



МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ РЕПРОГРАММИРОВАНИЕ В РАКОВЫХ КЛЕТКАХ (ЭФФЕКТ ВАРБУРГА).

Научный руководитель: профессор кафедры «Фармацевтика и химия»,

DSc

Пулатова Л.Т.

Тулкинов Х.Х.

Абдуллаев О.Б.

Alfraganus University г. Ташкент, Узбекистан.

Abstract: Cancer is characterized by uncontrolled cell growth and proliferation, which requires fundamental changes in cellular metabolism to meet increased bioenergetic and biosynthetic needs. One of the most studied metabolic adaptations is the Warburg effect, which describes the paradoxical tendency of cancer cells to glycolysis to form lactate even in the presence of sufficient oxygen. Historically considered a consequence of mitochondrial damage, this phenomenon is now recognized as active and targeted reprogramming, guided by oncogenic signals. This review examines the molecular mechanisms underlying the Warburg effect, its role in maintaining the malignant phenotype, and potential therapeutic strategies targeting cancer cell metabolism.

Keywords: Warburg effect, cancer metabolism, glycolysis, metabolic reprogramming, PI3K/AKT/mTOR, HIF-1, cancer therapy.

Аннотация: Рак характеризуется неконтролируемым ростом и пролиферацией клеток, что требует фундаментальных изменений в клеточном метаболизме для удовлетворения повышенных биоэнергетических и биосинтетических потребностей. Одной из наиболее изученных метаболических адаптаций является эффект Варбурга, описывающий парадоксальную склонность раковых клеток к гликолизу с



образованием лактата даже в присутствии достаточного количества кислорода. Исторически считавшийся следствием повреждения митохондрий, этот феномен сегодня признан активным и целенаправленным репрограммированием, управляемым онкогенными сигналами. Данный обзор рассматривает молекулярные механизмы, лежащие в основе эффекта Варбурга, его роль в поддержании злокачественного фенотипа и потенциальные терапевтические стратегии, направленные на метаболизм раковых клеток.

Ключевые слова: эффект Варбурга, метаболизм рака, гликолиз, метаболическое репрограммирование, PI3K/AKT/mTOR, HIF-1, терапия рака.

Введение:

«Признаков рака»: В своей основополагающей работе Ханахан и Вайнберг описали рак не как единое заболевание, а как процесс приобретения клеткой набора специфических способностей [2]. Изначально их было шесть, но позже концепция была дополнена. Включение «дерегуляции клеточной энергетики» в этот список в 2011 году стало признанием того, что метаболические изменения — это не просто побочный эффект неконтролируемого роста, а фундаментальная, целенаправленно приобретаемая характеристика, стоящая в одном ряду с уклонением от апоптоза или способностью к метастазированию. Это изменение парадигмы заставило исследователей рассматривать метаболизм как активного участника, а не пассивного наблюдателя в онкогенезе.

Историческая перспектива и парадокс Варбурга: Наблюдения Отто Варбурга в 1920-х годах были революционными. Он обнаружил, что срезы опухолей, помещенные в среду, богатую глюкозой и кислородом, поглощали



глюкозу и выделяли лактат с поразительной скоростью [3]. В нормальных условиях клетки используют гликолиз (бескислородный путь) только при отсутствии кислорода. В присутствии кислорода они переключаются на гораздо более эффективное окислительное фосфорилирование (ОФ) в митохондриях, которое генерирует ~36 молекул АТФ из одной молекулы глюкозы по сравнению с всего лишь двумя молекулами АТФ при гликолизе. Гипотеза Варбурга о «повреждении дыхания» как первопричине рака была логичной для своего времени. Однако десятилетия спустя было убедительно показано, что в большинстве раковых клеток митохондрии не только не повреждены, но и полностью функциональны и активно участвуют в биосинтезе [4]. Это и породило главный парадокс: зачем клетке, обладающей доступом к кислороду и исправными митохондриями, выбирать энергетически «невыгодный» путь? Ответ, как стало ясно позже, кроется не в производстве АТФ, а в обеспечении анаболизма.

Постановка цели обзора: Данная работа ставит целью не просто описать эффект Варбурга, а проанализировать его как сложную, многоуровневую адаптивную систему. Мы рассмотрим, как сигнальные каскады, запускаемые онкогенами, целенаправленно перестраивают метаболические пути. Мы проанализируем, как этот сдвиг обеспечивает раковую клетку не столько «топливом» (АТФ), сколько «кирпичиками» (нуклеотидами, липидами, аминокислотами) для строительства новых клеток. Наконец, мы обсудим, почему эта уникальная метаболическая зависимость рака делает его привлекательной, хотя и сложной, мишенью для терапии.

Молекулярные основы: Пошаговая перестройка гликолиза

Повышенное поглощение глюкозы (GLUT1/3): Этот процесс регулируется двумя основными механизмами. Во-первых, сигнальный путь



PI3K/АКТ, постоянно активный во многих опухолях, фосфорилирует различные белки, что способствует транслокации внутриклеточных везикул, содержащих GLUT1, на поверхность клетки, увеличивая количество «ворот» для глюкозы. Во-вторых, транскрипционный фактор **HIF-1** напрямую связывается с участком промотора гена SLC2A1 (кодирующего GLUT1), запуская его активную транскрипцию. Этот механизм лежит в основе ПЭТ-диагностики: аналог глюкозы, **18F-фтордезоксиглюкоза (ФДГ)**, активно захватывается GLUT-транспортерами и фосфорилируется гексокиназой, но не может быть далее метаболизирован. Она «застревает» в клетке, позволяя визуализировать опухоли как «горячие точки» метаболической активности [7].

Изменение активности ключевых ферментов:

Гексокиназа 2 (HK2): В отличие от других изоформ, HK2 обладает уникальной способностью связываться с белком VDAC (voltage-dependent anion channel) на внешней мембране митохондрий. Это дает HK2 два преимущества: 1) прямой доступ к пулу АТФ, производимому митохондриями, для эффективного фосфорилирования глюкозы; 2) блокирование VDAC, что препятствует высвобождению цитохрома C и других проапоптотических факторов из митохондрий. Таким образом, HK2 не только запускает гликолиз, но и активно защищает раковую клетку от гибели [8].

Пируваткиназа (PKM2): Это, возможно, самый элегантный механизм репрограммирования. PKM1, экспрессирующаяся в здоровых тканях, всегда находится в высокоактивной тетрамерной форме и быстро превращает фосфоенолпируват в пируват. PKM2 же может существовать как в виде активного тетрамера, так и в виде **низкоактивного димера**. В раковых клетках, где активны многие тирозинкиназы, PKM2 фосфорилируется, что



способствует ее димеризации. Низкая активность PKM2 создает «бутылочное горлышко» в конце гликолиза. В результате все промежуточные продукты гликолиза, находящиеся «выше» по течению (глюкозо-6-фосфат, фруктозо-6-фосфат и т.д.), накапливаются и перенаправляются в альтернативные ветви: **пентозофосфатный путь** (для синтеза рибозы для нуклеотидов и NADPH для антиоксидантной защиты) и **путь синтеза серина** (который дает аминокислоты и строительные блоки для сфинголипидов) [9].

Лактатдегидрогеназа А (LDHA): Для поддержания высокого потока гликолиза необходима постоянная регенерация кофермента НАД⁺, который расходуется на стадии глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH). LDHA решает эту задачу, быстро восстанавливая пируват в лактат и одновременно окисляя НАДН до НАД⁺. Лактат затем активно выкачивается из клетки с помощью **монокарбоксилатных транспортеров (MCT1 и MCT4)**. Это предотвращает закисление цитоплазмы и поддерживает градиент для непрерывной работы гликолиза [10].

Регуляторные пути: Дирижеры метаболического оркестра

Путь PI3K/AKT/mTOR: Этот путь является главным координатором между сигналами к росту (например, от факторов роста) и метаболической машиной. Активация AKT приводит к фосфорилированию и активации ферментов гликолиза. Далее по каскаду AKT активирует комплекс **mTORC1**, который является центральным сенсором питательных веществ и энергии в клетке. mTORC1 запускает глобальную программу анаболизма: стимулирует трансляцию белков и синтез липидов, необходимых для построения дочерних клеток [11].



Фактор HIF-1: HIF-1 α является главным «датчиком» гипоксии. В нормальных клетках при достаточном количестве кислорода он немедленно разрушается. В опухолях он стабилизируется не только из-за физической нехватки кислорода в центре опухоли, но и из-за так называемой **псевдогипоксии**: сигналы от PI3K/AKT или избыток активных форм кислорода (АФК) могут ингибировать ферменты, разрушающие HIF-1 α , даже при нормоксии. Стабильный HIF-1 — это мастер-регулятор, который включает гены GLUT1, HK2, LDHA и, что очень важно, ген **PDK1 (Pyruvate Dehydrogenase Kinase 1)**. PDK1 фосфорилирует и ингибирует комплекс пируватдегидрогеназы (PDH), который является «воротами» в митохондрии. Таким образом, HIF-1 одновременно усиливает гликолиз и блокирует поступление его продукта (пирувата) в цикл Кребса, принудительно закрепляя эффект Варбурга [12].

Баланс p53 и c-Мус: Эти два фактора действуют как антагонисты. **p53** в норме является «стражем генома» и метаболического гомеостаза. Он подавляет гликолиз и стимулирует ОФ. Его инактивация (мутация в >50% опухолей) снимает эти ограничения. **c-Мус**, напротив, является мощнейшим онкогенным транскрипционным фактором, который напрямую активирует экспрессию генов, кодирующих практически все компоненты гликолиза и метаболизма глутамина, заставляя клетку работать в режиме максимального роста [6].

Функциональные преимущества и роль микроокружения

Помимо биосинтеза и окислительно-восстановительного баланса, эффект Варбурга активно формирует среду вокруг опухоли. Экспорт огромного количества лактата приводит к **внеклеточному ацидозу** (закислению). Эта кислая среда крайне неблагоприятна для нормальных клеток, но выгодна для рака:



Иммуносупрессия: Ацидоз парализует цитотоксическую активность Т-лимфоцитов и НК-клеток — главных борцов с опухолями [15]. Лактат сам по себе может быть поглощен иммунными клетками и нарушить их метаболизм.

Инвазия и метастазирование: Кислая среда активирует внеклеточные протеазы (например, катепсины), которые разрушают межклеточный матрикс, позволяя раковым клеткам проникать в окружающие ткани и кровеносные сосуды.

Стимуляция ангиогенеза: Лактат и гипоксия стимулируют эндотелиальные клетки к формированию новых сосудов, которые будут питать растущую опухоль [13].

Обсуждение:

Новый взгляд на эффективность: Аналогия с производством может прояснить логику эффекта Варбурга. Представьте себе фабрику, которой нужно быстро построить свою точную копию. Она может использовать сложный, медленный, но очень эффективный конвейер, который из 1 тонны сырья производит 36 готовых изделий (аналог ОФ). Или она может запустить 18 параллельных, простых и очень быстрых конвейеров, каждый из которых из 1 тонны сырья производит всего 2 изделия, но при этом создает массу полезных побочных продуктов и деталей (аналог гликолиза). Для задачи быстрого удвоения второй вариант оказывается предпочтительнее, так как скорость производства «строительных блоков» важнее энергетической эффективности.

Терапевтические стратегии: от теории к клинике: Понимание метаболических зависимостей рака привело к разработке целого класса препаратов — "метаболических ингибиторов":

**Ингибиторы HK2 (например, 2-дезоксиглюкоза, 3-бромпируват):**

Идея в том, чтобы дать клетке «фальшивую» глюкозу, которая заблокирует первую стадию гликолиза. Проблема: гликолиз важен и для здоровых быстро делящихся клеток (иммунные клетки, клетки кишечника), что приводит к системной токсичности. Кроме того, их противоопухолевая активность как монотерапии оказалась недостаточной [14].

Модуляторы PKM2 (например, TEP-46, DASA-58): Это более изящный подход. Эти малые молекулы не блокируют фермент, а, наоборот, принудительно «сшивают» его в высокоактивную тетрамерную форму. Это устраняет «бутылочное горлышко», восстанавливает нормальный гликолиз до пирувата и лишает клетку накопленных интермедиатов для биосинтеза. Этот подход показывает многообещающие результаты в доклинических моделях [9].

Ингибиторы LDHA и MCT (например, CPI-613, AZD3965): Цель — заблокировать утилизацию пирувата в лактат и экспорт лактата. Это должно вызвать два эффекта: 1) накопление пирувата заставит его войти в митохондрии, что может запустить апоптоз; 2) прекращение экспорта лактата приведет к нормализации pH микроокружения, что может «разбудить» противоопухолевый иммунитет и повысить эффективность иммунотерапии (например, ингибиторов контрольных точек) [10, 15].

Главные вызовы: гетерогенность и пластичность: Главная преграда на пути метаболической терапии — невероятная способность раковых клеток к адаптации. Если заблокировать гликолиз, многие опухоли могут переключиться на альтернативные источники энергии, такие как **глутамин (глутаминализ)** или **жирные кислоты (бета-окисление)**. Более того, внутри одной опухоли могут сосуществовать разные субпопуляции клеток с разными метаболическими профилями. Клетки на периферии опухоли,



имеющие доступ к сосудам, могут использовать гликолиз, а клетки в гипоксическом ядре — другие пути. Это диктует необходимость разработки **комбинированных терапевтических подходов** (например, одновременное ингибирование гликолиза и глутаминолиза) и персонализированной медицины, где выбор метаболического ингибитора будет основан на метаболическом профиле конкретной опухоли пациента.

Заключение:

Эффект Варбурга представляет собой фундаментальное метаболическое репрограммирование, которое обеспечивает раковым клеткам селективное преимущество для роста и выживания. Он управляется сложной сетью онкогенных сигналов и обеспечивает не только энергию, но и строительные блоки для пролиферации, а также формирует иммуносупрессивное микроокружение. Глубокое понимание этих механизмов продолжает открывать новые уязвимости раковых клеток, делая метаболизм одной из самых многообещающих мишеней для разработки противоопухолевых препаратов нового поколения.

Список литературы:

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.
2. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000;100(1):57-70.
3. Warburg O. On the origin of cancer cells. Science. 1956;123(3191):309-314.



4. Vaupel P, Schmidberger H, Mayer A. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer development. *Int J Radiat Biol.* 2019;95(7):912-919.
5. Liberti MV, Locasale JW. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends Biochem Sci.* 2016;41(3):211-218.
6. DeBerardinis RJ, Chandel NS. Fundamentals of cancer metabolism. *Sci Adv.* 2016;2(5):e1600200.
7. Ancey PB, Contat C, Meylan E. Glucose transporters in cancer - from tumor progression to therapeutic targeting. *Trends Cancer.* 2018;4(11):764-777.
8. Pastorino JG, Hoek JB, Shulga N. Activation of Keap1 by mitochondrial reactive oxygen species exposes a Mitochondrial Antiapoptotic and Pro-Warburg Role for Hexokinase II. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(49):20757-62.
9. Dayton TL, Gocheva V, Miller KM, Israelsen WJ, Bhutkar A, Clish CB, et al. The catalytic functions of pyruvate kinase M2 promote cancer growth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(3):E301-10.
10. Fantin VR, St-Pierre J, Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial respiration, and tumor growth. *Cancer Cell.* 2006;9(6):425-434.