

УДК 61

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ПУТЕЙ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

*Мухитов А.А., студент 2 курса факультета ветеринарной  
медицины и биотехнологии  
Научный руководитель – Маллямова Э.Н., кандидат  
педагогических наук, доцент  
ФГБОУ ВО Ульяновский ГАУ*

**Ключевые слова:** *Онкология, питательные вещества, аминокислоты, раковые клетки, in vivo.*

*Работа посвящена анализу использования альтернативных путей для получения питательных веществ.*

Несмотря на довольно высокую активность, с которой раковые клетки поглощают глюкозу и аминокислоты, раковые клетки *in vivo* часто сталкиваются с условиями нехватки питательных веществ в результате повышенного уровня потребления питательных веществ и неадекватности сосудистого снабжения опухоли. Чтобы справиться с истощением запасов нормальных анаболических предшественников, некоторые виды рака приобретают мутации, которые активируют клеточную способность использовать альтернативные способы получения необходимых питательных веществ. Например, поглощение плазмы и межклеточной жидкости тканей богатым растворимым белком, однако внеклеточный белок обычно не используется в качестве источника аминокислот. Примечательно, что экспрессия мутантных аллелей Ras или c-Src обеспечивает клетки механизмом, который позволяет им восстанавливать свободные аминокислоты посредством лизосомальной деградации внеклеточных белков. В отличие от поглощения низкомолекулярных питательных веществ, которые поступают в клетку через выделенные транспортеры, захват внеклеточных макромолекул происходит посредством макропиноцитоза, процесса при котором объемная внеклеточная жидкость попадает в гигантские везикулы. Макропиноцитоз стимулируется перестройкой актинового цитоскелета, опосредованного Ras и c-Src. Заполненные жидкостью макропиносомы попадают внутрь клетки, где они сливаются с лизосомами, а поглощенные белки подвергаются протеолитической деградации, высвобождая свободные аминокислоты. Было показано, что добавление альбумина даже

восстанавливает пролиферацию линии рака поджелудочной железы мышей управляемой KRASG12D в культуральной среде, которая была лишена всех свободных аминокислот. В отличие от эффекта KRASG12D, сигнализация PI3K/Akt не способствует клеточному использованию внеклеточного белка, несмотря на способность этого пути стимулировать поглощение низкомолекулярных питательных веществ.

Примечательно, что ингибиторы mTORC1 значительно увеличивают способность клеток восстанавливать аминокислоты из захваченного внеклеточного белка и усиливают их рост в отсутствие незаменимых аминокислот. Таким образом, использование внеклеточного белка в качестве питательных веществ подавляется mTORC1 в условиях аминокислотного дефицита и использует только в качестве аварийного источника в условиях, когда свободных аминокислот недостаточно. Пространственное различие в эффекте лечения рапамицином на модели рака поджелудочной железы у мышей KRASG12D является яркой иллюстрацией этой парадигмы. В то время как рапамицин подавляет пролиферацию раковых клеток на краю опухоли, где доставка питательных веществ в сосуды эффективна, рапамицин усиливает пролиферацию клеток в слабо васкуляризованном ядре опухоли, способствуя усиленной деградации лизосом внеклеточных белков.

Вторым следствием недостаточной сосудистой доставки питательных веществ в растущие опухоли является появление гипоксических зон, что приводит к подавлению ряда биосинтетических реакций требующих молекулярного кислорода в качестве акцептора электронов. Например, гипоксия компрометирует Стеароил-KoA-десатураза-1 (SCD1) катализированным введение двойных связей в *de novo* продуцируемые жирные кислоты, создавая дефицит ненасыщенных видов жирных кислот.

В других раковых клетках повышается внеклеточное высвобождение свободных жирных кислот из более сложных липидных форм. Повышенная экспрессия липопротеиновой липазы и моноацилглицероллипазы (МАГЛ) обнаруживается в различных подтипах рака и коррелирует с инвазивностью.

Взятые вместе опухолевые клетки используют условно-патогенные способы получения питательных веществ, которые позволяют им выживать и размножаться в метаболически неблагоприятных условиях. Эти адаптации включают в себя способность получать доступ к обычно недоступным источникам питательных веществ, а также восстанавливать готовые молекулы, когда их синтез в клетке был нарушен.

Было показано, что даже в отсутствие доступных внеклеточных питательных веществ раковые клетки используют адаптивные метаболические пути для поддержания своей жизнеспособности. В частности, раковые клетки могут выдерживать длительные сроки лишения питательных веществ через собственный катаболический процесс макроаутофагии. Во время макроаутофагии внутриклеточные макромолекулы и целые органеллы обволакиваются двойными мембранными структурами и сливаются с лизосомами. Оказавшись внутри лизосомы, поглощенный груз разлагается резидентными протеазами и липазами для высвобождения свободных аминокислот и жирных кислот. Аутофагия позволяет клеткам, лишенным питательных веществ или факторов роста, поддерживать свою жизнеспособность в культуре в течение нескольких недель. Кроме того, было показано, что удаление основного компонента механизма аутофагии-Atg7-резко меняет природу опухолей легких, вызванных онкогенами KrasG12D и BrafV600E, от злокачественных аденокарцином до доброкачественных. Однако аутофагия не может обеспечить клетки новой биомассой и, следовательно, не может поддерживать пролиферацию в условиях недостатка питательных веществ.

*Библиографический список:*

1. Маллямова, Э. Н. Трудности перевода ветеринарных текстов / Э. Н. Маллямова // Совершенствование системы подготовки и дополнительного профессионального образования кадров для агропромышленного комплекса : материалы Национальной научно - практической конференции. - Рязань, 2017. – Ч. I. – С.168-172.
2. Маллямова, Э. Н. Немецкие заимствования в русском языке / Э. Н. Маллямова // Лингвистика в современном мире : материалы I Международной научно-практической конференции. – Москва, 2010. – С. 47-50.
3. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. – URL : [https://www.cell.com/cell-metabolism/pdf/S1550-4131\(15\)00621-X.pdf](https://www.cell.com/cell-metabolism/pdf/S1550-4131(15)00621-X.pdf)

## **USE OF OPPORTUNISTIC MODES OF NUTRIENT ACQUISITION**

**Muhitov A.**

**Key words:** *Oncology, nutrients, amino acids, cancer cells.*

*The study analyzes the use of opportunistic modes of nutrient acquisition.*