

РОЛЬ ВНЕ- И ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ЗНАЧЕНИЯ pH В РЕГУЛЯЦИИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

© 2021 г. В. А. Кобляков*

Научно-исследовательский медицинский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, 115478 Россия

*E-mail: kobliakov@rambler.ru

Поступила в редакцию 02.08.2021 г.

После доработки 10.08.2021 г.

Принята к публикации 10.08.2021 г.

В обзоре приводятся и обсуждаются данные о роли изменения pH вне- и внутри клетки, вызванного аэробным гликолизом в опухолевой ткани. По сравнению с нормальной тканью в опухоли происходит подкисление межклеточного пространства и увеличение pH внутри клеток опухоли. Основным фактором регуляции гликолиза является транскрипционный фактор HIF α . Изменения величины pH связано с тем, что конечным продуктом превращения глюкозы становится не пируват, а лактат. Лактат транспортируется через клеточную мембрану и подкисляет межклеточное пространство. Кроме того, фактор HIF α вызывает транскрипцию ряда протонных помп и матриксных протеиназ, которые активируются в кислой среде межклеточного пространства. Происходит разрушение межклеточного матрикса, что дает клеткам опухоли возможность инвазии. Подкисление межклеточного пространства благодаря функционированию протонных помп вызывает увеличение pH внутри клеток. Повышение внутриклеточного pH стимулирует ускоренное прохождение клетками фазы G₂ клеточного цикла. Обсуждаются молекулярные механизмы этого процесса. Делается заключение, что основные факторы опухолевого процесса – инвазия, ускоренная пролиферация, нестабильность генома – обусловлены аэробным гликолизом (эффектом Варбурга).

Ключевые слова: гликолиз, HIF α , инвазия, злокачественный рост, протеиназы, пролиферация

DOI: 10.31857/S0041377121060079

В настоящее время большое количество публикаций связано с понятием “перепрограммирование опухолевых клеток”. Под этим термином понимается существование в опухолевых клетках отличной от нормальных клеток системы регуляции функционирования клеточных процессов. Исторически сложилось так, что первым описанным различием в функционировании нормальных и опухолевых клеток стало показанное Варбургом наличие гликолиза в опухолевых клетках при нормальном уровне кислорода (Warburg et al., 1924; Lu et al., 2002). Варбург считал, что переход на гликолиз обусловлен поломками в опухолевых клетках функционирования митохондрий, что влечет за собой и другие изменения функций клеток, ведущих в конечном итоге к развитию опухоли. Согласно современным представлениям, переход на аэробный гликолиз опухолевых клеток, как правило, не связан с нарушением митохондриальных функций, а основным фактором развития опухоли являются неконтролируемое функционирование онкогенов и (или) нарушения в структуре генов-супрессоров.

В нормальных клетках переход на гликолиз происходит в условиях гипоксии. Различие превращения глюкозы при нормоксии и гипоксии связано с тем, что при нормоксии основным конечным продуктом превращения глюкозы является пируват (рис. 1), транспортируемый в митохондрии пируват-

дегидрогеназным комплексом и под воздействием пируватдегидрогеназы превращаемый в ацетилкоэнзим А. Ацетилкоэнзим А является важным элементом цикла Кребса. При гипоксии экспрессируется, во-первых, фермент пируватдегидрогеназы киназа, которая фосфорилирует пируватдегидрогеназу, инактивируя ее (Kim et al., 2006), а во-вторых, лактатдегидрогеназа А, которая превращает пируват в лактат (рис. 1).

Механизм перехода клеток при гипоксии на гликолиз хорошо изучен. Показано, что основным элементом этого события является функционирование транскрипционного фактора HIF α . При нормоксии этот белок окисляется по остаткам пролина в положении 402 и 405 ферментом пролилоксидазой (Benizri et al., 2003; Cash et al., 2007). Окисленный HIF α взаимодействует с убиквитинлигазой VHL и направляется в протеосомы, где разрушается (см. обзоры: Lee et al., 2007; Кобляков, 2010). При гипоксии в комплексе 3 дыхательной цепи митохондрий образуются активные формы кислорода в форме супероксидного аниона и пероксида водорода (Chandel et al., 2000; Lee et al., 2016). Активированные формы кислорода выходят из митохондрий, взаимодействуют с сульфгидрильными группами пролилоксидазы, блокируя активность фермента. В результате происходит накопление белка HIF α , который взаимодействует с другим компонентом транскрипционного комплекса – белком HIF β (другое название ARNT), уровень