БИОХИМИЯ, 2019, том 84, вып. 10, с. 1371 – 1384

УДК 577.125

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ОНКОБЕЛКАМИ АЭРОБНОГО ГЛИКОЛИЗА (ЭФФЕКТ ВАРБУРГА) В ПРОЦЕССЕ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Обзор

© 2019 В.А. Кобляков

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115478 Москва, Россия; электронная почта: kobliakov@rambler.ru

Поступила в редакцию 04.02.2019
После доработки 17.06.2019
Принята к публикации 17.06.2019

По современным представлениям независимо от канцерогенного воздействия происходит нарушение структуры онкогенов или/и дезактивация генов-супрессоров. В результате функционирования нерегулируемых онкобелков происходит активация внеклеточных протеаз, разрушение межклеточного матрикса, вызывающее инвазию, разрушение межклеточных связей и метастазирование. Для реализации опухолевого процесса необходима активация транскрипции, но многие онкогены не обладают этим свойством. Можно заключить, что большинство онкобелков не являются конечными эффекторами развития опухоли, а передают сигнал на некий элемент, транскрипционный фактор, который и «продвигает» опухолевый процесс. В данном обзоре рассматриваются механизмы канцерогенеза, вызванного различными онкобелками, и делается заключение, что общим для них является активация аэробного гликолиза (эффект Варбурга), регулируемого, как правило, через стимуляцию транскрипционного фактора HIFα. Обсуждается роль аэробного гликолиза на ранних стадиях канцерогенеза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипоксия, эффект Варбурга, воспаление, RAS, SRC, HIFα, MYC, mTOR.

DOI: 10.1134/S0320972519100014

Основные характеристики злокачественного опухолевого роста: инвазия – разрушение внеклеточного матрикса с последующим прорастанием опухоли в окружающую ткань, и метастазирование – нарушение межклеточных связей, приводящее к отрыву опухолевых клеток от основной массы опухоли, способность этих клеток выживать в жидкой среде, избегая аноикиса, и размножаться в отдаленном чужеродном органе. Эти физиологические особенности опухолевого процесса идут рука об руку и определяют ее злокачественность и отличие от поведения нормальных зрелых клеток. Можно заключить, что хотя бы на начальном этапе инвазия и метастазирование реализуются по общему механизму. Показано, что инвазия происходит из зон опухоли с пониженным уровнем pH, а в зонах опухоли с нормальным уровнем pH инвазия не наблюдается [1]. Введение животным с опухолью слабо щелочного буфера (карбонатного или Tris-HCl) уменьшает метастазирование и рост опухоли [2, 3]. Уровень pH в клетках нормальной и опухолевой ткани различен. Среднее значение pH внутри клетки нормальной ткани имеет нейтральное значение, а в межклеточном пространстве – слабо щелочное (7,35–7,45). В опухолевой клетке картина противоположная: внутри клетки значение pH щелочное (7,12–7,90), вне клетки – кислое (6,2–6,9) [4]. Подкисление межклеточного пространства стимулирует активность металло- и других протеаз, что вызывает разрушение межклеточного матрикса и межклеточное взаимодействие. Основной фактор подкисления межклеточного пространства в ткани опухоли – это процесс гликолиза. Методом позитронно-эмиссионной томографии с использованием меченого радиоактивным фтором аналога глюкозы (2-фтор-2-дезокси-D-глюкозы) продемонстрировано, что инвазия происходит из зон опухоли с повышенным потреблением глюкозы [5, 6], что характеризует гликолиз.

Процесс развития опухоли может быть вызван различными воздействиями: химическими веществами, отличающимися по структуре и механизму действия, облучением, биологиче-

Принятые сокращения: МКТ – монокарбоксилат транспортер, АФК – активные формы кислорода, NOX – комплекс НАДФН-оксидазы.

скими факторами (бактериальной и вирусной инфекцией), а также случайными спонтанными мутациями (эффект «несчастного случая»). По современным представлениям, независимо от канцерогенного воздействия, в клетках происходит нарушение структуры протоонкогенов и/или дезактивация генов-супрессоров. Образующиеся нерегулируемые онкобелки вызывают появление общих свойств у опухолевых клеток, характеризующих злокачественность: инвазию и метастазирование.

При этом в зависимости от канцерогенного воздействия активируются различные онкогены, функционирующие в различных сигнальных цепях. Для реализации опухолевого процесса необходима экспрессия многих генов, кодирующих белки, которые в нормальных клетках взрослого организма, как правило, не активированы: теломераза, антиапоптические семейства Bcl-2, белки гликолиза, антидифференцировочные и др. Однако, многие протоонкогены не являются транскрипционными факторами. Так, продукты генов семейства *SRC* являются тирозинкиназами, продукты генов m*TOR*, *RAF* – серин-треониновыми киназами, а *RAS* – малыми ГТФ-азами. Можно сделать вывод, что онкобелки не являются конечными эффекторами развития опухоли, а передают сигнал на некий другой элемент, транскрипционный фактор, который и является двигателем опухолевого процесса.

Существует ли для каждого типа онкобелка «свой» канцерогенный «двигатель» или имеется общий универсальный элемент опухолевого развития? В данном обзоре будут приведены данные, согласно которым анализируемые онкобелки реализуют свой онкогенный потенциал по общему механизму.

Поскольку основным элементом начального этапа развития опухоли является подкисление межклеточного пространства, вызванного гликолизом, следует предположить, что независимо от канцерогенного воздействия происходит активация гликолиза. Цель данного обзора – это анализ имеющихся данных по действию различных, наиболее часто встречающихся в человеческой патологии, продуктов мутированных онкогенов (*RAS*, *SRC*, *mTOR*, *MYC*) для получения ответа на вопрос: действительно ли они активируют аэробный гликолиз, и какое это имеет значение в канцерогенезе?

«КЛАССИЧЕСКИЙ» ПУТЬ АКТИВАЦИИ ГЛИКОЛИЗА

Гликолиз – естественный процесс, который реализуется в нормальной ткани при гипоксии. При нормоксии в результате многочисленных ферментативных воздействий конечным продуктом превращения глюкозы в цитоплазме является пируват, который транспортируется в митохондрии, и под действием фермента пируватдегидрогеназы образует ацетилкоэнзим А, компонент трикарбонового цикла (рис. 1). При гипоксии конечным продуктом превращения глюкозы является лактат, образующийся из пирувата. Важный фактор перехода клеток на гликолиз – синтез фермента киназа пируватдегидрогеназы, который фосфорилирует пируватдегидрогеназу и делает ее неактивной. Синтезируется также фермент лактатдегидрогеназа А, который превращает пируват в лактат. Лактат, являющийся кислотой, вместе с протоном транспортируется из клетки трансмембранным монокарбоксилат транспортером (МКТ), что и вызывает подкисление межклеточного пространства. Активация перечисленных ферментов при гипоксии происходит благодаря функционированию транскрипционного фактора семейства HIFα (более подробно о регуляции HIFα см. ниже).

АЭРОБНЫЙ ГЛИКОЛИЗ

При злокачественном росте гликолиз наблюдается также в зонах опухоли с достаточной оксигенацией. Впервые способность опухолевых клеток переключаться с тканевого дыхания на гликолиз при достаточном количестве кислорода в клетке был описан Отто Варбургом в прошлом веке [7], и поэтому аэробный гликолиз называют эффектом Варбурга.

Опухолевые клетки пластичны в регуляции биохимических процессов, протекающих в них, и примером такой пластичности является способность к аэробному гликолизу. Необходимо заметить, что гликолиз является не только процессом, обеспечивающим митохондрии компонентом для трикарбонового цикла и образования АТФ, но в процессе превращения глюкозы образуются «строительные материалы» необходимые при клеточном делении, особенно при неконтролируемом опухолевом росте. Так, глюкозо-6-фосфат может превращаться не только в фруктозо-6-фосфат и далее в пируват, но и под действием глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы направляться в пентозный цикл с образованием рибозы, необходимой для синтеза нуклеотидов (рис. 1). При ферментативных реакциях в пентозном цикле происходит восстановление НАДФ до НАДФН, что важно для протекания различных окислительно-восстановительных процессов в опухоли. Ввиду того, что процесс

гликолиза происходит в цитоплазме, АТФ, образующаяся при гликолизе, более доступна для клеточных функций, чем АТФ, образующаяся в митохондриях, и при этом не наблюдается синтез токсических активных форм кислорода (АФК), как в митохондриях. Меньшая эффективность образования АТФ при гликолизе, по сравнению с ее образованием в митохондриях, компенсируется большим поступлением в клетку глюкозы, благодаря увеличенному синтезу транспортера глюкозы и других ферментов превращения глюкозы. Недавно введен в обиход термин «обратный эффект Варбурга» (reverse Warburg effect). Это словосочетание означает, что в процессе роста опухоли ее эпителиальные клетки стимулируют в окружающих опухоль фибробластах (Carcinoma associated fibroblast, CAF) переход на аэробный гликолиз [8] по неизвестному в настоящий момент механизму. В результате образующийся в них лактат, накапливающийся в межклеточном пространстве, транспортируется в клетки опухоли через МКТ. Под действием лактатдегидрогеназы В лактат превращается в пируват и является добавочным источником энергии для опухоли. Важным элементом регуляции функций клетки, как при аэробном, так и анаэробном гликолизе, является экспрессия генов множественной лекарственной устойчивости [9], что позволяет опухолевым клеткам выживать в условиях химиотерапии. Надо иметь также в виду, что в процессе гликолиза и активации HIFα, помимо подкисления межклеточного пространства, происходят события необходимые для опухолевого роста.

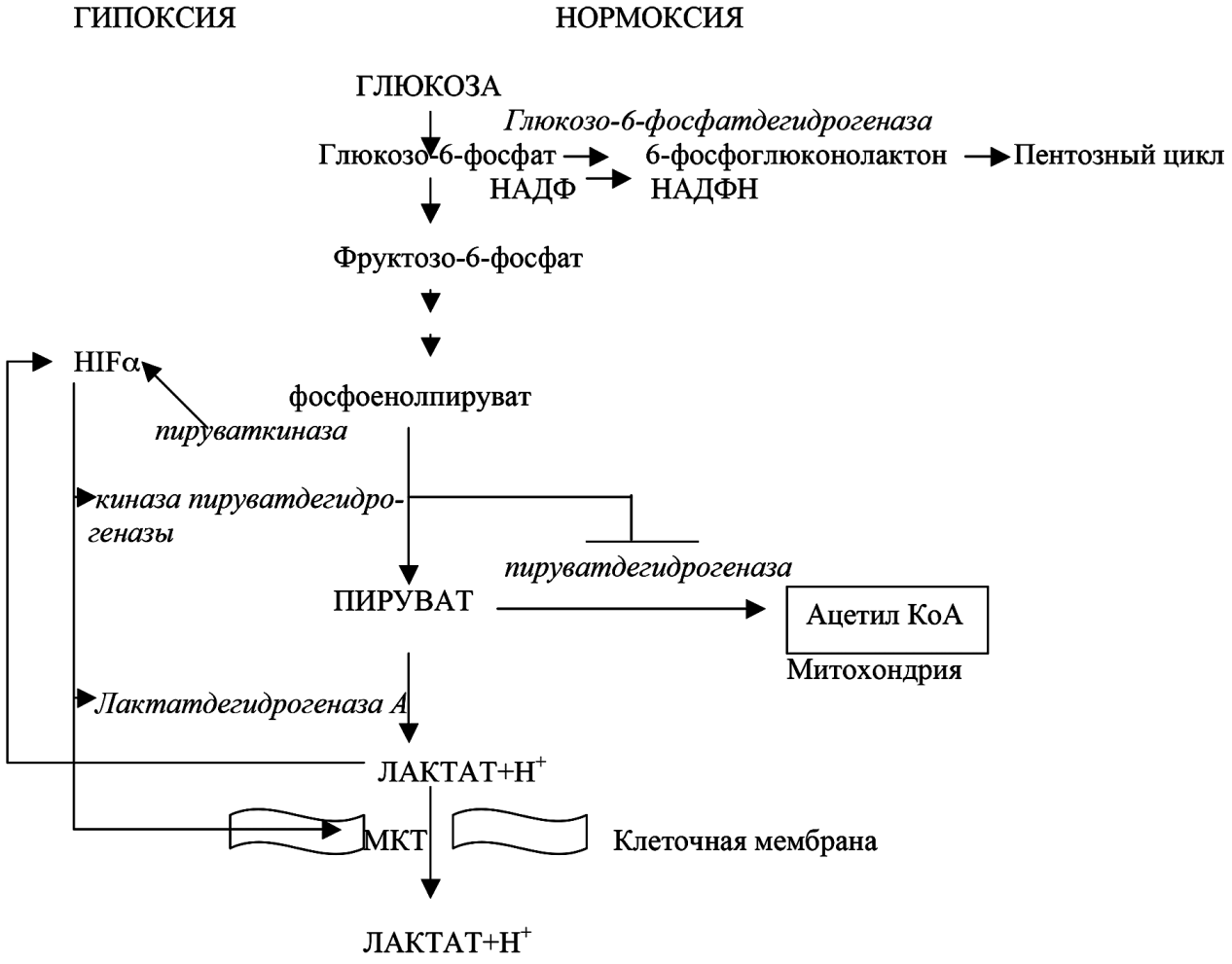

Рис. 1. Регуляция гликолиза при гипоксии и нормоксии. При нормоксии глюкоза в результате ряда ферментативных реакций образует пируват, который под действием пируватдегидрогеназного комплекса транспортируется в митохондрии, где превращается в ацетилкоэнзим А. При гипоксии накапливается транскрипционный фактор HIFα, который в комплексе с белком ARNT вызывает синтез ингибитора пируватдегидрогеназы – киназы пируватдегидрогеназы. Стимулируется синтез фермента лактатдегидрогеназа А, превращающего пируват в лактат и монокарбоксилат транспортера (МКТ), транспортирующий (лактат + H^+) в межклеточное пространство. По механизму обратной связи пируваткиназа и лактат усиливают действие HIFα. Ферменты показаны курсивом. (Более подробно в тексте)

Считается, что в антиапоптической защите опухолевых клеток принимает участие гексокиназа II, которая синтезируется в опухолевых клетках. Помимо участия в превращении глюкозы, гексокиназа II взаимодействует с белком VDAC, расположенным во внешней мембране митохондрий, что приводит к ингибированию выхода цитохрома С через VDAC-каналы и ингибированию апоптоза [10]. При гипоксии, при участии HIFα, активируются гены дедифференцировки, и клетки опухоли поддерживаются в «стволовом» состоянии [11, 12].

Таким образом, аэробный гликолиз в опухолевых клетках важен для реализации опухолевого потенциала и характеризуется, как «визитная карточка» злокачественного процесса.

ФУНКЦИИ И РЕГУЛЯЦИЯ HIFα

Одним из основных регуляторов перехода клеток на гликолиз как при гипоксии, так и при оксигенации, стимулирующих экспрессию генов гликолиза и блокирующих поступление пирувата, продукта превращения глюкозы, участвующего в трикарбоновом цикле в митохондрии, является транскрипционный комплекс HIFα–ARNT. Регуляторным звеном этого комплекса являются белки семейства HIFα, поскольку уровень белка ARNT в клетке постоянен. Известны 3 изоформы белка HIFα – HIF1α, HIF2α и HIF3α, все они активируются при гипоксии. Функционально HIF1α и HIF2α близки между собой, а роль HIF3α в функционировании клетки в настоящий момент недостаточно изучена. Белки HIFα принадлежат к классу транскрипционных факторов, называемых «спираль-петля-спираль» (helix-loop-helix).

Помимо переключения функционирования клеток с тканевого дыхания на гликолиз и усиления синтеза всех ферментов гликолиза, в том числе транспортера глюкозы [13], комплекс HIFα–ARNT вызывает экспрессию и других генов, кодирующих белки, участвующие в развитии опухолевого процесса: теломеразу, стимулирующую иммортализацию [14]; VEGF, стимулирующий рост сосудов [15]; Bcl2, ингибирующий апоптоз [16]. Происходит остановка дифференцировки и активация генов дедифференцировки [17, 18], синтез металлопротеаз матрикса [19], активация генов множественной лекарственной устойчивости [9], синтез лизилоксидазы [20], фермента, участвующего в образовании метастатических ниш. Происходит синтез различных протонных помп [21], транспортирующих протоны в межклеточное пространство. Комплекс HIFα–ARNT вызывает экспрессию фермента киназы пируватдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы А и монокарбоксилат транспортера [21] (рис. 1). Помимо этого, комплекс HIFα–ARNT участвует в более тонких настройках в регуляции энергообеспечения клетки: стимулирует экспрессию цитохромоксидазы изоформы 4-2, которая более эффективно связывается с кислородом, чем изоформа 4-1, которая экспрессируется при нормоксии. Одновременно комплекс HIFα–ARNT стимулирует экспрессию белка LON, который является протеазой и специфически разрушает изоформу цитохромоксидазы 4-1 [22].

Регуляция HIFα происходит на уровне белка. Уровень мРНК HIFα относительно постоянен. При нормоксии HIFα окисляется ферментом пролилоксидазой по пролинам в положениях 402 и 405 (HIFα(OH_2)) [23, 24]. Окисленный HIFα взаимодействует с убиквитинлигазным комплексом VHL, убиквитинируется и направляется в протеасомы, где разрушается. Известны 3 изоформы пролилоксидазы. Наиболее эффективной в отношении HIFα является изоформа пролилоксидаза-2 [24]. Окисление HIFα сопровождается одновременным соокислением 2-оксоглютарата до сукцината. Образующийся сукцинат является ингибитором пролилоксидазы [25]. «Классический» путь активации HIFα обусловлен образованием активных форм кислорода в дыхательной цепи митохондрий. При гипоксии АФК в форме супероксида синтезируются в комплексах 1 и 3 дыхательной цепи митохондрий. Благодаря структурным особенностям комплекса 1 образовавшиеся АФК направляются в митохондриальный матрикс, а образовавшиеся в комплексе 3 – к митохондриальной мембране [26]. Под действием митохондриальной супероксиддисмутазы супероксид превращается в перекись водорода, которая свободно проходит через митохондриальную мембрану в цитоплазму. В цитоплазме перекись водорода окисляет SH-группы пролилоксидазы с образованием -S–S- связей и димеризацией фермента [27], что дезактивирует пролилоксидазу и ведет к накоплению HIFα [28]. Подтверждением сказанного является то, что в клетках с отсутствием митохондриальной ДНК, которая кодирует компоненты дыхательной цепи, при гипоксии не происходит активация HIFα.[29]. В клетках с нокаутированным геном компонента дыхательной цепи цитохрома С, в которых не образуется АФК, также не наблюдалась активация HIFα в условиях гипоксии [30]. Предотвратить накопление HIFα при гипоксии может только антиоксидант, проникающий в митохондрии, Mito-Q, а не «классические» антиоксиданты типа ацетилцистеина [31], функционирующие в цитоплазме.

О том, что повышенная постоянная экспрессия HIFα является канцерогенным фактором, свидетельствуют эпидемиологические данные. Известны случаи наследственных раков в семьях с инактивирующей мутацией в гене убиквитинлигазы *VHL*, ответственного за деградацию белка HIFα [32, 33], а также в семьях с инактивирующей мутацией гена *SDH*, приводящей к постоянному высокому уровню сукцината в клетке, блокированию активности пролилоксидазы сукцинатом и повышенному уровню HIFα [34].

Переход клеток на гликолиз увеличивает активность HIFα благодаря положительной обратной связи. Так, фермент пируваткиназа, экспрессия которого, как и всех генов гликолиза, регулируется HIFα, катализирует протекание реакции образования пирувата из фосфоенолпирувата и одновременно увеличивает связывание HIFα с узнающим участком ДНК, усиливая способность экспрессировать соответствующие гены [35] (рис. 1). Лактат, являющийся конечным продуктом превращения глюкозы при гликолизе, стабилизирует HIFα и увеличивает его активность [36].

Уровень HIFα в нормальных клетках регулируется и вне стрессовых ситуаций, к которым можно отнести гипоксию.

Количество HIFα на разных стадиях клеточного цикла неодинаково. На стадиях G2 и митоза происходит стабилизация HIFα, благодаря фосфорилированию HIFα циклин-зависимой киназой 1 (cdk1) по Ser688, что наблюдается в нормальных клетках в отсутствии гипоксии [37]. В работе лаборатории д-ра Semenza подтверждается, что на стадии G2/митоз происходит стабилизация белка HIFα, а на стадии G1 происходит деградация HIFα [38]. Известно, что в печеночной дольке снабжение клеток кислородом падает от перипортальной зоны к перивенозной зоне. Показано, что чем дальше клетки расположены от перипортальной зоны, тем выше в них экспрессия HIFα, ферментов гликолиза и других белков, регулируемых HIFα [39]. Также известно, что активированные Т-лимфоциты при нормоксии переходят на гликолиз через активацию HIFα [40, 41].

РЕГУЛЯЦИЯ АЭРОБНОГО ГЛИКОЛИЗА И HIFα ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КАНЦЕРОГЕННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

Воспаление. Общеизвестно, что хроническое воспаление является фактором, способствующим развитию опухолевого процесса [42]. При воспалении происходит образование АФК и активация различных провоспалительных цитокинов. Более ранние исследования связывали опасность развития опухоли при хроническом воспалении преимущественно с мутагенным действием АФК [42, 43]. В настоящий момент взгляд на механизм канцерогенного действия хронического воспаления изменился, и образующиеся АФК рассматриваются не только как потенциальные мутагены, но и как факторы, способные стимулировать аэробный гликолиз. При воспалении основным производителем АФК является лейкоцитарный мембран-ассоциированный ферментный комплекс семейства НАДФН-оксидазы (NOX). В настоящее время известно 7 изоформ NOX (NOX1–5, DUOX1, DUOX2) в мембранах различных как иммунных, так и не иммунных клеток. Одним из механизмов активации NOX является, вызванное цитокинами, образование комплекса с малыми ГТФазными белками семейства RAC [44]. В неактивном состоянии компоненты «разобраны», а при необходимости происходит их сборка в единый функциональный комплекс. NOX синтезирует АФК в форме супероксида. Образование супероксида происходит в результате переноса электрона с НАДФН на флавин NOX, находящийся в комплексе с цитохромом B, который осуществляет одноэлектронный перенос на кислород с образованием АФК [45]. Образовавшийся супероксид превращается в перекись водорода или под воздействием супероксиддисмутазы, или спонтанно. АФК направляются как в межклеточное, так и внутриклеточное пространство. В цитоплазме АФК взаимодействуют с сульфгидрильными группами пролилоксидазы, ингибируя ее функционирование. В результате в клетке происходит накопление HIFα, что вызывает переход клеток на гликолиз, независимо от уровня кислорода в клетке. Показано, что при воспалении происходит накопление HIFα [46]. В пользу того, что активация HIFα происходит в результате функционирования NOX говорит то, что ингибитор различных изоформ NOX (дифенилениодония хлорид (diphenyleneiodonium chloride)) или воздействие siPHK препятствует активации HIFα [47]. Ксенографт опухолевых клеток кишечника HT-29, нокаутированных по NOX1, демонстрирует замедленный рост сосудов, что, как считают авторы, связано с падением уровня HIFα [48]. Постоянная экспрессия NOX5 в клетках различных опухолей человека вызывает увеличение уровня HIFα в оксигенированных клетках. Нокаут NOX5 в этих клетках приводит к падению в них уровня HIFα и уменьшению злокачественности [49]. Таким образом образующиеся при воспалении АФК увеличивают в клетках уровень HIFα. Высокий уровень экспрессии раз-

личных изоформ NOX обнаружен во многих опухолях человека [45, 50].

Другой механизм увеличения уровня HIFα и, соответственно, гликолиза при воспалении связан с активацией транскрипционного фактора NF-κB. Он представляет собой димер, связанный с ингибирующим участком, называемым ингибиторным белком (inhibitory protein, I-κβ) [51, 52]. При воспалении различные участники воспалительного процесса активируют киназы семейства IKK, которые фосфорилируют участок I-κβ, что приводит к его деградации, а освободившаяся часть белкового комплекса транспортируется в ядро, где функционирует как транскрипционный фактор, вызывая экспрессию различных генов, в том числе HIFα [53] (рис. 2, *1*).

Определить роль каждого из перечисленных факторов в канцерогенезе при воспалении в настоящее время не представляется возможным. По-видимому, это зависит от органа и типа клеток.

Онкогенные белки семейства RAS. Наиболее часто встречающимися мутациями в онкогенах опухолей человека являются мутации в генах семейства *RAS*. Известны три основных представителя семейства генов *RAS*: *N-RAS*, *K-RAS*, *H-RAS*. Продукты этих генов неравномерно распределены по клеткам органов. Наиболее распространенным является K-RAS. Показано, что в большинстве опухолей легких, желудка, кишечника и поджелудочной железы наблюдаются мутации в этом семействе генов [54]. Белки семейства RAS принадлежат к большой группе белков, носящих общее название «малые ГТФ-азы». При активации белки этого семейства взаимодействуют с ГТФ, образуя функционально активный комплекс, взаимодействующий с белками-мишенями, активируя их. Для прекращения их активности и прерывания сигнала необходимо взаимодействие с соответствующими ГТФ-азами, которые дефосфорилируют ГТФ, превращая его в ГДФ. Комплекс RAS–ГДФ неактивен и для последующей активации RAS необходимо вытеснение ГДФ специальным регуляторным белком (GDF-exchange factor), что делает возможным взаимодействие RAS с ГТФ и его активацию. Распространенными онкомутациями в генах белков RAS являются мутации в 12-м, 13-м и 61-м кодонах, не позволяющей ГТФ-азе взаимодействовать с комплексом RAS–ГТФ, что приводит к постоянной активности комплекса [55, 56]. Показано, что постоянно активный белок RAS вызывает экспрессию ферментов гликолиза, блокируя активность митохондрий [57, 58]. При исследовании механизма канцерогенного действия мутированного *RAS* с мутацией в 12-м кодоне было показано, что его трансформирующее действие связано с образованием активных форм кислорода [59, 60] и аккумуляцией HIFα [27]. Поскольку HIFα является основным регулятором перехода клеток на гликолиз, то его аккумуляция в условиях оксигенации свидетельствует о переключении функционирования клеток на аэробный гликолиз. Подтверждением того, что аккумуляция HIFα происходит в результате образования АФК, являются эксперименты с введением антиоксиданта N-ацетилцистеина, который препятствует трансформирующему действию мутированного *RAS* и накоплению HIFα. Образование АФК происходит в результате активации NOX белком RAS, поскольку ингибитор NOX дифениленио дония хлорид препятствовал образованию АФК [60, 61]. Активация NOX при действии мутированного белка RAS определяется двумя факторами. Во-первых, онкобелок RAS активирует ГТФ-азу RAC (рис. 2, *2*). [62–64], которая, как говорилось выше, является активатором NOX. Делеция гена *RAC* у мышей предотвращала развитие опухоли кожи, поджелудочной железы и легких при введении животным мутантного гена *RAS* [59]. У мышей с инактивирующей мутацией в гене *Tiam*1, продукт которого является активатором RAC, предотвращается развитие опухолей кожи, вызванных геном *RAS* [65]. Помимо активации RAC, при действии онкогенного *RAS* одновременно наблюдают экспрессию NOX через активацию транскрипционного фактора GATA-6 (рис. 2, *2*) [66, 67]. Активация происходит в результате фосфорилирования GATA-6 серин-треониновой киназой ERK, активируемой постоянным функционированием H-RAS в регуляторной цепи RAS–RAF–MEK–ERK [66]. Подтверждением роли GATA-6 в активации NOX1 является то, что инактивирующая мутация в гене *GATA-6* препятствовала накоплению NOX1 при действии мутированного *H-RAS* [66]. Для онкобелка K-RAS показано, что помимо активации белка RAC, он способен активировать образование АФК не только через активацию NOX, но и благодаря способности взаимодействовать с мембраной митохондрий, изменяя функционирование дыхательной цепи митохондрий. Показано также, что K-RAS взаимодействует с митохондриальной мембраной, что вызывает падение на ~50% митохондриального потенциала, уменьшение потребления кислорода, ингибирование комплекса 1 дыхательной цепи, но при этом происходит значительное увеличение образования АФК, видимо, в комплексе 3 дыхательной цепи (рис. 2, *2*) [68–70]. RAS вызывает

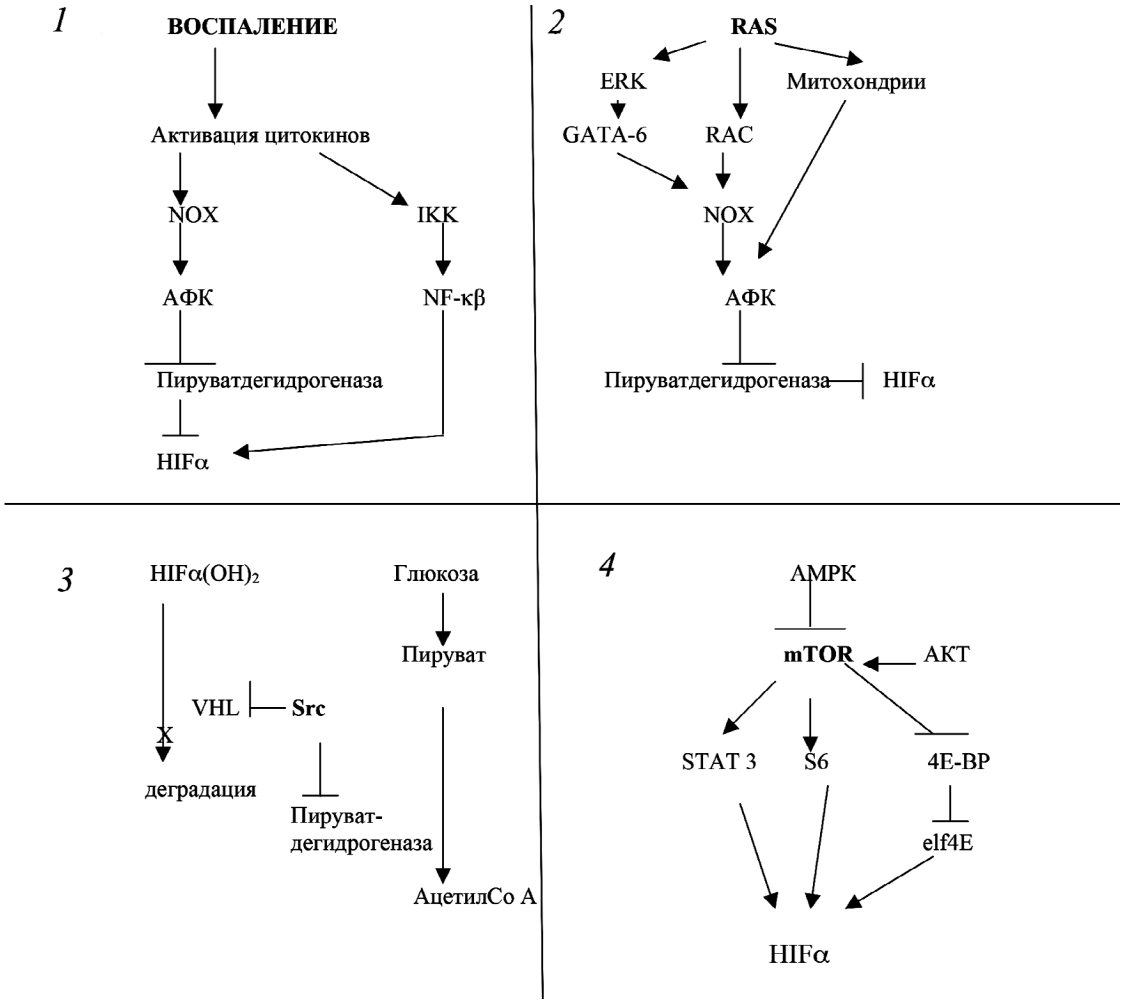

Рис. 2. Схемы активации HIFα и эффекта Варбурга при действии ряда онкобелков. *1* – При воспалении происходит активация НАДФ-Н оксидазы (NOX) с образованием АФК, которые блокируют активности пролилоксидазы, что приводит к увеличению уровня HIFα. Цитокины также активируют транскрипционный фактор NF-κB, (через активацию киназы IKK), который вызывает экспрессию HIFα. *2* – Мутированный белок RAS активирует белок RAC, который стимулирует белок NOX с образованием АФК. Постоянно функционирующий RAS через ERK активирует транскрипционный фактор GATA-6, который увеличивает синтез NOX. Мутированный K-RAS взаимодействует с митохондриями, что приводит к образованию АФК. *3* – Активированный белок SRC фосфорилирует убиквитинлигазу VHL, что предотвращает разрушение окисленного по пролинам HIFα ($HIF\alpha(OH_2)$), а также фосфорилирует пируватдегидрогеназу, делая ее не активной. *4* – Белок mTOR активирует факторы трансляции S6 и elf4E, что увеличивает образование белков, в том числе HIFα. mTOR фосфорилирует транскрипционный фактор STAT3, что увеличивает его активность. Одним из факторов транскрипции является ген *HIFα*

также падение уровня антиоксидантных ферментов: каталазы и супероксиддисмутазы-2 [69], что способствует накоплению АФК в клетке. Вызванная K-RAS деполяризация митохондриальной мембраны в некоторых случаях может привести к выходу цитохрома С из митохондрий и к апоптозу [71]. Нарушение функций митохондрий различными воздействиями предотвращает канцерогенез, вызванный мутированным *K-RAS*. Ингибирование функционирования гена транскрипции в митохондриях препятствует *K-RAS* вызванному канцерогенезу [68]. При ингибировании комплекса 1 дыхательной цепи митохондрий ротеноном уменьшается субстратнезависимый рост опухолевых клеток в культуре и перевитой подкожно опухоли кишечника мыши CT26 с мутированным геном *K-Ras* [69].

Онкогенные белки семейства SRC. Повышенная активность семейства нерецепторных тирозинкиназ SRC наблюдается во многих опухолях человека, таких как опухоли молочной железы, кишечника, предстательной железы [72], гематологические новообразования [73]. Тот факт, что белок SRC способен активировать аэробный гликолиз, был впервые продемонстрирован еще в 1978 г. Было показано, что введение в клетки

цыпленка термозависимого гена *v-SRC* переводило клетки на гликолиз при пермиссивной температуре (температура, при которой ген *v-SRC* функционировал), а при температуре, при которой происходило выключение функционирования гена *v-SRC*, клетки переходили на тканевое дыхание [74]. Наиболее вероятным казалась возможность прямого фосфорилирования пролилоксидазы белком SRC с инактивацией ее активности. Однако специально проведенное исследование показало, что белок SRC не фосфорилирует пролилоксидазу [75]. Активированный SRC, видимо, может увеличивать уровень HIFα по нескольким различным механизмам. Одним из механизмов действия белка SRC, связанным с переводом клетки на аэробный гликолиз, является то, что он фосфорилирует по положению Tyr289 пируватдегидрогеназу, делая ее неактивной. В результате в цитоплазме накапливается пируват, отключается митохондриальное дыхание, падает потребление кислорода, и клетка вынуждена переключиться на гликолиз независимо от уровня кислорода [76] (рис. 2, *3*). Другой путь переключения клеток на гликолиз связан с тем, что SRC фосфорилирует белок VHL по Tyr185, после чего он направляется в протеасомы на деградацию [77]. Поскольку белок VHL является убиквитинлигазой для белка HIFα, последний накапливается в клетке (рис. 2, *3*). По-видимому, некоторые клеточные факторы реализуют свою способность накапливать в клетке HIFα, активируя SRC. Так, показано, что активация аэробного гликолиза при действии глюкокортикостероидов обусловлена активацией ими белка c-SRC, который и накапливает в клетке HIFα [78] по механизму, как считают авторы, связанному с разрушением белка VHL, благодаря фосфорилированию тирозинкиназой SRC.

mTOR. В настоящий момент одним из наиболее изучаемых компонентов регуляторных цепей является серин-треониновая киназа mTOR. Считается, что эта киназа играет важную роль как в реализации опухолевого процесса при действии некоторых онкогенных факторов, так и в процессе старения. Ингибирование mTOR вызывает продление жизни у нематод и мышей [79, 80]. Показано, что в некоторых опухолях человека, таких как опухоли толстого кишечника, почек и молочной железы выявляются мутации mTOR, что возможно является причиной развития опухоли [81, 82]. mTOR участвует в различных регуляторных цепях и может являться промежуточным звеном в развитии опухолевого процесса, вызванного различными онкогенами. Рапамицин, ингибитор mTOR, не только продлевает жизнь подопытным животным, но и препятствует развитию рака у стареющих животных, [83], что свидетельствует о возможных общих механизмах в процессах старения и канцерогенеза. Одной из известных функций mTOR является стимуляция трансляции, благодаря фосфорилированию белка 4E-BP, что приводит к активации трансляционного белка elf4E и фосфорилированию белка S6K, также участвующего в трансляционном процессе. В результате усиления трансляции и синтеза белков увеличивается количество производимого белка HIFα (рис. 2, *4*). [84]. Кроме того, mTOR фосфорилирует по серину транскрипционный фактор STAT3, активируя его [85, 86]. Среди генов, транскрипцию которых стимулирует STAT3, присутствует *HIFα* [86, 87] (рис. 2, *4*). Одним из механизмов активации mTOR является соотношение АМФ/АТФ в клетке. При недостатке энергетического потенциала и высоком уровне соотношения АМФ/АТФ активируется АМФ-активируемая протеинкиназа, которая ингибирует активность mTOR [88, 89]. Ингибирование этой протеинкиназы, приводящее к активации mTOR, переводит клетку в аэробный гликолиз, увеличивает уровень HIFα в условиях оксигенации и ускоряет рост опухоли [90]. Другой механизм активации mTOR связан с функционированием цепи: мембранный тирозинкиназный рецептор – фосфоинозитол-3-киназа – протеинкиназа B (другое название AKT) – mTOR [91]. Уменьшение активности AKT приводит к падению злокачественных свойств, таких как инвазивность, способность к миграции клеток SKOV-3 в культуре, а увеличение активности – к усилению этих свойств [92]. Grabiner et al. считают, что изменение активности AKT влияет на активность mTOR, через функционирование которого реализуются опухолеродные свойства AKT [82]. Эти результаты подтверждают стимулирующую роль mTOR в развитии опухоли.

Онкогенные белки семейства MYC. Онкобелки семейства MYC (L-Myc, N-Myc, c-Myc), как и белки семейства HIFα, принадлежат к классу «спираль-петля-спираль» (helix-loop-helix). MYC является регуляторным звеном транскрипционного комплекса MYC–MAX, который принимает участие в различных клеточных функциях, таких как пролиферация, апоптоз, ингибирование начальных стадий дифференцировки, стимуляция дедифференцировки и биогенез митохондрий [93–95].

В нормально функционирующих клетках время жизни активированного комплекса коротко. Регуляция MYC происходит как на уровне транскрипции, так и на белковом уровне. Повышенная экспрессия *MYC* наблюдается во многих опухолях человека: молочной железы,

кишечника, опухолях лимфоидной ткани [96]. Высокая экспрессия *MYC* в опухолях связана с различными генетическими событиями: увеличением числа копий, хромосомными транслокациями, увеличением стабильности мРНК и белка [96]. Считается, что развитие опухолевого процесса в различных типах опухолей человека связано с мутациями гена *MYC*, влияющими на протекание различных клеточных функций, в которых принимают участие, как онкогены, так и гены-супрессоры, такие как *PTEN*, *BRCA b*, и другие [97]. В опухолевых клетках с повышенной активностью MYC показана меньшая способность клеток к взаимодействию с субстратом, благодаря уменьшению эспрессии Е-кадхерина и повышенной нестабильности генома, что приводит к образованию новых опухолевых клонов [98]. Показано, что активированный комплекс MYC–MAX стимулирует экспрессию различных генов, кодирующие белки гликолиза (мембранные транспортеры глюкозы, гексокиназу II и др.) [99], а также лактатдегидрогеназу А [100]. В результате происходит увеличение потребления глюкозы и образование лактата. Одновременно MYC стимулирует биосинтез митохондрии и, соответственно, увеличивается синтез митохондриальной АТФ благодаря увеличению активности дыхательной цепи митохондрий, а также увеличивается пролиферативная активность клеток опухоли [95]. Активация лактатдегидрогеназы А, при функционировании MYC, вызывает в клетке накопление лактата, который является стабилизатором HIFα [35, 101]. Фермент пируваткиназа, экспрессия которого увеличивается при гликолизе, катализирует протекание реакции образования пирувата из фосфоенолпирувата и одновременно увеличивает связывание HIFα с узнающим участком ДНК, усиливая способность экспрессировать соответствующие гены [35].

MYC и HIFα, поскольку принадлежат к одному классу белков, могут конкурировать друг с другом за связывание с MAX. В нормальных клетках при гипоксии HIFα выигрывает конкуренцию у MYC и блокирует его транскрипционную активность [102–104]. В этой ситуации HIFα ингибирует пролиферацию, стимулированную MYC [105, 106], возможно, благодаря активации ингибитора пролиферации белка p21 [105]. Однако в опухолях с высокой экспрессией MYC, благодаря высокой концентрации белка, HIFα не может конкурировать с MYC за MAX и происходит транскрипция генов, чувствительных как к MYC, так и HIFα [107], что усиливает анаэробный гликолиз и протекание опухолевого процесса, и предотвращается ингибирование пролиферации, вызванной HIFα. Таким образом, активированный MYC напрямую не влияет на HIFα, но увеличивает активность белка опосредованно, через активацию гликолиза.

Важнейший элемент злокачественного роста опухоли – это разрушение межклеточного матрикса, вызывающее инвазию и нарушение межклеточного взаимодействия, являющегося начальной стадией метастазирования. Оба эти процесса стимулируются подкислением внеклеточной среды, приводящим к активации протеаз. Уменьшение pH в межклеточном пространстве обусловлено переходом клетки с тканевого дыхания на гликолиз. В отличие от нормоксии конечным продуктом превращения глюкозы является лактат, который транспортируется вместе с протоном в межклеточное пространство, подкисляя его. При нормальном уровне кислорода основной путь энергообеспечения связан с функционированием дыхательной цепи митохондрий, в которой образующийся из глюкозы пируват превращается в ацетилкоэнзим А и включается в трикарбоновый цикл. В опухолевых клетках происходят физиологические перестройки в метаболизме. Переход на гликолиз обусловлен, с одной стороны, гипоксией в определенной части опухоли, связанной с увеличением количество опухолевых клеток, характеризующих опухолевый рост, а с другой стороны, эффектом Варбурга, стимуляция которого, как обсуждалось в данном обзоре, характерна для действия различных онкогенов.

Основным фактором переключения на гликолиз (как анаэробный, так и аэробный) является экспрессия гена киназы пируватдегидрогеназы, продукт которого фосфорилирует пируватдегидрогеназу, делая ее неактивной, что приводит к накоплению в клетке пирувата, превращению в лактат и выходу его вместе с протоном из клетки. Этот процесс переключения на гликолиз в большинстве случаев, как при достаточном количестве кислорода, так и при гипоксии, регулируется белком HIFα. При гипоксии накопление этого белка связано с образованием АФК в митохондриях, приводящим к ингибированию регулятора HIFα-пролилоксидазы. При постоянно «включенных» онкобелках протекание гликолиза в клетках поддерживается независимо от уровня кислорода в них. Механизмы включения гликолиза онкобелками разнообразны и зависят от функций конкретного онкобелка. В некоторых случаях происходит накопление АФК в цитоплазме, что вызывает инактивацию пролилоксидазы, как и при гипоксии. Возможна инактивация других участников регуляции гликолиза, таких как убиквитинлигазы

VHL, пируватдегидрогеназы. Увеличение уровня основного регулятора гликолиза HIFα происходит также благодаря стимуляции трансляции и транскрипции. Транскрипционый фактор MYC вызывает экспрессию различных генов гликолиза, приводящую, помимо прочего, к усилению активности HIFα.

На поставленный во введении вопрос: «Существует ли для каждого типа онкобелка “свой” канцерогенный “двигатель” или имеется общий универсальный элемент опухолевого развития?», мы склонны ответить, что таким общим «двигателем» можно считать, с некоторыми оговорками, HIFα.

Гипоксия наблюдается уже при относительно небольших размерах опухоли. Этот факт вызывает вопросы: является ли эффект Варбурга необходимым элементом опухолевого процесса и важно ли для развития опухоли свойство онкогенов стимулировать эффект Варбурга или оно не имеет функционального значения в развитии опухоли?

Мы предполагаем, что эффект Варбурга необходим, помимо прочего, для реализации развития опухоли на самых ранних этапах. Одиночная опухолевая клетка или небольшое их количество не способно преодолеть регуляторное воздействие окружающих нормальных клеток. В этих условиях анаэробный гликолиз дает возможность, разрушая межклеточное взаимодействие, минимизировать регуляторное действие окружающих нормальных клеток на образовавшийся опухолевый клон.

Надо иметь также в виду, что в процессе гликолиза и активации HIFα, помимо подкисления межклеточного пространства, происходят события, необходимые для опухолевого роста. Считается, что в антиапоптической защите опухолевых клеток принимает участие гексокиназа II, которая синтезируется преимущественно в опухолевых клетках. Помимо участия в превращении глюкозы, гексокиназа II взаимодействует с белком VDAC, расположенном во внешней мембране митохондрий, что приводит к ингибированию выхода цитохрома C через VDAC-каналы и ингибированию апоптоза [105]. При гипоксии и при участии HIFα активируются гены дедифференцировки, и клетки опухоли поддерживаются в «стволовом» состоянии [106, 107].

Некоторые активированные онкогены, которые напрямую не влияют на HIFα или гликолиз, но находятся в сигнальных цепях, в функционировании которых участвуют другие протоонкогены, способные активировать HIFα или процесс гликолиза, реализуют свой онкогенный потенциал благодаря их активации. Так, в трансформированных солями мышьяка уроэпителиальных клетках человека наблюдается повышенная экспрессия гена рецептора эпителиального фактора роста HER2, а также функционально дальше расположенного гена *SRC*. В клетках, нокаутированных по HER2, трансформация не наблюдается. Ингибирование активности SRC также предотвращает трансформацию. Zhou et al. считают, что трансформирующее действие солями мышьяка реализуется, благодаря активации ими HER2, который, в свою очередь, вызывает постоянную активность SRC, а тот, в свою очередь, – HIFα [108].

В то же время некоторые гены-супрессоры реализуют свой антиканцерогенный эффект, блокируя активность HIFα. Показано, что прогрессия многих типов злокачественных опухолей (молочной железы, кишечника, желудка и других) обратно коррелирует с экспрессией белка BRD7, являющегося белком-супрессором [109, 110]. Его действие обусловлено тем, что это вещество ингибирует аэробный гликолиз, ускоряя убиквитирование HIFα по неизвестному пока механизму [109].

О важности HIFα в развитии опухолевого процесса говорит и то, что повышенный уровень экспрессии HIFα в различных типах опухолей является плохим прогностическим фактором [43, 111, 112]. Поэтому создание ингибиторов функционирования HIFα может иметь важное клиническое значение. Создаются препараты, ингибирующие функционирование HIFα, и они позиционируются в качестве веществ, обладающих противоопухолевой активностью [113, 114]. Но в настоящий момент ингибиторы HIFα в клиническую практику не вошли.

Финансирование. Работа выполнена и финансировалась в рамках бюджетной темы № АААА-А19-119031390107-7 «Генотоксическое действие химиотерапевтических препаратов на медперсонал при лечении онкологических пациентов».

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Estrella, V., Chen, T., Lloyd, M., Wojtkowiak, J., Cornnell, H.H., Ibrahim-Hashim, A., Bailey, K., Balagurunathan, Y., Rothberg, J.M., Sloane, B.F., Johnson, J., Gatenby, RA., and Gillies, R.J. (2013) Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion, *Cancer Res.*, **73**, 1524–1535, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2796.
2. McCarty, M.F., and Whitaker, J. (2010) Manipulating tumor acidification as a cancer treatment strategy, *Altern. Med. Rev.*, **15**, 264–272.
3. Martin, N.K., Robey, I.F., Gaffney, E.A., Gillies, R.J., Gatenby, R.A., and Maini, P.K. (2012) Predicting the safety and efficacy of buffer therapy to raise tumour pHe: an integrative modelling study, *Br. J. Cancer*, **106**, 1280–1287, doi: 10.1038/bjc.2012.58.
4. Harguindey, S., Arranz, J.L., Polo Orozco, J.D., Rauch, C., Fais, S., Cardone, R.A., and Reshkin, S.J. (2013). Cariporide and other new and powerful NHE1 inhibitors as potentially selective anticancer drugs – an integral molecular/biochemical/metabolic/clinical approach after one hundred years of cancer research, *J. Transl. Med.*, **11**, 282, doi: 10.1186/1479-5876-11-282.
5. Schlaepfer, I.R., Glode, L.M., Hitz, C.A., Pac, C.T., Boyle, K.E., Maroni, P., Deep, G., Agarwal, R., Lucia, S.M., Cramer, S.D., Serkova, N.J., and Eckel, R.H. (2015) Inhibition of lipid oxidation increases glucose metabolism and enhances 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-D-glucose uptake in prostate cancer mouse xenografts, *Mol. Imaging Biol.*, **17**, 529–538, doi: 10.1007/s11307-014-0814-4.
6. Guan, Z.W., Xu, B.X., Wang, R.M., Sun, L., and Tian, J.H. (2013) Hyperaccumulation of (18)F-FDG in order to differentiate solid pseudopapillary tumors from adenocarcinomas and from neuroendocrine pancreatic tumors and review of the literature, *Hell. J. Nucl. Med.*, **16**, 97–102, doi: 10.1967/s002449910084.
7. Warburg, O., Posener, K and Negelein, E. (1924) Uber den stoffwechsel der karzinomzellen, *Biochemische Zeitschrift*, **152**, 309–344.
8. Pavlides, S., Whitaker-Menezes, D., Castello-Cros, R., Flomenberg, N., Witkiewicz, A.K., Frank, P.G., Casimiro, M.C., Wang, C., Fortina, P., Addya, S., Pestell, R.G., Martinez-Outschoorn, U.E., Sotgia, F., and Lisanti, M.P. (2009 The reverse Warburg effect: aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma, *Cell Cycle*, **8** 3984–4001.
9. Yingqian, L.V., Shan, Z., Jinzhu, H., Likang, Z., Zixin, Y., and Zhao, L. (2015) Hypoxia-inducible factor-1α induces multidrug resistance protein in colon cancer, *Onco Targets Ther.*, **8**, 1941–1948, doi: 10.2147/OTT.S82835.
10. Krasnov, G.S., Dmitriev, A.A., and Lakunina, V.A. (2013) Targeting VDAC-bound hexokinase II: a promising approach for concomitant anti-cancer therapy, *Expert Opin. Ther. Targets*, **17**, 1221–1230, doi: 10.1517/14728222.2013.833607.
11. Mazumdar, J., Dondeti, V., and Simon, M.C. (2009) Hypoxia-inducible factors in stem cells and cancer, *J. Cell. Mol. Med.*, **13**, 4319–28, doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00963.x.
12. Axelson, H., Fredlund, E., Ovenberger, M., Landberg, G., and Pahlman, S. (2005) Hypoxia-induced dedifferentiation of tumor cells – a mechanism behind heterogeneity and aggressiveness of solid tumors, *Semin. Cell Dev. Biol.*, **16**, 554–563.
13. Marin-Hernandez, A., Gallardo-Perez, J.C., Ralph, S.J., Rodriguez-Enriquez, S., and Moreno-Sanchez, R. (2009) HIF-1alpha modulates energy metabolism in cancer cells by inducing over-expression of specific glycolytic isoforms, *Mini Rev. Med. Chem.*, **9**, 1084–1101.
14. Lou, F., Chen, X., Jalink, M., Zhu, Q., Ge, N., Zhao, S., Fang, X., Fan, Y., Bjorkholm, M., Liu, Z., and Xu, D. (2007) The opposing effect of hypoxia-inducible factor-2alpha on expression of telomerase reverse transcriptase, *Mol. Cancer Res.*, **5**, 793–800.
15. Khromova, N.V., Kopnin, P.B., Stepanova, E.V., Agapova, L.S., and Kopnin, B.P. (2009) p53 Hot-spot mutants increase tumor vascularization via ROS-mediated activation of the HIF1/VEGF-A pathway, *Cancer Lett.*, **276**, 143–151, doi: 10.1016/j.canlet.2008.10.049.
16. Peng, X.H., Karna, P., Cao, Z., Jiang, B.H., Zhou, M., and Yang, L., (2006) Cross-talk between epidermal growth factor receptor and hypoxia-inducible factor-1alpha signal pathways increases resistance to apoptosis by up-regulating survivin gene expression, *J. Biol. Chem.*, **281**, 25903–25914.
17. Zhu, H., Wang, D., Liu, Y., Su, Z., Zhang, L., Chen, F., Zhou, Y., Wu, Y., Yu, M., Zhang, Z., and Shao, G. (2013) Role of the hypoxia-inducible factor-1 alpha induced autophagy in the conversion of non-stem pancreatic cancer cells into $CD133^+$ pancreatic cancer stem-like cells, *Cancer Cell Int.*, **13**, 119, doi: 10.1186/1475-2867-13-119.
18. Helczynska, K., Kronblad, A., Jogi, A., Nilsson, E., Beckman, S., and Landberg, G. (2003) Hypoxia promotes a dedifferentiated phenotype in ductal breast carcinoma in situ, *Cancer Res.*, **63**, 1441–1444.
19. Shin, D.H., Dier, U., Melendez, J.A., and Hempel, N. (2015) Regulation of MMP-1 expression in response to hypoxia is dependent on the intracellular redox status of metastatic bladder cancer cells, *Biochim. Biophys. Acta*, **1852**, 2593–2602.
20. Erler, J. T., and Giaccia, A. J. (2006) Lysyl oxidase mediates hypoxic control of metastasis, *Cancer Res.*, **66**, 10238–10241.
21. Kobliakov, VA. (2017) Role of proton pumps in tumorigenesis, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 401–412, doi: 10.1134/S0006297917040010.
22. Fukuda, R., Zhang, H., Kim, J.W., Shimoda, L., Dang, C.V., and Semenza, G.L. (2007) HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells, *Cell*, **129**, 111–122.
23. Lee, K.A., Roth, R.A., and LaPres, J.J. (2007) Hypoxia, drug therapy and toxicity, *Pharmacol. Ther.*, **113**, 229–246, doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.08.001.
24. Berra, E., Benizri, E., Ginouves, A., Volmat, V., Roux, D., and Pouyssegur, J. (2003) HIF prolyl-hydroxylase 2 is the key oxygen sensor setting low steady-state levels of HIF-1alpha in normoxia, *EMBO J.*, **22**, 4082–4090.
25. Selak, M.A., Armour, S.M., MacKenzie, E.D., Boulahbel, H., Watson, D.G., Mansfield, K.D., Pan, Y., Simon, M.C., Thompson, C.B., and Gottlieb, E. (2005) Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF-alpha prolyl hydroxylase, *Cancer Cell*, **7**, 77–85.
26. Chandel, N.S., McClintock, D.S., Feliciano, C.E., Wood, T.M., Melendez, J.A., Rodriguez, A.M., and Schumacker, P.T. (2000) Reactive oxygen species generated at mitochondrial complex III stabilize hypoxia-inducible factor-1alpha during hypoxia: a mechanism of O_2 sensing, *J. Biol. Chem.*, **275**, 25130–25138.
27. Lee, G., Won, H.S., Lee, Y.M., Choi, J.W., Oh, T.I., Jang, J.H., Choi, D.K., Lim, B.O., Kim, Y.J., Park, J.W., Puigserver, P., and Lim, J.H. (2016) Oxidative dimerization of PHD2 is responsible for its inactivation and contributes to metabolic reprogramming via HIF-1α activation, *Sci. Rep.*, **6**, 18928, doi: 10.1038/srep18928.
28. Cash, T.P., Pan, Y., and Simon, M.C. (2007) Reactive oxygen species and cellular oxygen sensing, *Free Radic. Biol. Med.*, **43**, 1219–1225.

29. Chandel, N.S., E.Maltepe, E., Goldwasser, E., Mathieu, C.E., Simon, M.C., and Schumacker, P.T. (1998) Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxiainduced transcription, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 11715–11720.
30. Mansfield, K.D., Guzy, R.D., Pan, Y., Young, R.M., Cash, T.P., Schumacker, P.T., and Simon, M.C. (2005). Mitochondrial dysfunction resulting from loss of cytochrome *c* impairs cellular oxygen sensing and hypoxic HIF-alpha activation, *Cell Metab.*, **1**, 393–399.
31. Bell, E.L., Klimova, T.A., Eisenbart, J., Moraes, C.T., Murphy, M.P., Budinger, G.R., and Chandel, N.S. (2007) The Qo site of the mitochondrial complex III is required for the transduction of hypoxic signaling via reactive oxygen species production, *J. Cell Biol.*, **177**, 1029–1036.
32. Henegan, J.C. Jr., and Gomez, C.R. (2016) Heritable cancer syndromes related to the hypoxia pathway, *Front. Oncol.*, **6**, 68, doi: 10.3389/fonc.2016.00068.
33. Yang, H., and Kaelin, W.G. Jr. (2001) Molecular pathogenesis of the von Hippel-Lindau hereditary cancer syndrome: implications for oxygen sensing, *Cell Growth Differ.*, **12**, 447–455.
34 Zhao, T., Mu, X., and You, Q. (2017) Succinate: an initiator in tumorigenesis and progression, *Oncotarget*, **8**, 53819–53828, doi: 10.18632/oncotarget.17734.
35. Luo, W., Hu, H., Chang, R., Zhong, J., Knabel, M., O'Meally, R., Cole, R.N., Pandey, A., and Semenza, G.L. (2011) Pyruvate kinase M2 is a PHD3-stimulated coactivator for hypoxia-inducible factor 1, *Cell*, **145**, 732–744.
36. De Saedeleer, C.J., Copetti, T., Porporato, P.E., Verrax, J., Feron, O., and Sonveaux, P. (2012) Lactate activates HIF-1 in oxidative but not in Warburg-phenotype human tumor cells, *PLoS One*, **7**, e46571, doi: 10.1371/journal.pone.0046571.
37. Warfel, N.A., Dolloff, N.G., Dicker, D.T., Malysz, J., and El-Deiry,W.S. (2013) CDK1 stabilizes HIF-1α via direct phosphorylation of Ser668 to promote tumor growth, *Cell Cycle*, **12**, 3689–3701.
38. Hubbi, M.E., Gilkesa, D.M., Hu, H., Ahmede, I., and Semenza, G.L. (2014) Cyclin-dependent kinases regulate lysosomal degradation of hypoxia-inducible factor 1α to promote cell-cycle progression, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, E3325–E3334.
39. Kietzmann, T. (2017) Metabolic zonation of the liver: the oxygen gradient revisited, *Redox Biol.*, **11**, 622–630.
40. Phan, A.T., and Goldrath, A.W. (2015) Hypoxia-inducible factors regulate T cell metabolism and function, *Mol. Immunol.*, **68**, 527–535, doi: 10.1016/j.molimm.2015.08.004.
41. Michalekand, R.D., and Rathmell, J.C. (2010) The metabolic life and times of a T-cell, *Immunol. Rev.*, **236**, 190–202, doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00911.x.
42. Ohshima, H., Tatemichi, M., and Sawa, T. (2003) Chemical basis of inflammation-induced carcinogenesis, *Arch. Biochem. Biophys.*, **417**, 3–11.
43. Schwartsburd, P.M. (2003) Chronic inflammation as inductor of pro-cancer microenvironment: pathogenesis of dysregulated feedback control, *Cancer Metastasis Rev.*, **22**, 95–102.
44. Bokoch, G.M., and Knaus, U.G. (2003) NADPH oxidases: not just for leukocytes anymore! *Trends Biochem. Sci.*, **28**, 502–508.
45. Morry, J., Ngamcherdtraku, W., and Yantasee, W. (2017) Oxidative stress in cancer and fibrosis: opportunity for therapeutic intervention with antioxidant compounds, enzymes, and nanoparticles, *Redox Biol.*, **11**, 240–253, doi: 10.1016/j.redox.2016.12.011.
46. Balamurugan, K. (2016) HIF-1 at the crossroads of hypoxia, inflammation, and cancer, *Int. J. Cancer*, **138**, 1058–1066.
47. Block, K., Gorin, Y., Hoover, P., Williams, P., Chelmicki, T., Clark, R.A., Yoneda, T., and Abboud, H.E. (2007) NAD(P)H oxidases regulate HIF-2alpha protein expression, *J. Biol. Chem.*, **282,** 8019–8026.
48. Juhasz, A., Markel, S., Gaur, S., Liu, H., Lu, J., Jiang, G., Wu, X., Antony, S., Wu, Y., Melillo, G., Meitzler, J.L., Haines, D.C., Butcher, D., Roy, K., and Doroshow, J.H. (2017) NADPH oxidase 1 supports proliferation of colon cancer cells by modulating reactive oxygen species-dependent signal transduction, *J. Biol. Chem.*, **292**, 7866–7887.
49. Antony, S., Jiang, G., Wu, Y., Meitzler, J.L., Makhlouf, H.R., Haines, D.C., Butcher, D., Hoon, D.S., Ji, J., Zhang, Y., Juhasz, A., Lu, J., Liu, H., Dahan, I., Konate, M., Roy, K.K., and Doroshow, J.H. (2017) NADPH oxidase 5 (NOX5)-induced reactive oxygen signaling modulates normoxic HIF-1α and p27Kip1 expression in malignant melanoma and other human tumors, *Mol. Carcinog.*, **56**, 2643–2662.
50. Skonieczna, M., Hejmo, T., Poterala-Hejmo, A., Cieslar-Pobuda, A., and Buldak, R.J. (2017) NADPH oxidases: insights into selected functions and mechanisms of action in cancer and stem cells, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2017**, 9420539, doi: 10.1155/2017/9420539.
51. Baeuerle, P.A., and Baltimore, D. (1996) NF-kappa B: ten years after, *Cell*, **87**, 13–20.
52. D'Ignazio, L., Bandarra, D., and Rocha, S. (2016) NF-κB and HIF crosstalk in immune responses, *FEBS J.*, **283**, 413–424, doi: 10.1111/febs.13578.
53. Remels, A.H., Gosker, H.R., Verhees, K.J., Langen, R.C., and Schols, A.M. (2015) TNF-α-induced NF-κB activation stimulates skeletal muscle glycolytic metabolism through activation of HIF-1α, *Endocrinology*, **156**, 1770–1781.
54. Pylayeva-Gupta, Y., Grabocka, E., and Bar-Sagi, D. (2011) RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web, *Nat. Rev. Cancer*, **11**, 761–774.
55. Scheffzek, K., Ahmadian, M.R., Kabsch, W. Wiesmuller, L., Lautwein, A., Schmitz, F., and Wittinghofer, A. (1997) The Ras-RasGAP complex: structural basis for GTPase activation and its loss in oncogenic Ras mutants, *Science*, **277**, 333–338.
56. Bryant, K.L., Mancias, J.D., Kimmelman, A.C., and Der, C.J. (2014) KRAS: feeding pancreatic cancer proliferation, *Trends Biochem. Sci.*, **39**, 91–100, doi: 10.1016/j.tibs.2013.12.004.
57. Hu, Y., Lu, W., Chen, G., Wang, P., Chen, Z., Zhou, Y., Ogasawara, M., Trachootham, D., Feng, L., and Pelicano, H. (2012) K-ras(G12V) transformation leads to mitochondrial dysfunction and a metabolic switch from oxidative phosphorylation to glycolysis, *Cell Res.*, **22**, 399–412.
58. Chesney, J., and Telang, S. (2013) Regulation of glycolytic and mitochondrial metabolism by ras, *Curr. Pharm. Biotechnol.*, **14**, 251–260.
59. Irani, K., Xia, Y., Zweier, J.L., Sollott, S.J., Der, C.J., Fearon, E.R., Sundaresan, M., Finkel, T., and Goldschmidt-Clermont, P.J. (1997) Mitogenic signaling mediated by oxidants in Ras-transformed fibroblasts, *Science*, **275**, 1649–1652.
60. Mitsushita, J., Lambeth, J.D., and Kamata, T. (2004) The superoxidegenerating oxidase Nox1 is functionally required for Ras oncogene transformation, *Cancer Res.*, **64**, 3580–3585.
61. Komatsu, D., Kato, M., Nakayama, J., Miyagawa, S., and Kamata, T. (2008) NADPH oxidase 1 plays a critical mediating role in oncogenic Ras-induced vascular endothelial growth factor expression, *Oncogene*, **27**, 4724–4732, doi: 10.1038/onc.2008.102.
62. Qiu, R.G., Chen, J., Kirn, D., and Moon, A. (1995) An essential role for Rac in Ras transformation, *Nature*, **374**, 457–459.

63. Kissil, J.L., Walmsley, M.J., Hanlon, L., Haigis, K.M., Bender Kim, C.F., Sweet-Cordero, A., Eckman, M.S., Tuveson, D.A., Capobianco, A.J., Tybulewicz, V.L., and Jacks, T. (2007) Requirement for Rac1 in a K-ras induced lung cancer in the mouse, *Cancer Res.*, **67**, 8089–8094.
64. Kazanietz, M.G., and Caloca, M.J. (2017) The Rac GTPase in cancer: from old concepts to new paradigms, *Cancer Res.*, **77**, 5445–5451.
65. Malliri, A., van Der Kammen, R.A., Clark, K., van der Valk, M., Michiels, F., and Collard, J.G. (2002) Mice deficient in the Rac activator Tiam1 are resistant to Ras-induced skin tumours, *Nature*, **417**, 867–871.
66. Adachi, Y., Shibai, Y., Mitsushita, J., Shang, W.H., Hirose, K., and Kamata, T. (2008) Oncogenic Ras upregulates NADPH oxidase 1 gene expression through MEK-ERK-dependent phosphorylation of GATA-6, *Oncogene*, **27**, 4921–4932.
67. Wu, R.F., and Terada, L.S. (2009) Ras and Nox: linked signaling networks? *Free Radic. Biol. Med.*, **47**, 1276–1281, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.037.
68. Neuzil, J., Rohlena, J., and Dong, L.F. (2012) K-Ras and mitochondria: dangerous liaisons, *Cell Res.*, **22**, 285–287, doi: 10.1038/cr.2011.160.
69. Weinberg, F., Hamanaka, R., Wheaton, W.W., Weinberg, S., Joseph, J., Lopez, M., Kalyanaraman, B., Mutlu, G.M., Budinger, G.R., and Chandel, N.S. (2010). Mitochondrial metabolism and ROS generation are essential for K-ras-mediated tumorigenicity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 8788–8793.
70. Martin, T.D., Cook, D.R., Choi, M.Y., Li, M.Z., Haigis, K.M., and Elledge, S.J. (2017). Role for mitochondrial translation in promotion of viability in K-Ras mutant cells, *Cell Rep.*, **20**, 427–438.
71. Heit, B., Yeung, T., and Grinstein, S. (2011) Changes in mitochondrial surface charge mediate recruitment of signaling molecules during apoptosis, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **300**, C33–C41.
72. Irby, R.B., and Yeatman, T.J. (2000) Role of Src expression and activation in human cancer, *Oncogene*, **19**, 5636–5642.
73. Siveen, K.S., Prabhu, K.S., Achkar, I.W., Kuttikrishnan, S., Shyam, S., Khan, A.Q., Merhi, M., Dermime, S., and Uddin, S. (2018) Role of non receptor tyrosine kinases in hematological malignances and its targeting by natural products, *Mol. Cancer*, **17**, 31, doi: 10.1186/s12943-018-0788-y.
74. Carroll, R.C., Ash, J.F., Vogt, P.K., and Singer, S.J. (1978) Reversion of transformed glycolysis to normal by inhibition of protein synthesis in rat kidney cells infected with temperature-sensitive mutant of Rous sarcoma virus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 5015–5019.
75. Lee, H.Y., Lee, T., and Lee, N. (2011) Src activates HIF1α not through direct phosphorylation of HIF1α specific prolyl-4 hydroxylase 2 but through activation of the NADPH oxidase/Rac pathway, *Carcinogenesis*, **32**, 703–712.
76. Jin, Y., Cai, Q., Shenoy, A.K., Lim, S., Zhang, Y., Charles, S., Tarrash, M., Fu, X., Kamarajugadda, S., Trevino, J.G., Tan, M., and Lu, J. (2016) Src drives the Warburg effect and therapy resistance by inactivating pyruvate dehydrogenase through tyrosine-289 phosphorylation, *Oncotarget*, **7**, 25113–25124.
77. Chou, M.T., Anthony, J., Bjorge, J.D., and Fujita, D.J. (2010) The von Hippel–Lindau tumor supressor protein is destabilized by Src: implications for tumor angiogenesis and progression, *Genes Cancer*, **1**, 225–238.
78. Vettori, A., Greenald, D., Wilson, G.K., Peron, M., Facchinello, N., Markham, E., Sinnakaruppan, M., Matthews, L.C., McKeating, J.A., Argenton, F., and van Eeden, F.J.M. (2017) Glucocorticoids promote von Hippel–Lindau degradation and Hif1α stabilization, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **114**, 9948–9953.
79. Leontieva, O.V., Demidenko, Z.N., and Blagosklonny, M.V. (2015) Dual mTORC1/C2 inhibitors suppress cellular geroconversion (a senescence program), *Oncotarget*, **6**, 23238–23248.
80. Leontieva, O.V., and Blagosklonny, M.V. (2014) M-TOR of pseudo-hypoxic state in aging: Rapamycin to the rescue, *Cell Cycle*, **13**, 509–515.
81. Sato, T., Nakashima, A., Guo, L., Coffman, K., and Tamanoi, F. (2010) Single amino-acid changes that confer constitutive activation of mTOR are discovered in human cancer, *Oncogene*, **29**, 2746–2752.
82. Grabiner, B.C., Nardi, V., Birsoy, K., Possemato, R., Shen, K., Sinha, S., Jordan, A., Beck, A.H., and Sabatini, D.M. (2014) A diverse array of cancer-associated MTOR mutations are hyperactivating and can predict rapamycin sensitivity, *Cancer Discov.*, **4**, 554–563.
83. Blagosklonny, M.V. (2008) Prevention of cancer by inhibiting aging, *Cancer Biol. Ther.*, **7**, 1520–1524.
84. Ma, X.M., and Blenis, J. (2009) Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **10**, 307–318, doi: 10.1038/nrm2672.
85. Busch, S., Renaud, S.J., Schleussner, E., Graham, C.H., and Markert, U.R. (2009) mTOR mediates human trophoblast invasion through regulation of matrix-remodeling enzymes and is associated with serine phosphorylation of STAT3, *Exp. Cell Res.*, **315**, 1724–1733, doi: 10.1016/j.yexcr.2009.01.026.
86. Dodd, K., Yang, J., Shen, M., Sampson, J., and Tee, A. (2015) mTORC1 drives HIF-1α and VEGF-A signaling via multiple mechanisms involving 4E-BP1, S6K1 and STAT3, *Oncogene*, **34**, 2239–2250.
87. Gao, P., Niu, N., Wei, T., Tozawa, H., Chen, X., Zhang, C., Zhang, J., Wada, Y., Kapron, C.M., and Liu, J. (2017) The roles of signal transducer and activator of transcription factor 3 in tumor angiogenesis, *Oncotarget*, **8**, 69139–69161.
88. Shaw, R.J. (2009) LKB1 and AMP-activated protein kinase control of mTOR signalling and growth, *Acta Physiol. (Oxf.)*, **196**, 65–80.
89. Kim, I.Y., and Yu-Ying, He. (2013) Targeting the AMP-activated protein kinase for cancer prevention and therapy, *Front. Oncol.*, **3**, 175, doi: 10.3389/fonc.2013.00175.
90. Faubert, B., Boily, G., Izreig, S., Griss, T., Samborska, B., Dong, Z., Dupuy, F., Chambers, C., Fuerth, B.J., Viollet, B., Mamer, O.A., Avizonis, D., DeBerardinis, R.J., Siegel, P.M., and Jones, R.G. (2013) AMPK is a negative regulator of the Warburg effect and suppresses tumor growth *in vivo*, *Cell Metab.*, **17,** 113–124.
91. Schmelzle, T., and Hall, M. (2000) TOR, a central controller, *Cell*, **103**, 253–262.
92. Kim, E.K., Yun, S.J., Ha, J.M., Kim, Y.W., Jin, I.H., Yun, J., Shin, H.K., Song, S.H., Kim, J.H., Lee, J.S., Kim, C.D., and Bae, S.S. (2011) Selective activation of Akt1 by mammalian target of rapamycin complex 2 regulates cancer cell migration, invasion, and metastasis, *Oncogene*, **30**, 2954–2963.
93. Prendergast, G.C. (1999) Mechanisms of apoptosis by c-Myc, *Oncogene*, **18**, 2967–2987.
94. Yoshida, G.J. (2018) Emerging roles of Myc in stem cell biology and novel tumor therapies, *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **37**, 173, doi: 10.1186/s13046-018-0835-y.
95. Wahlstrom, T., and Henriksson, M.A. (2015) Impact of MYC in regulation of tumor cell metabolism, *Biochim. Biophys. Acta*, **1849**, 563–569.
96. Kalkat, M., De Melo, J., Hickman, K.A., Lourenco, C., Redel, C., Resetca, D., Tamachi, A., Tu, W.B., and Penn, L.Z. (2017) MYC deregulation in primary human cancers, *Genes*, **8**, E151, doi: 10.3390/genes8060151.
97. Schaub, F.X., Dhankani, V., Berger, A.C., Trivedi, M., Richardson, A.B., Shaw, R., Zhao, W., Zhang, X. Ventura, A.,

Ventura, Liu, Y., Ayer, D.E., Hurlin, P.J., Cherniack, A.D., Eisenman, R.N., Bernard, B., and Grandori, C. (2018) Pan-cancer alterations of the MYC oncogene and its proximal network across the cancer genome atlas, *Cell Syst.*, **6**, 282–300.
98. Dang, C.V. (2012) MYC on the path to cancer, *Cell*, **149**, 22–35.
99. Osthus, R.C., Shim, H., Kim, S., Li, Q., Reddy, R., Mukherjee, M., Xu, Y., Wonsey, D., Lee, L.A., and Dang, C.V. (2000) Deregulation of glucose transporter 1 and glycolytic gene expression by c-Myc, *J. Biol. Chem.*, **275**, 21797–21800.
100. He, T.L., Zhang, Y.J., Jiang, H., Li, X.H., Zhu, H., and Zheng, K.L. (2015) The c-Myc-LDHA axis positively regulates aerobic glycolysis and promotes tumor progression in pancreatic cancer, *Med. Oncol.*, **32**, 187, doi: 10.1007/s12032-015-0633-8.
101. Kim, J.W., Gao, P., Liu, Y.C., Semenza, G.L., and Dang, C.V. (2007) Hypoxia-inducible factor 1 and dysregulated c-Myc cooperatively induce vascular endothelial growth factor and metabolic switches hexokinase 2 and pyruvate dehydrogenase kinase 1, *Mol. Cell. Biol.*, **27**, 7381–7393.
102. Zarrabi, A.J., Kao, D., Nguyen, D.T., Loscalzo, J., and Handy, D.E. (2017) Hypoxia-induced suppression of c-Myc by HIF-2α in human pulmonary endothelial cells attenuates TFAM expression, *Cell. Signal.*, **38**, 230–237.
103. Huang, L.E. (2008) Carrot and stick: HIF-alpha engages c-Myc in hypoxic adaptation, *Cell Death Differ.*, **15**, 672–677, doi: 10.1038/sj.cdd.4402302.
104. Goda, N., Ryan, H.E., Khadivi, B., McNulty, W., Rickert, R.C., and Johnson, R.S. (2003) Hypoxia-inducible factor 1alpha is essential for cell cycle arrest during hypoxia, *Mol. Cell. Biol.*, **23**, 359–369.
105. Koshiji, M., Kageyama, Y., Pete, E.A., Horikawa, I., Barrett, J.C., and Huang, L.E. (2004) HIF-1alpha induces cell cycle arrest by functionally counteracting Myc, *EMBO J.*, **23**, 1949–1956.
106. Wang, L., Xue, M., and Chung, D.C. (2016) c-Myc is regulated by HIF-2α in chronic hypoxia and influences sensitivity to 5-FU in colon cancer, *Oncotarget*, **7**, 78910–78917.
107. Dang, C.V., Kim, J.W., Gao, P., and Yustein, J. (2008) The interplay between MYC and HIF in cancer, *Nat. Rev. Cancer*, **8**, 51–56.
108. Zhou, Q., Jin, P., Liu, J., Wang, F., and Xi, S. (2018) HER2 and Src co-regulate proliferation, migration and transformation by downstream signaling pathways in arsenite-treated human uroepithelial cells, *Metallomics*, **10**, 1141–1159.
109. Wang, L.H., Jiang, X.R., Yang, J.Y., Bao, X.F., Chen, J.L., Liu, X., Chen, G.L., and Wu, C.F. (2016). SYP-5, a novel HIF1 inhibitor, suppresses tumor cells invasion and angiogenesis, *Eur. J. Pharmacol.*, **791**, 560–568.
110. Niu, W., Luo, Y., Wang, X., Zhou, Y., Li, H., Wang, H., Fu, Y., Liu, S., Yin, S., Li, J., Zhao, R., Liu, Y., Fan, S., Li, Z., Xiong, W., Li, X., Li, G., Ren, C., Tan, M., and Zhou, M. (2018) BRD7 inhibits the Warburg effect and tumor progression through inactivation of HIF1α/LDHA axis in breast cancer, *Cell Death Dis.*, **9**, 519, doi: 10.1038/s41419-018-0536-7.
111. Semenza, G.L. (2009) Regulation of cancer cell metabolism by hypoxia-inducible factor 1, *Semin. Cancer Biol.*, **19**, 12–16.
112. Masoud, G.N., and Li, W. (2015) HIF-1α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy, *Acta Pharm. Sin. B*, **5**, 378–389, doi: 10.1016/j.apsb.2015.05.007.
113. Park, K., Lee, H.E., Lee, S.H., Lee, D., Lee, T., and Lee, Y.M. (2017) Molecular and functional evaluation of a novel HIF inhibitor, benzopyranyl 1,2,3-triazole compound, *Oncotarget*, **8**, 7801–7813.
114. Masoud, G.N., Wang, J., Chen, J., Miller, D., and Li, W. (2015) Design, synthesis and biological evaluation of novel HIF1α inhibitors, *Anticancer Res.*, **35**, 3849–3859.

MECHANISMS OF REGULATION OF AEROBIC GLYCOLYSIS (WARBURG EFFECT) BY ONCOPROTEINS IN THE PROCESS OF CARCINOGENESIS

Review

V. A. Kobliakov

Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, 115478 Moscow, Russia; E-mail: kobliakov@rambler.ru

Received February 4, 2019
Revised June 17, 2019
Accepted June 17, 2019

According to modern concepts of tumor formation, regardless of the carcinogenic effect, the structure of proto-oncogenes is violated and/or the suppressor genes are deactivated. As a consequence, functioning of unregulated oncoproteins causes activation of extracellular proteases and destruction of intercellular matrix, resulting in the invasion, breaking intercellular contacts, and metastasis. Tumor development requires the activation of some transcription factors. However, many oncoproteins are not the transcription factors. It is possible to assume that many oncoproteins are not the ultimate effectors of tumor development but the transmitters of the carcinogenic signal on certain transcription factor, which promotes the oncogenic process. The mechanisms of carcinogenesis caused by different oncogenes/oncoproteins are considered in the review, and the conclusion is made that common place for all of them is the stimulation of aerobic glycolysis (Warburg effect) regulated, as a rule, via HIFα transcription factor. The role of aerobic glycolysis at early stages of carcinogenesis is discussed.

Keywords: hypoxia, Warburg effect, inflammation, RAS, SRC, HIFα, MYC, mTOR