. Tumor hypoxia and malignant progression / P. Vaupel, A. Mayer, M. Höckel // *Methods Enzymol.* – 2004. – Vol. 381. – P. 335-354.
 39. Imatinib resistance associated with BCR-ABL upregulation is dependent on HIF-1 α -induced metabolic reprogramming / F. Zhao [et al.] // *Oncogene.* – 2010 May. – Vol. 29, N 20. – P. 2962-2972.
 40. The interplay between MYC and HIF in cancer / C. V. Dang [et al.] // *Nat. Rev. Cancer.* – 2008 Jan. – Vol. 8, N 1. – P. 51-56.
 41. Regulation of mTOR function in response to hypoxia by REDD1 and the TSC1/TSC2 tumor suppressor complex / J. Brugarolas [et al.] // *Genes & Dev.* – 2004 Dec. – Vol. 18, N 23. – P. 2893-2904.
 42. REDD1, a developmentally regulated transcriptional target of p63 and p53, links p63 to regulation of reactive oxygen species / L. W. Ellisen [et al.] // *Mol. Cell.* – 2002 Nov. – Vol. 10, N 5. – P. 995-1005.
 43. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis / K. Bensaad [et al.] // *Cell.* – 2006 Jul. – Vol. 126, N 1. – P. 107-120.
 44. Hypoxia-inducible factor 1 and dysregulated c-Myc cooperatively induce vascular endothelial growth factor and metabolic switches hexokinase 2 and pyruvate dehydrogenase kinase 1 / J. W. Kim [et al.] // *Mol. Cell Biol.* – 2007 Nov. – Vol. 27, N 21. – P. 7381-7393.
 45. c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism / P. Gao [et al.] // *Nature.* – 2009 Apr. – Vol. 458, N 7239. – P. 762-765.
 46. HIF-1 inhibits mitochondrial biogenesis and cellular respiration in VHL-deficient renal cell carcinoma by repression of C-MYC activity / H. Zhang [et al.] // *Cancer Cell.* – 2007 May. – Vol. 11, N 5. – P. 407-420.
 47. Sherr, C. J. D1 in G2 / C. J. Sherr // *Cell Cycle.* – 2002 Jan. – Vol. 1, N 1. – P. 36-38.
 48. MAPK and Akt act cooperatively but independently on hypoxia inducible factor-1 α in rasV12 upregulation of VEGF / A. Sodhi [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2001 Sep. – Vol. 287, N 1. – P. 292-300.
 49. Impairment of mitochondrial respiration in mouse fibroblasts by oncogenic H-RAS (Q61L) / D. Yang [et al.] // *Cancer Biol. Ther.* – 2010 Jan. – Vol. 9, N 2. – P. 122-133.
 50. Oncogenic K-Ras decouples glucose and glutamine metabolism to support cancer cell growth / D. Gaglio [et al.] // *Mol. Syst. Biol.* – 2011 Aug. – Vol. 7. – P. 523.

Поступила 10.01.2014 г.

Принята в печать 05.12.2014 г.

Сведения об авторах:

Куликов В.А. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей и клинической биохимии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Беляева Л.Е. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра общей и клинической биохимии. Тел. раб.: +375 (212) 37-24-52, e-mail: slakulikov@yandex.ru – Куликов Вячеслав Анатольевич.