



УДК: 616-006.04:576.34

АЦЕТАТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ В ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ

© 2026 г. Д. А. Коршунов^{*, #}, Е. Е. Серeda^{*, **}, Е. А. Сиденко^{*, **},
Г. В. Какурина^{*, **}, И. В. Кондакова^{*}

^{*} Научно-исследовательский институт онкологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН,
Россия, 634050 Томск, пер. Кооперативный, 5

^{**} Сибирский государственный медицинский университет, Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Поступила в редакцию 19.09.2025 г.

После доработки 17.10.2025 г.

Принята к публикации 18.10.2025 г.

Активная пролиферация опухолей всегда сопряжена с активацией метаболических путей. Исследование метаболизма опухолей в последние два десятилетия выявило множество метаболомных отличий по сравнению с соответствующими неизмененными тканями. Одно из самых критически важных преобразований для поддержания роста злокачественных опухолей – перестройка липидного обмена. Липидомные исследования обнаружили молекулярные изменения, которые могут выступать в качестве маркеров для диагностики и прогноза течения онкологических заболеваний, а также потенциальных объектов для таргетной терапии. Одна из ключевых особенностей липогенеза в злокачественных опухолях – активация ацетатного метаболизма, который в здоровых тканях практически не активен. Ацетат участвует в различных процессах, связанных с липогенезом. В данном обзоре представлен материал, подробно описывающий ацетатный метаболизм и его критическую значимость для онкогенеза.

Ключевые слова: опухоль, ацетат, глюконеогенез, гликолиз, *N*-ацетиласпартат

DOI: 10.7868/S1998286026020058

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	200
2. АЦЕТАТ-ЗАВИСИМЫЙ ПУТЬ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ РАКЕ	202
3. ЗАВИСИМОСТЬ ФУНКЦИИ ACSS ОТ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ	202
4. СВЯЗЬ РАЗНЫХ ПУТЕЙ МЕТАБОЛИЗМА АЦЕТАТА С ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬЮ ОПУХОЛЕЙ	203
5. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ФЕРМЕНТОВ АЦЕТАТНОГО МЕТАБОЛИЗМА	204
6. РЕЗЕРВНЫЙ АЦЕТАТ И ЕГО РОЛЬ В ПРОГРЕССИИ ОПУХОЛИ	204
7. ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ И АЦЕТАТНЫЙ ШУНТ	205
8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	208
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	208

1. ВВЕДЕНИЕ

Для прироста массы любой клетке требуется достаточное количество катаболических и анаболических компонентов. Более того, деление клетки

возможно только после достижения определенного порога соотношения ядра и цитоплазмы. В таких условиях активно растущим и делящимся клеткам необходимо сформировать определенный профиль метаболизма.

Сокращения: ACSS – ацетил-КоА-синтетаза; FBPase – фруктозо-1,6-бисфосфатаза; NAA – ацетилированная форма аспартата; NAT8L – ген аспартат-*N*-ацетилтрансферазы; PCK – фосфоенолпируваткарбоксикиназа; PEP – фосфоенолпируват; ЖК – жирная кислота; КГ – α -кетоглутарат; КоА – кофермент А; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; ОА – оксалоацетат; РМЖ – рак молочной железы; СЖК – синтаза жирных кислот.

[#] Автор для связи: (эл. почта: ieved@ya.ru).

Липидный компонент – ключевой фактор для строительства мембраны клетки и органелл. Однако большинство нормальных клеток и тканей, даже те, у которых высокая пролиферативная и метаболическая активность, преимущественно используют циркулирующие липиды для синтеза новых структурных липидов. В отличие от нормальных тканей, биосинтез эндогенных жирных кислот (ЖК) в опухолях из предшественников высок независимо от уровня внеклеточных липидов. Еще к середине 1950-х гг., используя *in vivo* маркировку ^{14}C -глюкозой, было определено, что практически все этерифицированные ЖК в опухолевых моделях были получены синтезом *de novo* [1, 2]. Так, в отличие от нормальных клеток, в опухолевых клетках синтез триацилглицериновых ЖК *de novo* может достигать 95%.

Сам процесс липогенеза можно условно разделить на три фазы. Первая фаза связана с транспортировкой и метаболизмом компонентов, выступающих субстратом для синтеза ЖК. Вторая и третья фазы связаны с синтезом и модификацией собственно ЖК, стеролов и функциональных липидов, таких как, например, кардиолипид, сфинголипид и другие сложные липиды и их эфиры. В данном обзоре мы сосредоточимся на первой фазе липогенеза.

На первом этапе для синтеза любого липида требуется такой метаболит, как ацетил-КоА (рис. 1). В синтезе ацильной группировки этой молекулы могут выступать различные метаболиты. В нормальных тканях это преимущественно глюкоза и глутамин. Глюкоза должна преобразоваться до пирувата в результате гликолиза для получения ацетил-КоА. Глутамин – предшественник, необходимый для получения изоцитрата, из которого в дальнейшем образуется ацетил-КоА.

Усиление липогенеза в опухолевых клетках сопровождается повышенной экспрессией и активностью нескольких липогенных ферментов. Во-первых, прямая конверсия глюкозы в липиды зависит от способности клеток продуцировать цитозольный ацетил-КоА из цитрата, поступающего из митохондрий, через действие АТФ-цитратлиазы [3–6]. Во-вторых, было показано, что ацетил-КоА-карбоксилаза – фермент, лимитирующий скорость синтеза ЖК *de novo*, катализирующий АТФ-зависимое карбоксилирование ацетил-КоА и малонил-КоА (также субстрата для синтеза жирных кислот) [7], сверхэкспрессируется в опухолевых клетках на уровне мРНК и белка [8]. Нокдаун ацетил-КоА-карбоксилазы РНК-интерференцией или при использовании ингибиторов ухудшает пролиферацию клеток и снижает их жизнеспособность [9, 10]. В-третьих, сверхэкспрессия и повышенная активность собственно синтазы жирных кислот (СЖК), ключевого метаболического мультифермента, ответственного за конечную каталитическую стадию синтеза ЖК (т.е. конденсацию ацетил-КоА и малонил-КоА для получения насыщенного пальмитата ЖК), представляет собой одно из наиболее часто встречающихся метаболических изменений в раковых клетках. Иммуногистохимические исследования показали чрезвычайно высокий уровень СЖК во многих эпителиальных опухолях и предопухолевых образованиях, включая молочную железу, прямую кишку, простату, мочевой пузырь, яичник, пищевод, желудок, легкие, голову и шею, эндометрий, а также в неэпителиальных опухолях, таких как мезотелиомы, нефробластомы, ретинобластомы, саркомы мягких тканей, кожные меланоцитарные новообразования, в том числе меланомы и гепатоцеллюлярные карциномы [11–18]. Важно отметить, что избыточная экспрессия



Рис. 1. Структурная формула ацетилкоэнзима А. Кофермент А состоит из аденозин-3',5'-дифосфата и 4'-фосфопантетеиновой простетической группы, которая синтезируется из цистеина и пантотеновой кислоты. Ацетатная группа связана с коферментом А высокоэнергетической тиоэфирной связью.

и гиперактивность СЖК обычно возникают при карциномах с более высоким риском как рецидивирования заболевания, так и летального исхода [19].

Дальнейшее углубление в липидомных исследованиях показало, что главная роль в синтезе липидов в опухолевых клетках принадлежит не глюкозе и глутамину, как в нормальных клетках, а метаболиту, который долгое время находился в их тени, но на данный момент его роль в целом была полностью пересмотрена за счет обнаружения его высокой значимости в метаболическом перепрограммировании злокачественных клеток. Известно, что пируват, образующийся при неканоническом глутаминолизе или через гликолиз в целом, может переноситься в митохондрии и превращаться в ацетил-КоА комплексом пируват-дегидрогеназы. В опухолевых клетках с эффектом Варбурга пируват не переходит в митохондрии [20–22]. В такой ситуации для поддержания высокого уровня метаболизма и роста раковых клеток синтез ацетил-КоА реализуется через альтернативные пути, особенно в условиях гипоксии. Было установлено, что в злокачественных опухолях один из таких путей синтеза ацетил-КоА приходится в значительной степени на ацетатный обмен.

2. АЦЕТАТ-ЗАВИСИМЫЙ ПУТЬ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ РАКЕ

Первые всесторонние исследования метаболизма ацетата при раке были зарегистрированы еще в 1950-х гг. S. Weinhouse в виде серии работ о метаболизме липидов и метаболических изменениях, индуцированных в ответ на доступность субстрата в неопластических тканях [1, 2]. Weinhouse был пионером в использовании изотопных индикаторов для изучения метаболизма рака. Его исследования по конкуренции субстрата между глюкозой, жирными кислотами и ацетатом в липогенезе показали не только то, что ацетат можно использовать для стимуляции дыхания опухолей. Резистентность окисления ацетата к увеличению концентрации глюкозы, в отличие от жирных кислот, например, эффект Кребтри, указывает на важность ацетата в качестве важного субстрата для раковых клеток.

Позднее, в начале XXI века, исследование данного вопроса показало, что анализ пулов жирных кислот в раковых клетках при метаболическом стрессе выявил липогенный субстратный разрыв, указывающий на то, что опухолевые клетки могут использовать помимо глюкозы и глутамин другой субстрат для липогенеза [23]. Было показано, что физиологические концентрации ацетата спо-

собны обеспечить половину необходимого субстрата для поддержки синтеза жирных кислот в гипоксических условиях в опухолевых клетках.

Ацетат – ЖК с самой короткой цепью, выступающая основным строительным блоком всех длинноцепочечных ЖК и стеролов благодаря своей связи с коферментом А (КоА). Как и все ЖК, ацетат должен соединяться с важным переносчиком активированных ацильных групп КоА, чтобы участвовать в ферментативных реакциях [24]. КоА действует как переносчик ацильных групп размером от ацетатных (2 атома углерода) до длинноцепочечных жирных кислот, превышающих 22 атома углерода. Длинноцепочечные жирные ацильные группы переносятся в КоА с помощью ацилтрансфераз, тогда как ацетат – с помощью ферментов, традиционно известных как ацетил-КоА-синтетазы. Реакция, катализируемая ацетил-КоА-синтетазой (ACSS), расходует АТФ для образования высокоэнергетической тиоэфирной связи между ацетатом и КоА. Известны три изоформы короткоцепочечных синтетаз ацил-КоА, которые кодируются генами *ACSS1*, *ACSS2* и *ACSS3* [25].

ACSS1 – это фермент митохондриального матрикса. Данная изоформа в первую очередь генерирует ацетил-КоА, который вступает в цикл лимонной кислоты для получения энергии путем окисления до CO_2 [26]. *ACSS2* представляет собой ядерно-цитоплазматический фермент [27]. Экспрессия *ACSS2* индуцируется белками, связывающими стерольные регуляторные элементы (SREBPs), которые выступают, в свою очередь, факторами транскрипции и регулируют синтез холестерина и ненасыщенных жирных кислот [28]. *ACSS2* долгое время ассоциировался только с синтезом липидов, однако его роль оказалась гораздо шире. *ACSS3* преимущественно локализуется в митохондриях [29], но его специфическое распределение в тканях и биологические функции еще не до конца изучены. Известно, что он использует в качестве субстрата пропионат, а не ацетат, и поэтому в данном обзоре не рассматривается.

3. ЗАВИСИМОСТЬ ФУНКЦИИ ACSS ОТ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

В последнее десятилетие вовлеченность *ACSS* в другие неклассические для липогенеза пути раскрыло ацетатный метаболизм с новой стороны. Было обнаружено, что *ACSS2* также участвует в регуляции аутофагии посредством образования ацетил-КоА и последующего ацетилирования белков [30]. Истощение ацетил-КоА индуцирует аутофагию, тогда как избыток ацетил-КоА ингибирует аутофагию [31].

Важным было открытие механизма, посредством которого ACSS2 перемещается в ядро клетки. В клетках глиобластомы человека показано, что ограничение содержания глюкозы приводит к фосфорилированию ACSS2, катализируемому 5'-АМФ-активируемой протеинкиназой (AMPK) по остатку серина S659. Это сопровождается нарушением связывания ACSS2 с импортином $\alpha 5$ и препятствует его ядерной транслокации [27, 32]. Локализованный в ядре ACSS2 затем связывается с фактором транскрипции EB (TFEB) и действует области промотора гена аутофагии. При этом ACSS2 использует ацетат, вырабатываемый гистондеацетилазами, для генерации ацетил-КоА и ацетилирования гистона H3 ацетилтрансферазой в этих областях, тем самым способствуя лизосомальному биогенезу и аутофагии [27].

В результате других исследований, в которых демонстрируется ядерная локализация ACSS2, высказано предположение, что важная роль ACSS2 состоит в генерации ацетил-КоА в ядре для использования в реакциях ацетилирования гистонов и факторов транскрипции [33]. Поскольку локальное поступление свободного ацетата в ядра клеток генерируется под действием протеиндеацетилаз, включая гистондеацетилазы, представляется вероятным, что основная роль ACSS2 заключается в рециркуляции ацетата, образующегося в ходе всех реакций деацетилирования, включая те, которые опосредуются сиртуинами, и это было продемонстрировано в раковых клетках с гипоксическим состоянием [33]. Обнаружено, что гипоксия увеличивает ядерную локализацию ACSS2, и что ядерный фермент повторно захватывает ацетат, полученный в результате реакций деацетилирования гистонов. Превращение ацетата в ацетил-КоА с помощью ACSS2 обеспечивает локальное производство ацетил-КоА в ядре клетки. Таким образом, ACSS2 выполняет две функциональные роли, важность которых различается в зависимости от состояния баланса питательных веществ, а также во время реакции на стресс. В отсутствие дефицита питательных компонентов и без повреждений (стресса) ACSS2 действует преимущественно как цитоплазматический липогенный фермент, облегчающий синтез и накопление липидов. Однако при недостатке питательных веществ или во время стрессовых реакций, включая травму, функция ACSS2 смещается в пользу действия в качестве коактиватора фактора транскрипции, который перемещается в ядро вместе с рядом комплексов факторов транскрипции. ACSS2 активно участвует в локальной рециркуляции ацетата и модуляции метаболического состояния,

тогда как ACSS1 в большей степени участвует в утилизации ацетата для получения энергии митохондриями. Функциональная роль, которую играет ACSS2 в любом физиологическом контексте, также будет зависеть от типа клетки.

Для понимания того, как ацетат может влиять на столь многие разрозненные биологические функции, в настоящее время проводятся интенсивные исследования. Ацетилирование белка – одна из наиболее распространенных посттрансляционных модификаций, и повышенный системный уровень ацетата стимулирует этот процесс. Благодаря ацетилированию, влияющему на активность практически каждого класса белков, вызванные ацетатом изменения в передаче сигналов и транскрипции генов были связаны с несколькими распространенными заболеваниями человека помимо рака. Диабет, ожирение, болезни сердца и заболевания печени – все эти болезни различными способами связаны с доступностью ацетата, метаболизмом и передачей сигналов. Метаболизм ацетата имеет тесную связь с ингибированием высвобождения инсулина, потерей веса, кардиопротекцией, апоптозом раковых клеток, передачей сигналов эритропоэза и улучшением результатов химиотерапии глиомы [34–39].

Таким образом, на данный момент установлено, что ацетат играет несколько ролей в метаболизме и регуляции активности генов в опухолевых клетках, включая окисление в митохондриях для получения энергии, синтез липидов в цитоплазме и ацетилирование белка во всех субклеточных компартментах, а также ацетилирование гистонов и факторов транскрипции в ядре. Поскольку последняя роль – чисто регуляторная и не связана с накоплением биомассы, метаболизм ацетата в данном ракурсе, как указывают различные исследования, может приводить к сложным и труднопредсказуемым эффектам в опухолевых клетках [40–42].

4. СВЯЗЬ РАЗНЫХ ПУТЕЙ МЕТАБОЛИЗМА АЦЕТАТА С ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬЮ ОПУХОЛЕЙ

Примечательно и важно, что ACSS1 и ACSS2 вовлекаются в утилизацию ацетата раковыми клетками с разной активностью, что, в конечном счете, влияет на поведение и прогрессию опухолей. Например, среди нескольких клеточных линий гепатоцеллюлярной карциномы было обнаружено, что некоторые из них преимущественно поглощают и метаболизируют ацетат, другие предпочитают глюкозу, а некоторые используют оба субстрата [43]. В клетках гепатоцеллюлярной карциномы

SNU449, которые явно предпочитали ацетат глюкозе, нокдаун ACSS1 и ACSS2 снижал поглощение ацетата и жизнеспособность клеток. Важно отметить, что нокдаун ACSS2 оказал наиболее значительное влияние на жизнеспособность клеток, что привело к гибели >90% клеток по сравнению с контролем. Даже в случае липогенеза ацетат действует как эпигенетический регулятор синтеза липидов через ACSS2 в условиях гипоксии в раковых клетках, полученных из гепатоцитов [44]. Gao et al. показали, что ацетат индуцировал наибольшее увеличение экспрессии мРНК ACSS2, чем любого другого гена *in vitro* в условиях гипоксии. Кроме того, ацетат способствовал повышенной экспрессии липогенных ферментов путем гиперацетилирования гистонов H3K9, H3K27 и H3K56. В Т-клетках, лишенных глюкозы, ацетат облегчает ацетилирование гистонов, увеличивает выработку IFN- γ с противоопухолевой активностью [45]. В целом появляется все больше свидетельств того, что роль ACSS2 при недостатке кислорода и питательных веществ смещается с липогенеза на регуляцию метаболизма и передачу сигналов через комплексы транскрипционных факторов.

5. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ФЕРМЕНТОВ АЦЕТАТНОГО МЕТАБОЛИЗМА

Три фермента – ACSS1, ACSS2 и ACSS3 – тесно связаны с прогрессированием рака. Митохондриальные формы, ACSS1 и ACSS3, играют значительную роль в получении энергии посредством окисления ацетата и пропионата соответственно и могут обладать регуляторными функциями в раковых клетках. Исследование гепатоцеллюлярных карцином человека показало, что определение количества ферментов метаболизма ацетата имеют прогностическое значение [46]. Повышенная экспрессия ACSS1 (митохондриальной формы, участвующей в окислении ацетата) была связана с подтипом опухоли с самой низкой выживаемостью пациентов. В последующем исследовании каждый из трех различных ферментов ACSS был идентифицирован как один из сетевых узловых генов в трех различных подтипах гепатоцеллюлярных опухолей, iHCC1–iHCC3 [47]. ACSS1 был связан с подтипом iHCC3, который характеризуется наиболее низкой выживаемостью, тогда как ACSS2 – с подтипом рака с умеренной выживаемостью (iHCC2), а ACSS3 – с подтипом, имеющим самую длительную выживаемость пациентов (iHCC1). Таким образом, две митохондриальные формы были связаны с группами с наименьшей и наивысшей выживаемостью, что предполагает различную роль этих сходно локализованных изоформ.

6. РЕЗЕРВНЫЙ АЦЕТАТ И ЕГО РОЛЬ В ПРОГРЕССИИ ОПУХОЛИ

В злокачественных опухолях важную роль в метаболизме ацетата играет ацетилированная форма аспартата (NAA), которая служит своеобразным хранилищем ацетата. Долгое время считалось, что NAA синтезируется исключительно в головном мозге [48, 49], где концентрация этого ацетилированного метаболита наиболее высока [50]. В ранних исследованиях сообщалось, что уровни NAA в нескольких периферических тканях были чрезвычайно низкими [51], вследствие чего был сделан вывод, что NAA синтезируется только в нервной системе. Этот вывод был опровергнут при обнаружении в тканях рака яичников повышенных уровней NAA [52, 53]. В 2013 г. Pessentheiner et al. продемонстрировали, что NAA синтезируется и широко используется в жировой ткани для получения энергии и обмена липидов [54], что указывает как на синтез, так и на функциональную роль NAA вне нервной системы [55–57]. Также в 2013 г. было показано, что NAA способствует росту и ингибирует дифференцировку культуральных стволовых клеток глиомы, полученных из опухоли [58]. Вскоре после этого ряд исследований продемонстрировал, что NAA присутствует в высоких концентрациях в определенных раковых клетках, включая рак молочной железы и легких, но не в окружающих нормальных тканях [59–62]. Биосинтез и распад NAA осуществляют аспартат-N-ацетилтрансфераза (Asp-NAT, ген *NAT8L*) и аспартоацилаза (ASPA). В целом обнаруженные отклонения активности ферментов метаболизма NAA в ряде типов раковых клеток указывают на то, что локальный синтез и метаболизм NAA происходят в определенных видах рака, несмотря на тот факт, что ткани, из которых произошла злокачественная опухоль, обычно не синтезируют NAA [59, 60, 62, 63].

Дальнейшее детальное исследование данного компонента ацетатного метаболизма показало его значительный вклад в патогенез опухолей. Метаболическое профилирование при серозном раке яичников высокой степени злокачественности и нормальной ткани яичников выявило, что пациенты с высокими уровнями NAA и экспрессией мРНК *NAT8L* имели худшую общую выживаемость, чем пациенты с низкими уровнями NAA и сниженной экспрессией *NAT8L* [62]. Более высокая экспрессия *NAT8L* при других видах рака (меланома, почечно-клеточный рак, рак молочной железы, толстой кишки и матки) также была связана с общим ухудшением выживаемости. Подавление экспрессии *NAT8L* снижало жизнеспособность

и пролиферацию раковых клеток *in vitro* во многих линиях раковых клеток. Этот эффект был обращен вспять добавлением экзогенного NAA. На ортотопических мышинных моделях меланомы и рака яичников подавление *NAT8L* также снижало рост опухоли. Кроме того, снижение экспрессии *NAT8L* блокирует антиапоптотические пути, опосредованные фактором транскрипции FOXM1 [62].

Также высокие концентрации NAA были обнаружены в нескольких клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), а также в опухолях пациентов с НМРЛ [60]. Изучение атласа генома рака показало, что повышенная экспрессия *NAT8L* была зарегистрирована в ~40% случаев аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого по сравнению с неизменной прилегающей легочной тканью ($n = 74$). Авторы также показали, что siРНК-опосредованное подавление экспрессии *NAT8L* в клетках НМРЛ снижает внутриклеточный уровень и секрецию NAA. Важно отметить, что синтез NAA в клетках НМРЛ зависит от поступления глутамина, что объясняет повышенный глутаминолиз при многих видах рака.

В другом исследовании было обнаружено, что онкоген *RhoC* – регулятор метаболизма глутамина и выработки NAA в клеточных линиях рака молочной железы (РМЖ) [63]. С помощью метаболических анализов, включая 13 экспериментов с индикаторами меченого углерода, было обнаружено, что клетки линии РМЖ SUM149 демонстрируют метаболические нарушения, включая повышенное поглощение глутамина и синтез NAA. В этих клетках выявлено снижение активности цикла Кребса, опосредованное метаболизмом глюкозы, и очень низкий синтез цитрата из меченого пирувата. Когда исследовали синтез NAA, основное количество меченого NAA было получено не из меченой глюкозы, а из меченого глутамина. Нокдаун *RhoC* снижает потребление глутамина и уровни NAA. Связь между глутамином и синтезом NAA в клетках РМЖ, возможно, зависит от эффекта Варбурга и может способствовать быстрой пролиферации клеток РМЖ. Переключение цикла Кребса на синтетические процессы в результате формирования эффекта Варбурга приводит к увеличению шунтирования через глутамин и, как следствие, к накоплению NAA, в частности из-за того, что пируват не поступает в митохондрии для активации цикла трикарбоновых кислот. Если все эти наблюдения подтвердятся и будут характеризоваться высокой степенью распространенности при раке, то метаболизм NAA как предшественника ацетил-КоА может стать важным патогенетическим элементом.

7. ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ И АЦЕТАТНЫЙ ШУНТ

Опухолевые клетки в силу особенностей их интенсивного роста приходят неизбежно к состоянию нехватки кислорода (депривации), которая компенсируется формированием эффекта Варбурга [65]. На гликолиз при этом ложится большая нагрузка. Поскольку гликолиз в сравнении с окислительным фосфорилированием малоэффективен, то в итоге происходит усиление поглощения глюкозы. Глюкоза также идет на синтез глицерол-3-фосфата, необходимого для биосинтеза липидов. Кроме того, глюкоза требуется как субстрат для синтеза новых нуклеотидов в пентозофосфатном пути для обеспечения пролиферации опухолевых клеток и участвует в синтезе серина и глицина, переходя в гексозаминовый путь. Вполне очевидно, что участие глюкозы непосредственно во всех этих процессах может приводить к ее нехватке и к активации глюконеогенеза в опухолях для увеличения выживаемости, но ранее высокая активность глюконеогенеза в раковых опухолях не была замечена. Однако несколько исследований продемонстрировали экспрессию ферментов глюконеогенеза в различных раковых опухолях в качестве медиаторов сокращенной формы глюконеогенеза [66]. Ферменты глюконеогенеза синтезируют важные промежуточные продукты в раковых клетках при дефиците глюкозы, а также обеспечивают дополнительно регуляцию гликолиза и цикла трикарбоновых кислот.

Фосфоенолпируваткарбоксикиназа (PEPCK), которая существует в виде митохондриальной (ген *PCK2*) и цитозольной (ген *PCK1*) изоформ, опосредует начальный этап глюконеогенеза и связывает цикл Кребса, гликолиз и глюконеогенез. Дальнейшие этапы глюконеогенеза опосредуются двунаправленными гликолитическими/глюконеогенными ферментами, а также нижестоящими фруктозо-1,6-бисфосфатазой (FBPase) и глюкозо-6-фосфатазой.

Хотя многие этапы глюконеогенеза представляют собой гликолитические реакции, протекающие в обратном направлении, три реакции катализируются исключительно ферментами глюконеогенеза. PCK1 и PCK2 катализируют превращение оксалоацетата (ОА) и ГТФ в фосфоенолпируват (PEP). ОА образуется либо в цикле трикарбоновых кислот, либо пируваткарбоксилазой, которая опосредует превращение пирувата в ОА. Сам ОА при этом не может экспортироваться из митохондрий в цитозоль, и поэтому он проходит за счет шунтирования в форме малата или аспартата [67, 68]. Это служит предпосылкой для дальнейшего его превращения через PCK1, но

однако он здесь присутствует, оставаясь незамеченным в тени других метаболитов. Для того чтобы увидеть ключевые позиции ацетата, необходимо перевести фокус на необходимые субстраты для глюконеогенеза. Центральное звено всей цепи глюконеогенеза – ОА, но его источниками могут выступать различные метаболиты. Главным источником в цитоплазме ОА считается лактат. В опухолях образуется много лактата, из которого может быть получен пируват, а далее ОА. Однако для получения пирувата из лактата требуется окисленная форма NAD. При формировании эффекта Варбурга и переключении на гликолиз как основной источник получения АТФ, такой подход неприемлем для опухолевых клеток, т.к. окисленная форма NAD требуется самому гликолизу для функционирования. Биологическая роль образования лактата из пирувата в опухолях заключается как раз в том, чтобы окислить восстановленный NADH в реакции гликолиза. И хотя какая-то часть ОА идет через лактат, но происходит это благодаря представлению окисленной формы NAD за счет так называемой инфузии ацетатом, которая была обнаружена еще в 1970-х гг. [82–84]. Ацетат выступает в данном процессе как кофактор, без которого реакция неосуществима в потоковом режиме из-за ограниченного количества NAD в цитоплазме.

Из митохондрий ОА переносится в цитозоль в виде цитрата или малата. Сам ОА в митохондриях может образовываться из α -кетоглутарата (КГ) под действием аминотрансфераз, в то время как

КГ может быть получен из глутамата за счет переаминирования с помощью тех же аминотрансфераз. Также вместо КГ может быть использован аспартат. Следует заметить, что NAA состоит из аспартата и ацетата, поэтому он может гипотетически выступать резервом не только ацетата, но и аспартата. В итоге NAA можно назвать предшественником цитрата в цикле Кребса в опухолевых клетках. Из ацетата образуется ацетил-КоА, а из аспартата – ОА. Вместе они образуют цитрат, который поступает в цитоплазму и обратно расщепляется на ацетил-КоА и ОА (рис. 3).

Последний вариант получения ОА через шунт малата маловероятен, т.к. эта реакция требует NAD^+ , а для опухолевых клеток с заблокированной дыхательной цепью митохондрий баланс NAD^+/NADH – труднодостижимая задача. Поэтому при дефиците аспартата формируется иной путь через образование PER, описанный выше.

Таким образом, в отличие от печени, где глюконеогенез направлен на синтез глюкозы для экспорта в другие ткани, в опухолях происходит активация глюконеогенеза для собственных нужд. Вполне очевидно, что нет никакой потребности проходить весь путь до глюкозы, т.к. это еще и энергозатратно. В результате формируется сокращенная форма глюконеогенеза, ключевая цель которой – синтез глицерола и серина. Глицерол идет на синтез триацилглицеридов, большую часть этого процесса обеспечивает самая простая молекула – ацетат.

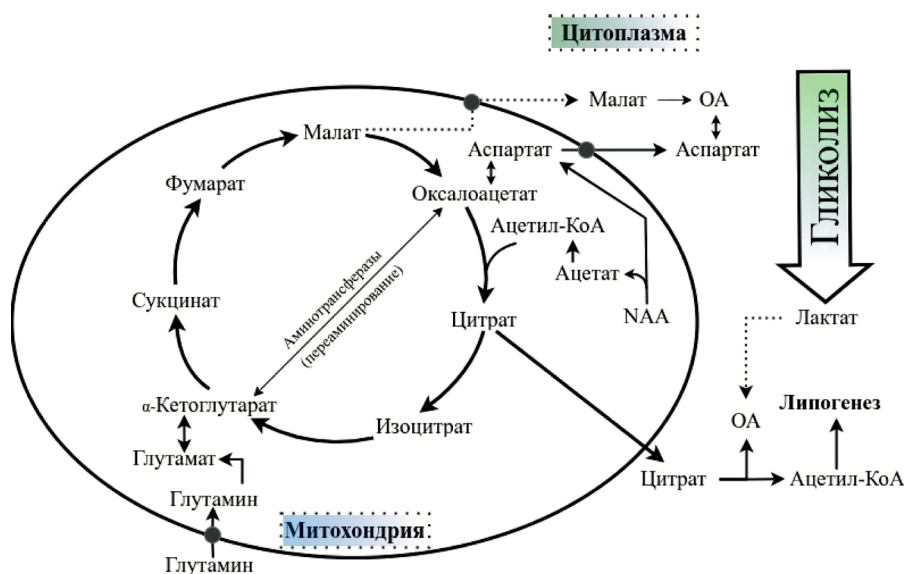


Рис. 3. Схема метаболических путей образования оксалоацетата в опухолевых клетках. Указаны четыре основных пути образования оксалоацетата (ОА): 1) из лактата в цитозоле; 2) из цитрата, поступающего из митохондрий; 3) за счет процессов переаминирования через реакцию: аспартат + α -кетоглутарат $\leftrightarrow$ оксалоацетат + глутамат; 4) источником может выступать резервный NAA или малатный шунт.

8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стало очевидным, что метаболизм ацетата играет важную роль в развитии многих различных типов рака. Некоторые опухоли в основном используют его для производства энергии, другие – для производства липидов, а третьи – как средство регуляции ацетилирования гистонов и, как следствие, транскрипции генов. Однако эти индивидуальные метаболические судьбы ацетата necessarily должны быть взаимоисключающими. Изучение причин того, почему ткани так по-разному взаимодействуют с ацетатом, будет способствовать пониманию его участия в поддержании роста опухоли, а выяснение факторов, контролирующих захват ацетата, метаболизм и рециркуляцию, позволит выявить новые лекарственные мишени для терапии рака.

Можно с уверенностью сказать, что исследование ацетатного метаболизма представляет большой интерес для выявления молекулярных маркеров прогноза эффективности терапии онкологических заболеваний, а также для разработки новых антиметаболитов в качестве средств противоопухолевой терапии.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа не имеет финансовой поддержки.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований, проведенных кем-либо из авторов данной работы, с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследования. Информированное согласие не требовалось.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концептуализация, написание статьи, администрирование проекта – ДАК, ИВК; написание статьи – ДАК, ИВК; анализ данных – ЕЕС, ЕАС, КВК.

Все авторы дали одобрение на окончательный вариант рукописи.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Medes G., Weinhouse S. // *Cancer Res.* 1958. V. 18. P. 352–359.
2. Medes G., Paden G., Weinhouse S. // *Cancer Res.* 1957. V. 17. P. 127–133.
3. Bauer D.E., Hatzivassiliou G., Zhao F., Andreadis C., Thompson C.B. // *Oncogene.* 2005. V. 24. P. 6314–6322.
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208773>
4. Zaidi N., Royaux I., Swinnen J.V., Smans K. // *Mol. Cancer Ther.* 2012. V. 11 P. 1925–1935.
<https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-12-0095>
5. Zaidi N., Swinnen J.V., Smans K. // *Cancer Res.* 2012. V. 72. P. 3709–3714.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-11-4112>
6. Bader M., Galy O., Babiker M., Eletr L., Saeed M., Suliman O., Abdel Hamid M.M. // *Med. Oncol.* 2025. V. 42. P. 349.
<https://doi.org/10.1007/s12032-025-02909-9>
7. Liu S., Lai J., Feng Y., Zhuo Y., Zhang H., Chen Y., Li J., Mei X., Zeng Y., Su J., Deng Y., Jiang F., Yang S., Tan H., Hon C.T., Wei S., Han Z., Wang F., Zhong W. // *J. Biol. Chem.* 2023. V. 299. P. 102720.
<https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102720>
8. Ye B., Yin L., Wang Q., Xu C. // *Mol. Med. Rep.* 2019. V. 19. P. 3431–3440.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9994>
9. Migita T., Okabe S., Ikeda K., Igarashi S., Sugawara S., Tomida A., Taguchi R., Soga T., Seimiya H. // *Am. J. Pathol.* 2013. V. 182. P. 1800–1810.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.01.048>
10. Corominas-Faja B., Cuyàs E., Gumuzio J., Bosch-Barrera J., Leis O., Martin G., Menendez J.A. // *Oncotarget.* 2014. V. 5. P. 8306–8316.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.2059>
11. de Angelis C.M., de Lima-Souza R.A., Scarini J.F., Egal E.S.A., do Amaral-Silva G.K., de Oliveira Gondak R., de Almeida O.P., Chone C.T., Kowalski L.P., Altamiani A., Mariano F.V. // *Head Neck Pathol.* 2021. V. 15. P. 1119–1126.
<https://doi.org/10.1007/s12105-021-01319-3>
12. Li Y., Yang W., Zheng Y., Dai W., Ji J., Wu L., Cheng Z., Zhang J., Li J., Xu X., Wu J., Yang M., Feng J., Guo C. // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2023. V. 42. P. 6.
<https://doi.org/10.1186/s13046-022-02567-z>
13. Li C., Zhang L., Qiu Z., Deng W., Wang W. // *Biomolecules.* 2022. V. 12. P. 706.
<https://doi.org/10.3390/biom12050706>
14. Ferraro G.B., Ali A., Luengo A., Kodack D.P., Deik A., Abbott K.L., Bezawada D., Blanc L., Prideaux B., Jin X., Posada J.M., Chen J., Chin C.R., Amoozgar Z., Ferreira R., Chen I.X., Naxerova K., Ng C., Westermarck A.M., Duquette M., Roberge S., Lindeman N.I., Lyssiotis C.A., Nielsen J., Housman D.E., Duda D.G., Brachtel E., Golub T.R., Cantley L.C., Asara J.M., Davidson S.M., Fukumura D., Dantois V.A., Clish C.B., Jain R.K., Vander Heiden M.G. // *Nat. Cancer.* 2021. V. 2. P. 414–428.
<https://doi.org/10.1038/s43018-021-00183-y>

15. Xu L., Zhang Y., Lin Z., Deng X., Ren X., Huang M., Li S., Zhou Q., Fang F., Yang Q., Zheng G., Chen Z., Wu Z., Sun X., Lin J., Shen J., Guo J., Li X., Xue T., Tan J., Lin X., Tan L., Peng H., Shen S., Peng S., Li S., Liang L., Cleary J.M., Lai J., Xie Y., Kuang M. // *J. Hepatol.* 2024. V. 81. P. 265–277. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.03.016>
16. Huo X., Song L., Li D., Wang K., Wang Y., Chen F., Zhang L., Wang L., Zhang J., Wu Z. // *Aging (Albany NY)*. 2021. V. 13. P. 25106–25137. <https://doi.org/10.18632/aging.203730>
17. Menendez J.A., Lupu R. // *Expert Opin. Ther. Targets*. 2022. V. 26. P. 427–444. <https://doi.org/10.1080/14728222.2022.2077189>
18. Cigliano A., Simile M.M., Vidili G., Pes G.M., Dore M.P., Urigo F., Cossu E., Che L., Feo C., Steinmann S.M., Ribback S., Pascale R.M., Evert M., Chen X., Calvisi D.F. // *Medicina (Kaunas)*. 2024. V. 60. P. 1160. <https://doi.org/10.3390/medicina60071160>
19. Fhu C.W., Ali A. // *Molecules*. 2020. V. 25. P. 3935. <https://doi.org/10.3390/molecules25173935>
20. Kroon A.M., Taanman J.W. // *Chemotherapy*. 2014. V. 3. P. 1000134.
21. Barba I., Carrillo-Bosch L., Seoane J. // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. V. 25. P. 3142. <https://doi.org/10.3390/ijms25063142>
22. Jiang H., Ye J. // *Semin. Cancer Biol.* 2025. V. 112. P. 93–111. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2025.03.006>
23. Schug Z.T., Peck B., Jones D.T., Zhang Q., Grosskurth S., Alam I.S., Goodwin L.M., Smethurst E., Mason S., Blyth K., McGarry L., James D., Shanks E., Kalna G., Saunders R.E., Jiang M., Howell M., Lassailly F., Thin M.Z., Spencer-Dene B., Stamp G., van den Broek N.J., Mackay G., Bulusu V., Kamphorst J.J., Tardito S., Strachan D., Harris A.L., Aboagye E.O., Critchlow S.E., Wakelam M.J., Schulze A., Gottlieb E. // *Cancer Cell*. 2015. V. 27. P. 57–71. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.12.002>
24. Barritt S.A., DuBois-Coyne S.E., Dibble C.C. // *Nat. Metab.* 2024. V. 6. P. 1008–1023. <https://doi.org/10.1038/s42255-024-01059-y>
25. Watkins P.A., Maignel D., Jia Z., Pevsner J. // *J. Lipid Res.* 2007. V. 48. P. 2736–2750. <https://doi.org/10.1194/jlr.m700378-jlr200>
26. Hlavaty S.I., Salcido K.N., Pniewski K.A., Mukha D., Ma W., Kannan T., Cassel J., Srikanth Y.V.V., Liu Q., Kossenkov A., Salvino J.M., Chen Q., Schug Z.T. // *Cell Rep.* 2024. V. 43. P. 114988. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114988>
27. Li X., Yu W., Qian X., Xia Y., Zheng Y., Lee J.H., Li W., Lyu J., Rao G., Zhang X., Qian C.N., Rozzen S.G., Jiang T., Lu Z. // *Mol. Cell.* 2017. V. 66. P. 684–697.e9. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.04.026>
28. Luong A., Hannah V.C., Brown M.S., Goldstein J.L. // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 26458–26466. <https://doi.org/10.1074/jbc.m004160200>
29. Jia Z., Chen X., Chen J., Zhang L., Opreescu S.N., Luo N., Xiong Y., Yue F., Kuang S. // *Clin. Transl. Med.* 2022. V. 122. P. e665. <https://doi.org/10.1002/ctm2.665>
30. Schroeder S., Pendl T., Zimmermann A., Eisenberg T., Carmona-Gutierrez D., Ruckenstein C., Mariño G., Pietrocola F., Harger A., Magnes C., Sinner F., Pieber T.R., Dengjel J., Sigrist S.J., Kroemer G., Madeo F. // *Autophagy*. 2014. V. 10. P. 1335–1337. <https://doi.org/10.4161/auto.28919>
31. Eisenberg T., Schroeder S., Andryushkova A., Pendl T., Kuttner V., Bhukel A., Mariño G., Pietrocola F., Harger A., Zimmermann A., Moustafa T., Sprenger A., Jany E., Büttner S., Carmona-Gutierrez D., Ruckenstein C., Ring J., Reichelt W., Schimmel K., Leeb T., Moser C., Schatz S., Kamolz L.P., Magnes C., Sinner F., Sedej S., Fröhlich K.U., Juhasz G., Pieber T.R., Dengjel J., Sigrist S.J., Kroemer G., Madeo F. // *Cell Metab.* 2014. V. 19. P. 431–444. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.02.010>
32. Li X., Qian X., Lu Z. // *Autophagy*. 2017. V. 13. P. 1790–1791. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1349581>
33. Bulusu V., Tumanov S., Michalopoulou E., van den Broek N.J., Mackay G., Nixon C., Dhayade S., Schug Z.T., Vande Voorde J., Blyth K., Gottlieb E., Vazquez A., Kamphorst J.J. // *Cell Rep.* 2017. V. 18. P. 647–658. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.12.055>
34. Priyadarshini M., Villa S.R., Fuller M., Wicksteed B., Mackay C.R., Alquier T., Poitout V., Mancebo H., Mirmira R.G., Gilchrist A., Layden B.T. // *Mol. Endocrinol.* 2015. V. 29. P. 1055–1066. <https://doi.org/10.1210/me.2015-1007>
35. Xu M., Nagati J.S., Xie J., Li J., Walters H., Moon Y.A., Gerard R.D., Huang C.L., Comerford S.A., Hammer R.E., Horton J.D., Chen R., Garcia J.A. // *Nat. Med.* 2014. V. 20. P. 1018–1026. <https://doi.org/10.1038/nm.3587>
36. Takeuchi T., Miyauchi E., Nakanishi Y., Ito Y., Kato T., Yaguchi K., Kawasumi M., Tachibana N., Ito A., Shimamoto S., Matsuyama A., Sasaki N., Kimura I., Ohno H. // *Cell Metab.* 2025. V. 37. P. 1682–1697.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2025.04.013>
37. Poll B.G., Xu J., Jun S., Sanchez J., Zaidman N.A., He X., Lester L., Berkowitz D.E., Paolocci N., Gao W.D., Pluznick J.L. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2021. V. 377. P. 39–50. <https://doi.org/10.1124/jpet.120.000187>
38. Alves S., Santos-Pereira C., Oliveira C.S.F., Preto A., Chaves S.R., Côte-Real M. // *Biomolecules*. 2024. V. 14. P. 473. <https://doi.org/10.3390/biom14040473>
39. Tsen A.R., Long P.M., Driscoll H.E., Davies M.T., Teasdale B.A., Penar P.L., Pendlebury W.W., Spees J.L., Lawler S.E., Viapiano M.S., Jaworski D.M. // *Int. J. Cancer*. 2014. V. 134. P. 1300–1310. <https://doi.org/10.1002/ijc.28465>
40. Sterner D.E., Berger S.L. // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2000. V. 642. P. 435–459. <https://doi.org/10.1128/MMBR.64.2.435-459.2000>
41. Baeza J., Lawton A.J., Fan J., Smallegan M.J., Lienert I., Gandhi T., Bernhardt O.M., Reiter L., Denu J.M. // *J. Proteome Res.* 2020. V. 196. P. 2404–2418. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00088>

42. Ashton A.W., Dhanjal H.K., Rossner B., Mahmood H., Patel V.I., Nadim M., Lota M., Shahid F., Li Z., Joyce D., Pajkos M., Dosztányi Z., Jiao X., Pestell R.G. // *FEBS J.* 2024. V. 2912. P. 217–236.
<https://doi.org/10.1111/febs.16695>
43. Yun M., Bang S.H., Kim J.W., Park J.Y., Kim K.S., Lee J.D. // *J. Nucl. Med.* 2009. V. 50. P. 1222–1228.
<https://doi.org/10.2967/jnumed.109.062703>
44. Gao X., Lin S.H., Ren F., Li J.T., Chen J.J., Yao C.B., Yang H.B., Jiang S.X., Yan G.Q., Wang D., Wang Y., Liu Y., Cai Z., Xu Y.Y., Chen J., Yu W., Yang P.Y., Lei Q.Y. // *Nat. Commun.* 2016. V. 7. P. 11960.
<https://doi.org/10.1038/ncomms11960>
45. Qiu J., Villa M., Sanin D.E., Buck M.D., O'Sullivan D., Ching R., Matsushita M., Grzes K.M., Winkler F., Chang C.H., Curtis J.D., Kyle R.L., Van Teijlingen Bakker N., Corrado M., Haessler F., Alfei F., Edwards-Hicks J., Maggi L.B., Jr., Zehn D., Egawa T., Bengsch B., Klein Geltink R.L., Jenuwein T., Pearce E.J., Pearce E.L. // *Cell Rep.* 2019. V. 27. P. 2063–2074.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.04.022>
46. Bjornson E., Mukhopadhyay B., Asplund A., Pristovsek N., Cinar R., Romeo S., Uhlen M., Kunos G., Nielsen J., Mardinoglu A. // *Cell Rep.* 2015. V. 13. P. 2014–2026.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.10.045>
47. Bidkhorji G., Benfeitas R., Klevstig M., Zhang C., Nielsen J., Uhlen M., Boren J., Mardinoglu A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018. V. 115. P. E11874–E11883.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1807305115>
48. Tallan H.H. // *J. Biol. Chem.* 1957. V. 224. P. 41–45.
49. Miyake M., Kakimoto Y., Sorimachi M. // *J. Neurochem.* 1981. V. 36. P. 804–810.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1981.tb01665.x>
50. Moffett J.R., Ross B., Arun P., Madhavarao C.N., Namboodiri A.M. // *Prog. Neurobiol.* 2007. V. 81. P. 89–131.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.12.003>
51. Madhavarao C.N., Namboodiri A.M. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2006. V. 576 P. 49–66.
https://doi.org/10.1007/0-387-30172-0_4
52. Kolwijck E., Engelke U.F., van der Graaf M., Heerschap A., Blom H.J., Hadfoune M., Buurman W.A., Massuger L.F., Wevers R.A. // *NMR Biomed.* 2009. V. 22. P. 1093–1099.
<https://doi.org/10.1002/nbm.1417>
53. Fong M.Y., McDunn J., Kakar S.S. // *PLoS One.* 2011. V. 6. P. e19963.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019963>
54. Pessentheiner A.R., Pelzmann H.J., Walenta E., Schweiger M., Groschner L.N., Graier W.F., Kolb D., Uno K., Miyazaki T., Nitta A., Rieder D., Prokesch A., Bogner-Strauss J.G. // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. P. 36040–36051.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M113.491324>
55. Prokesch A., Pelzmann H.J., Pessentheiner A.R., Huber K., Madreiter-Sokolowski C.T., Drougard A., Schittmayer M., Kolb D., Magnes C., Trausinger G., Graier W.F., Birner-Gruenberger R., Pospisilik J.A., Bogner-Strauss J.G. // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 23723.
<https://doi.org/10.1038/srep23723>
56. Bogner-Strauss J.G. // *Front. Endocrinol.* 2017. V. 8. P. 240.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00240>
57. Huber K., Hofer D.C., Trefely S., Pelzmann H.J., Madreiter-Sokolowski C., Duta-Mare M., Schlager S., Trausinger G., Stryeck S., Graier W.F., Kolb D., Magnes C., Snyder N.W., Prokesch A., Kratky D., Madl T., Wellen K.E., Bogner-Strauss J.G. // *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Res.* 2019. V. 1866. P. 337–348.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.08.017>
58. Long P.M., Moffett J.R., Namboodiri A.M., Viapiano M.S., Lawler S.E., Jaworski D.M. // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. P. 26188–26200.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M113.487553>
59. Terunuma A., Putluri N., Mishra P., Mathe E.A., Dorsey T.H., Yi M., Yi M., Wallace T.A., Issaq H.J., Zhou M., Killian J.K., Stevenson H.S., Karoly E.D., Chan K., Samanta S., Prieto D., Hsu T.Y., Kurlay S.J., Putluri V., Sonavane R., Edelman D.C., Wulff J., Starks A.M., Yang Y., Kittles R.A., Yfantis H.G., Lee D.H., Ioffe O.B., Schiff R., Stephens R.M., Meltzer P.S., Veenstra T.D., Westbrook T.F., Sreekumar A., Amb S. // *J. Clin. Invest.* 2014. V. 124. P. 398–412.
<https://doi.org/10.1172/JCI71180>
60. Lou T.F., Sethuraman D., Dospoy P., Srivastva P., Kim H.S., Kim J., Ma X., Chen P.H., Huffman K.E., Frink R.E., Larsen J.E., Lewis C., Um S.W., Kim D.H., Ahn J.M., DeBerardinis R.J., White M.A., Minna J.D., Yoo H. // *Cancer Prev. Res. Phila.* 2016. V. 9. P. 43–52.
<https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-14-0287>
61. Weindl D., Cordes T., Battello N., Sapcaru S.C., Dong X., Wegner A., Hiller K. // *Cancer Metab.* 2016. V. 4. P. 10.
<https://doi.org/10.1186/s40170-016-0150-z>
62. Zand B., Previs R.A., Zacharias N.M., Rupaimoole R., Mitamura T., Nagaraja A.S., Guindani M., Dalton H.J., Yang L., Baddour J., Achreja A., Hu W., Pecot C.V., Ivan C., Wu S.Y., McCullough C.R., Gharpure K.M., Shoshan E., Pradeep S., Mangala L.S., Rodriguez-Aguayo C., Wang Y., Nick A.M., Davies M.A., Armaiz-Pena G., Liu J., Lutgendorf S.K., Baggerly K.A., Eli M.B., Lopez-Berestein G., Nagrath D., Bhattacharya P.K., Sood A.K. // *J. Natl. Cancer Inst.* 2016. V. 108. P. djv426.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djv426>
63. Wynn M.L., Yates J.A., Evans C.R., Van W.L., Wu Z.F., Bridges S., Bao L., Fournier C., Ashrafzadeh S., Merrens M.J., Satin L.S., Schnell S., Burant C.F., Merajver S.D. // *J. Biol. Chem.* 2016. V. 291. P. 13715–13729.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M115.703959>
64. Moffett J.R., Arun P., Ariyannur P.S., Namboodiri A.M. // *Front. Neuroenerg.* 2013. V. 5. P. 11.
<https://doi.org/10.3389/fnene.2013.00011>

65. *Papaneophytou C.* // *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024. V. 29. P. 402.
<https://doi.org/10.31083/j.fbl2912402>
66. *Wang Z., Dong C.* // *Trends Cancer*. 2019. V. 51. P. 30–45.
<https://doi.org/10.1016/j.trecan.2018.11.003>
67. *Broeks M.H., van Karnebeek C.D.M., Wanders R.J.A., Jans J.J.M., Verhoeven-Duif N.M.* // *J. Inherit. Metab. Dis*. 2021. V. 444. P. 792–808.
<https://doi.org/10.1002/jimd.12402>
68. *Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L.* // In: *Biochemistry*. New York: W.H. Freeman and Company, 2012. P. 469–514.
69. *Grasman G., Smolle E., Olschewski H., Leithner K.* // *Biochim. Biophys. Acta. Rev. Cancer*. 2019. V. 1872. P. 24–36.
<https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.05.006>
70. *Mendez-Lucas A., Duarte J.A., Sunny N.E., Satapati S., He T., Fu X., Bermudez J., Burgess S.C., Perales J.C.* // *J. Hepatol*. 2013. V. 59. P. 105–113.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.020>
71. *Stark R., Guebre-Egziabher F., Zhao X., Feriod C., Dong J., Alves T.C., Ioja S., Pongratz R.L., Bhanot S., Roden M., Cline G.W., Shulman G.I., Kibbey R.G.* // *J. Biol. Chem*. 2014. V. 289. P. 7257–7263.
<https://doi.org/10.1074/jbc.C113.544759>
72. *Chun S.Y., Johnson C., Washburn J.G., Cruz-Correa M.R., Dang D.T., Dang L.H.* // *Mol. Cancer*. 2010. V. 9. P. 293.
<https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-293>
73. *Chen E.I., Hewel J., Krueger J.S., Tiraby C., Weber M.R., Kralli A., Becker K., Yates J.R., 3rd., Felding-Habermann B.* // *Cancer Res*. 2007. V. 67. P. 1472–1486.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3137>
74. *Leithner K., Hrszenjak A., Trotschmuller M., Moustafa T., Kofeler H.C., Wohlkoeinig C., Stacher E., Lindenmann J., Harris A.L., Olschewski A., Olschewski H.* // *Oncogene*. 2015. V. 34. P. 1044–1050.
<https://doi.org/10.1038/onc.2014.47>
75. *Vincent E.E., Sergushichev A., Griss T., Gingras M.C., Samborska B., Ntimbane T., Coelho P.P., Blagih J., Raissi T.C., Choiniere L., Bridon G., Loginicheva E., Flynn B.R., Thomas E.C., Tavaré J.M., Avizonis D., Pause A., Elder D.J., Artyomov M.N., Jones R.G.* // *Mol. Cell*. 2015. V. 60. P. 195–207.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.08.013>
76. *Possemato R., Marks K.M., Shaul Y.D., Pacold M.E., Kim D., Birsoy K., Sethumadhavan S., Woo H.K., Jang H.G., Jha A.K., Chen W.W., Barrett F.G., Stransky N., Tsun Z.Y., Cowley G.S., Barretina J., Kalaany N.Y., Hsu P.P., Ottina K., Chan A.M., Yuan B., Garraway L.A., Root D.E., Mino-Kenudson M., Brachtel E.F., Driggers E.M., Sabatini D.M.* // *Nature*. 2011. V. 476. P. 346–350.
<https://doi.org/10.1038/nature10350>
77. *Locasale J.W., Grassian A.R., Melman T., Lyssiotis C.A., Mattaini K.R., Bass A.J., Heffron G., Metallo C.M., Muranen T., Sharfi H., Sasaki A.T., Anastasiou D., Mullarky E., Vokes N.I., Sasaki M., Beroukhim R., Stephanopoulos G., Ligon A.H., Meyerson M., Richardson A.L., Chin L., Wagner G., Asara J.M., Brugge J.S., Cantley L.C., Vander Heiden M.G.* // *Nat. Genet*. 2011. V. 43. P. 869–874.
<https://doi.org/10.1038/ng.890>
78. *Teisseire M., Sahu U., Parola J., Tsai M.C., Vial V., Durivault J., Grépin R., Cormerais Y., Molina C., Gouraud A., Pagès G., Ben-Sahra I., Giuliano S.* // *Cancer Res*. 2025. V. 85. P. 1857–1873.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-24-1393>
79. *Chaika N.V., Yu F., Purohit V., Mehla K., Lazenby A.J., DiMaio D., Anderson J.M., Yeh J.J., Johnson K.R., Hollingsworth M.A., Singh P.K.* // *PLoS One*. 2012. V. 7. P. e32996.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032996>
80. *Chen J., Lee H.J., Wu X., Huo L., Kim S.J., Xu L., Wang Y., He J., Bollu L.R., Gao G., Su F., Briggs J., Liu X., Melman T., Asara J.M., Fidler I.J., Cantley L.C., Locasale J.W., Weihua Z.* // *Cancer Res*. 2015. V. 75. P. 554–565.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2268>
81. *Zhao J., Li J., Fan T.W.M., Hou S.X.* // *Oncotarget*. 2017. V. 8. P. 83602–83618.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.18787>
82. *Whitton P.D., Rodrigues L.M., Hems D.A.* // *FEBS Lett*. 1979. V. 981. P. 85–87.
<https://doi.org/10.1016/0014-579379.80157-x>
83. *Patel T.B., Barron L.L., Olson M.S.* // *J. Biol. Chem*. 1984. V. 25912. P. 7525–7531.
84. *Pichumani K., Mashimo T., Vemireddy V., Kovacs Z., Ratnakar J., Mickey B., Malloy C.R., DeBerardinis R.J., Bachoo R.M., Maher E.A.* // *Neurochem. Int*. 2016. V. 97. P. 133–136.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.03.015>

Acetate Metabolism in Malignant Tumors

**D. A. Korshunov^{*, #}, E. E. Sereda^{*, **}, E. A. Sidenko^{*, **},
G. V. Kakurina^{*, **}, and I. V. Kondakova^{*}**

[#] E-mail: ieved@ya.ru

^{*} Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences,
Kooperativny per. 5, Tomsk, 634050 Russia

^{**} Siberian State Medical University, Moskovsky Trakt 2, Tomsk, 634050 Russia

Active tumor proliferation is always associated with the activation of metabolic pathways. Research into tumor metabolism over the past two decades has revealed numerous metabolomic differences compared to corresponding normal tissues. One of the most critical transformations supporting malignant tumor growth is the restructuring of lipid metabolism. Lipidomic studies have identified molecular changes that can serve as markers for the diagnosis and prognosis of cancer and are also potential targets for targeted therapy. One of the key features of lipogenesis in malignant tumors is the activation of acetate metabolism, which is virtually inactive in healthy tissues. Acetate is involved in various processes associated with lipogenesis. This review presents a detailed description of acetate metabolism and its critical importance in oncogenesis.

Keywords: tumor, acetate, gluconeogenesis, glycolysis, N-acetylaspartate