

УДК 616-006.04 + 612.015.39

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТАБОЛИЧЕСКОМ ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИИ В ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Обзор

© 2019 Д.А. Коршунов*, И.В. Кондакова, Е.Е. Шашова

Томский национальный исследовательский медицинский центр,
634009 Томск, Россия; электронная почта: ieved@ya.ru

Поступила в редакцию 01.03.2019

После доработки 06.05.2019

Принята к публикации 20.06.2019

Метаболическое перепрограммирование является одной из центральных особенностей трансформированных клеток. Постепенное выявление взаимодействия между сигнальными путями, специфичными для неоплазии, и клеточными метаболическими процессами привело к обширным исследованиям перепрограммирования метаболизма опухолей. В обзоре обобщены ключевые результаты о катаболических и анаболических перестройках в опухолевых клетках, в частности, рассмотрены особенности углеводного, липидного, аминокислотного и ацетатного обменов, участвующих в формировании фенотипа раковых клеток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эффект Варбурга, пентозофосфатный путь, глутамин, липогенез, ацетат.

DOI: 10.1134/S0320972519100026

В настоящее время установлено, что в процессе канцерогенеза клеткам требуется перепрограммировать свой катаболический и анаболический метаболизм, чтобы поддерживать жизнеспособность и интенсивный рост в условиях высокой конкуренции с клетками микроокружения. Для этого опухолевые клетки усиливают энергопродукцию и активируют биосинтетические процессы. Одно из ключевых изменений метаболизма опухолевых клеток было открыто в 1920-х гг. Отто Варбургом. Он показал, что раковые клетки усиленно потребляют глюкозу и производят лактат в аэробных условиях (эффект Варбурга, называемый также аэробным гликолизом) [1]. Усиление активности гликолиза в опухолевых клетках по сравнению с нормальными стало отличительной чертой трансформированного фенотипа, который может обеспечивать конкурентное преимущество злокачественных клеток. Раскрытие высокой значимости эффекта Варбурга в канцерогенезе инициировало дальнейшее изучение роли липидного, углеводного и белкового обмена в процессе канцерогенеза [2]. В результате этих исследований было установлено, что опухолевые клетки характеризуются высоким уровнем энергоемких процессов, приводящих к усиленному

синтезу белка и активному синтезу ДНК [2]. Кроме того, с гликолитическим путем функционально связано усиление синтеза жирных кислот *de novo* опухолевыми клетками [3].

В настоящее время считается, что основные признаки рака включают активацию сигнализации, приводящую к усиленной пролиферации, уклонение от супрессоров роста, ингибирование гибели клеток, формирование механизмов, обеспечивающих клеточное бессмертие, индуцирование ангиогенеза, инвазии и метастазирования, перепрограммирование энергетического метаболизма (эффект Варбурга) и избегание иммунного надзора [4]. В данном обзоре излагаются современные представления о перепрограммировании метаболизма в опухолевых клетках.

УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

В подавляющем большинстве злокачественных опухолей наблюдается сверхэкспрессия гликолиз-связанных генов, которая приводит к эффекту Варбурга – уникальному метаболическому фенотипу раковых клеток, характеризующемуся повышением активности гликолиза в 200 раз по сравнению с нормальными клетками независимо от уровня кислорода [5, 6]. Хотя производство АТФ путем гликолиза менее эф-

* Адресат для корреспонденции.

фективно в расчете на единицу потребляемой глюкозы, но метаболические перестройки обеспечивают адекватное и быстрое поступление энергии для биосинтетических процессов раковых клеток и, следовательно, высокую жизнеспособность даже при отсутствии достаточного уровня кислорода в гипоксической области. Аэробный гликолиз протекает быстрее митохондриального окислительного фосфорилирования, способствуя увеличению скорости гидролиза глюкозы. Это, в свою очередь, позволяет раковым клеткам успешно конкурировать с нормальными клетками за поглощение глюкозы для поддержания непрерывного роста. Новые данные указывают на то, что аэробный гликолиз при раке также способствует глутаминолизу, что необходимо для синтеза нуклеиновых кислот, и усиливает пентозофосфатный путь, необходимый для роста и пролиферации раковых клеток. Поступление конечного продукта аэробного гликолиза — лактата из клеток в межклеточное пространство изменяет микроокружение опухоли и воздействует на связанные с раком клетки. В совокупности накопленные данные однозначно демонстрируют, что аэробный гликолиз вовлекает множество молекулярных и функциональных процессов для поддержки прогрессирования рака [6]. Изменение активности гликолиза и содержания соответствующих метаболитов было обнаружено в резистентных к лекарственным препаратам клетках и тканях рака молочной железы, глиобластомы, аденокарциномы поджелудочной железы, рака желудка, миелоидного лейкоза и немелкоклеточного рака легкого [7–10].

В то же время известно, что опухолевые клетки часто находятся в условиях гипоксии, которая облегчает рост, миграцию и инвазию клеток рака, а также повышает устойчивость клеток к противоопухолевым препаратам [11–13]. Было установлено, что ключевая роль в реализации этих явлений в условиях гипоксии принадлежит гипоксия-индуцибельному фактору 1 (HIF-1). Этот фактор состоит из двух субъединиц — HIF-1 α и HIF-1 β , при этом β -субъединица располагается в ядре, а состояние HIF-1 α зависит от содержания кислорода в клетке. При наличии достаточного количества кислорода HIF-1 α быстро гидроксилируется ферментами, принадлежащими к семейству пролилгидроксилаз, после чего полиубиквитинируется белком фон Хиппель—Линдау, который является убиквитин лигазой, затем разрушается протеасомой [14]. В условиях гипоксии пролилгидроксилаза не инактивирует HIF-1 α , в результате чего HIF-1 α мигрирует в ядро клетки, где связывается с β -субъединицей. Этот процесс приводит к

образованию функционально активного комплекса HIF-1 α —HIF-1 β , который активирует транскрипцию ряда генов, связанных с иницированием ангиогенеза и регулированием клеточного метаболизма, что, в конечном счете, способствует опухолевой прогрессии [15]. Также было установлено в эксперименте *in vitro*, что конститутивные уровни HIF-1 α присутствуют в раковых клетках различных линий в условиях нормальной оксигенации [16]. Это происходит в результате инактивации множества различных генов-супрессоров опухоли и активации многочисленных онкогенов, изменяющих содержание различных факторов роста. Один из ключевых путей активации HIF-1 связан с мутацией VHL. Исследования показывают, что β -домен белка pVHL напрямую взаимодействует с кислород-зависимыми доменами деградации субъединиц HIF- α , и в результате этого любые аналогичные мутации, влияющие на β -домен pVHL, будут предотвращать его ассоциацию с HIF-1 α [17].

Также было показано, что на активацию и экспрессию HIF-1 влияют мутации, связанные с инактивацией PTEN (гомолога фосфатазы и тензина). PTEN является опухолевым супрессором, обладающим активностью липидфосфатазы [18]. При стимуляции сигнального PI3K-киназного пути его компоненты активируются за счет превращения PIP-2 в PIP-3, PTEN ингибирует процесс гидролиза PIP-3 до PIP-2, что, в свою очередь, тормозит работу PI3K/AKT/mTOR сигнального пути [18]. Мутации PTEN приводят к неконтролируемой активации Akt и mTOR, что, в конечном итоге, приводит к активации HIF-1 α [19].

Существует предположение, что ингибирование аэробного гликолиза в опухолях может повысить эффективность противоопухолевой терапии. Примером является дезоксиглюкоза, которая ингибирует гексокиназу, ассоциированную с митохондриями и формирующуюся именно при эффекте Варбурга в опухолевых клетках. Благодаря тому, что этот ингибитор имеет более высокое сродство к митохондриально связанной гексокиназе, чем цитозольной, которая присутствует как при аэробном гликолизе, так и в норме, дезоксиглюкоза оказывает противоопухолевый эффект с минимальным токсическим воздействием на нормальные клетки. В настоящее время дезоксиглюкоза проходит многочисленные клинические испытания [20].

Сейчас установлено, что наиболее существенный вклад в реализацию гликолитического фенотипа осуществляют транспортеры глюкозы 1 и 3, гексокиназа 1 и 2, фосфофруктоки-

наза 1 и 2, альдолаза А и С, фосфоглицераткиназа 1, енолаза 1, пируваткиназа М2, киназа пируватдегидрогеназы 1 и, возможно, 2, лактатдегидрогеназа 5, а также монокарбоксилатный переносчик 4. Сверхэкспрессия транспортеров глюкозы 1 и 3, индуцированная HIF-1, активно поддерживает достаточно высокую скорость поглощения глюкозы в опухолевых клетках в ответ на их повышенную потребность в энергетическом и строительном материале. Высокая концентрация ферментов гексокиназы 1 и 2, фосфофруктокиназы 1 и 2, альдолазы С, фосфоглицераткиназы 1, енолазы 1, пируваткиназы М2 непосредственно способствует увеличению интенсивности всех реакций гликолиза до образования пирувата. При этом киназа пируватдегидрогеназы 1 и 2 ингибирует фермент пируватдегидрогеназу, который катализирует окисление пирувата в ацетил-КоА в митохондриях. Таким образом, HIF-1, активируя экспрессию этих киназ, обеспечивает превращение пирувата исключительно в лактат в условиях гипоксии, а также своевременно способствует экспрессии лактатдегидрогеназы 5, которая преобразует пируват в лактат. Картина завершается усилением производства монокарбоксилатного переносчика, отвечающего за выведение лактата из клетки.

Ряд изоферментов гликолиза требуют более детального рассмотрения, так как они вносят значительный вклад в формирование фенотипа аэробного гликолиза.

Гексокиназа (ГК) отвечает за первую лимитирующую стадию гликолиза, при которой глюкоза необратимо фосфорилируется с участием АТФ в глюкозо-6-фосфат. Выделяют четыре изоформы гексокиназы — ГК1, ГК2, ГК3 и ГК4 (или гликокиназа, ГлК) с различной внутриклеточной локализацией, встречаемостью в тканях и кинетическими свойствами. Изоформы ГК 1–3 обладают более высокой аффинностью по отношению к глюкозе, чем ГлК, и в отличие от нее, ингибируются глюкозой-6-фосфатом [21]. В то время как ГлК состоит из одного домена белка, три другие изоформы состоят из двух почти идентичных доменов. В ГК1 и ГК3 в *N*-концевом участке белка находятся сайты регуляции активностей ферментов по принципу отрицательной обратной связи, которая осуществляется глюкозой-6-фосфатом, АДФ и неорганическим фосфатом. Напротив, ГК2 сохраняет каталитическую способность в обоих *C*- и *N*-концевых частях, так что эта изоформа фактически может удваивать скорость фосфорилирования глюкозы, таким образом значительно ускоряя процесс гликолиза [22]. Эта особенность объясняет, почему ГК2 преимущественно экспрессиру-

ется в широком диапазоне злокачественных опухолей, которые требуют повышенной гликолитической активности [23]. В опухолевых клетках ГК2 может находиться в цитозоле, но чаще она связана с трансмембранными потенциалзависимыми анионами каналами (VDAC), расположенными во внешней митохондриальной мембране [24]. Такая локализация препятствует освобождению цитохрома *c* из митохондрий, тем самым защищая раковую клетку от апоптоза. Более того, такое расположение ГК2 делает ее менее чувствительной к ингибированию глюкозой-6-фосфатом, а также защищает ее от протеолитической деградации. Встречается ГК2 в основном в скелетных мышцах и жировой ткани, поэтому можно ожидать, что подавление этого фермента будет сопровождаться минимальным риском формирования побочных эффектов в других здоровых тканях [25]. На данный момент были проведены эксперименты с ингибированием ГК, в которых было показано и обращение вспять процесса эпителиально-мезенхимального перехода в клетках рака молочной железы и подавление их инвазивного роста [26].

Глюкоза-6-фосфатизомераза (ГФИ) обратимо катализирует изомеризацию глюкозо-6-фосфата в фруктозо-6-фосфат. ГФИ имеет несколько свойств: внутри клетки она действует как гликолитический фермент, в то время как вне клетки она ведет себя как цитокин. Молекулярное клонирование и секвенирование определили ГФИ как аутокринный фактор подвижности (АФП), способный стимулировать миграцию раковых клеток. Было обнаружено, что уровень ГФИ/АФП выше как в крови, так и в опухолях различных локализаций у онкобольных, и строго связан с прогрессированием рака, ангиогенезом и метастазированием [27–31]. Также установлено, что экспрессия ГФИ/АФП в опухолевых клетках, находящихся в состоянии гипоксии, регулируется, по крайней мере частично, HIF-1 [32]. Стимуляция подвижности опухолевых клеток инициируется связыванием ГФИ/АФП на поверхности клеток с АФП-рецептором. Funasaka T. et al. сообщают, что использование миРНК для снижения уровня ГФИ/АФП в клетках легких фибросаркомы человека привело к мезенхимально-эпителиальному переходу и, вследствие этого, резкому сокращению метастатических свойств и подвижности клеток [33]. Кроме того, роль ГФИ в инвазивности опухолей подтверждается тем, что этот фермент индуцирует экспрессию матриксной металлопротеиназы-3 в клетках гепатомы, которая, разрушая белки внеклеточного матрикса, способствует миграции этих клеток [34]. Вероятно, именно

участие ГФИ в регуляции клеточной подвижности и является механизмом, посредством которого этот фермент усиливает метастазирование опухолей, и разработка его ингибиторов внесет вклад в создание новых противоопухолевых препаратов с антиметастатическим эффектом.

Глицеральдегидфосфатдегидрогеназа (ГАФДГ) представляет собой пример белка, относящегося к т.н. подрабатывающим белкам (*«moonlighting protein»*). Последние являются новым классом клеточных белков, которые проявляют множественные активности в разных субклеточных локализациях, помимо их первоначально хорошо охарактеризованных функций. Кроме классической роли в производстве энергии, обнаружено, что мембранный ГАФДГ необходим для эндоцитоза и транспортировки железа [35]. Цитоплазматический ГАФДГ регулирует стабильность мРНК и требуется для обмена метаболитами между эндоплазматическим ретикуломом и комплексом Гольджи. Ядерный ГАФДГ участвует в апоптозе, регуляции транскрипции генов, поддержание целостности ДНК, а также экспорте ядерной тРНК. Такая комплексная роль обеспечивает значительный вклад ГАФДГ в опухолегенез. В частности, установлена его роль в выживаемости опухолевых клеток, опухолевом ангиогенезе, а также в контроле экспрессии генов и посттранскрипционной регуляции мРНК опухолевых клеток. Каждый из этих внутриклеточных эффектов коррелирует с опухолевой прогрессией и плохим прогнозом течения онкологического процесса [35]. Кроме того, ГАФДГ индуцирует аутофагию, которая способствует выживаемости клеток при сниженной митохондриальной активности (т.е. в большинстве гликолитических раковых клетках) [36].

Пируваткиназа (ПК) катализирует перенос остатка фосфорной кислоты от фосфоенолпирувата к АДФ с образованием АТФ и пирувата. У млекопитающих существует четыре гомотетрамерных изоформы ПК: изоформа ПК-L, в основном, присутствует в глюконеогенных тканях (печень и почки); ПК-R — в эритроцитах; ПК-M1 локализована в высокоэнергетических тканях (мозг, сердце и скелетные мышцы); ПК-M2 располагается в клетках с высоким уровнем синтеза нуклеиновых кислот (эмбриональные, взрослые стволовые клетки, лейкоциты, тромбоциты, раковые клетки). Первые две изоформы (ПК-L и ПК-R) кодируются одним и тем же геном, но под контролем различных промоторов. При тканевой дифференцировке в эмбриогенезе плода изоформы ПК-M2 постепенно заменяются соответствующими тканеспецифическими изоформами ПК. Напротив, в опухо-

лях происходит повторная экспрессия ПК-M2 с подавлением ПК-M1. Таким образом, ПК-M2 представляет собой опухоль-специфическую форму пируваткиназы и достоверный диагностический биомаркер для различных видов рака [37]. Структурный анализ ПК-M2 показал, что для своей ферментативной активности он нуждается в ионах металлов (Mg^{2+} и K^{+}) [38]. HIF-1 активирует транскрипцию этой изоформы и, в свою очередь, ПК-M2 выступает в качестве коактиватора этого фактора по принципу положительной обратной связи, стимулируя HIF-1-транскрипционную активность генов-мишеней, и в особенности тех из них, которые кодируют некоторые ферменты гликолиза [39]. Также было установлено, что лактат и пируват активируют экспрессию гипоксически-индуцируемых генов независимо от наличия гипоксии, т.е. и при аэробном гликолизе, обеспечивая тем самым поддержание конститутивных уровней HIF-1 α в раковых клетках даже в условиях нормальной оксигенации [40]. Исследования показали, что для накопления белка HIF-1 α в глиомах человека и других линиях раковых клеток в аэробных условиях требуется высокие уровни пирувата. Было установлено, что пируват является ключевым гликолитическим метаболитом, способствующим накоплению HIF-1 α в клетках опухолей. Лактат также способен стимулировать накопление HIF-1 α , но его эффект менее выражен [40]. В то же время было показано, что ни пируват, ни лактат не способны ингибировать протеасомную активность по отношению к HIF-1 α , поэтому точный механизм, лежащий в основе активации накопления HIF-1 α субстратами гликолиза, остается неопределенным [40].

В отличие от гомологичной ПК-M1, которая существует только в активной тетрамерной форме, ПК-M2 меняет конформацию в зависимости от физиологических условий между неактивным димером и активным тетрамером с высоким сродством к фосфоенолпирувату. Переход между двумя конформациями происходит за счет сложной аллостерической модуляции активатором фруктозо-1,6-бисфосфатом или при взаимодействии с некоторыми онкобелками (HPV-16 E7 и pp60V-SRC киназой) [41]. Предположительно, такая регуляция димерных/тетрамерных переходов ПК-M2 в опухолевых клетках позволяет балансировать между гликолитическим производством АТФ (при высокоактивной тетрамерной форме) и синтезом строительных блоков клетки, таких как белки, жирные кислоты и липиды, которые необходимы для быстро пролиферирующих клеток (при неактивной димерной форме). Опухоли таким образом могут адаптироваться к изменениям концен-

траций питательных веществ в окружающей среде благодаря функции «метаболического датчика» ПК-M2 [42]. Можно заключить, что ПК-M2 имеет решающее значение для формирования аэробного гликолиза и обеспечивает преимущество в росте опухолей. Действительно, ингибирование экспрессии ПК-M2 с помощью миРНК и замена на изоформу M1 в линиях раковых клеток человека привели к сокращению производства лактата и увеличению потребления кислорода *in vitro*, а также снижению способности образовывать опухоли *in vivo*, подтверждая тем самым, что переход на M2 изоформу является необходимым моментом для формирования опухолевого метаболического фенотипа (эффекта Варбурга) [43].

Таким образом, при оценке лишь ярко выраженных изменений гликолиза опухолевых клеток становится понятно, что изменения катаболизма затрагивают различные аспекты патогенеза рака, в частности, влияя на процессы метастазирования и механизмы контроля апоптоза. Осознание значимости эффекта Варбурга для развития злокачественного роста клеток стало движущим фактором исследований метаболизма опухолевых клеток в целом. Однако, несмотря на значительные продвижения в понимании изменений, определяющих формирование аэробного гликолиза, остается нерешенным ключевой вопрос относительно канцерогенеза. В литературе обсуждается вопрос: эффект Варбурга формируется как звено патогенеза рака или же является этиологиче-

ским фактором? На наш взгляд, метаболические изменения в опухолевых клетках вызываются многообразными канцерогенными воздействиями, влекущими за собой регуляторные нарушения, приводящие в конечном итоге к функциональным изменениям в клетке. Подтверждением этому являются исследования аэробного гликолиза при вирусном канцерогенезе. ДНК-вирусы (вирус герпеса, вирус Эпштейн–Барр, вирус папилломы) изменяют метаболизм глюкозы в трансформированных клетках на аэробный гликолиз, поддерживая быструю пролиферацию клеток. Кроме того, вирусные белки увеличивают поглощение глюкозы и контролируют микроокружение опухоли, способствуя метастазированию опухолевых клеток [44]. Таким образом, онкогенные воздействия могут на уровне регуляции изменять метаболизм клеток.

ПЕНТОЗОФОСФАТНЫЙ ПУТЬ

Глюкоза, являясь «топливом» для многоклеточных организмов, также задействована в других метаболических процессах, один из которых — пентозофосфатный путь (ПФП), также известный как гексозный монофосфатный шунт. Для протекания этого процесса (как и для гликолиза) не требуется кислорода (рис. 1).

Образующийся на первых этапах гликолиза глюкоза-6-фосфат (Г6Ф) может метаболизироваться двумя путями: изомеризоваться во фруктозо-6-фосфат или подвергаться дегидрирова-

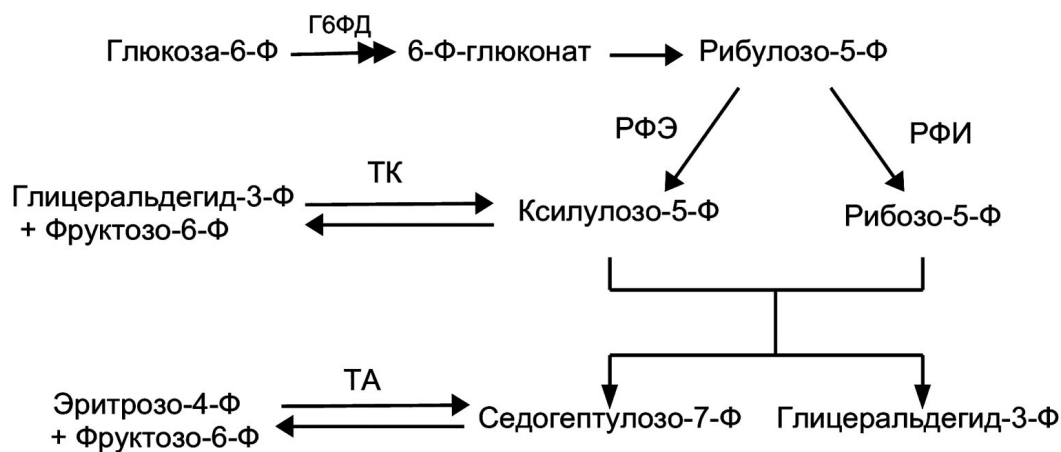


Рис. 1. Схема окислительного и неокислительного этапа пентозофосфатного пути (ПФП). ПФП важен для опухолевых клеток тем, что он генерирует не только пентозные фосфаты для обеспечения высокой скорости синтеза нуклеиновых кислот, но также дает прирост NADPH, необходимый как для синтеза жирных кислот, так и для выживаемости клеток в условиях стресса. Окислительная ветвь в ПФП генерирует NADPH и рибонуклеотиды, имеет три необратимые реакции. Неокислительная ветвь состоит из ряда обратимых реакций, включая в себя дополнительные гликолитические промежуточные продукты, такие как фруктоза-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат, которые могут быть превращены в пентозофосфаты и наоборот. Чаще сверхэкспрессия ферментов ПФП в опухолевых клетках приходится на глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу (Г6ФД), рибулозо-5-фосфат-3-эпимеразу (РФЭ), рибулозо-5-фосфатизомеразу (РФИ), а также транскетолазу (ТК) и трансальдолазу (ТА)

нию Г6Ф-дегидрогеназой (Г6ФД) с участием NADP^+ . ПФП включает окислительную и не-окислительную ветвь. Во время окислительной фазы NADP^+ действует как акцептор электронов в первой и последней окислительных реакциях. Одна молекула глюкозы, окисленная и метаболизируемая ПФП, может давать две молекулы NADPH , который играет ключевую роль как в редуктивном биосинтезе (синтез липидов), так и в антиоксидантной защите клеток [45].

Возможно, наиболее ценная роль окислительной ветви ПФП в опухолегенном процессе — защита от гибели клеток. Антиокислительная защита полностью неэффективна без кофактора NADPH , который служит основным донором электронов как для антиоксидантных ферментов, так и для катаболических реакций. NADPH поставляет протоны для поддержания жизненно важных компонентов антиокислительной системы, а именно поддерживает активность каталазы и регенерацию глутатиона, тиоредоксина и глутаредоксина [46]. Таким образом, интенсификация восстановления NADP^+ обеспечивает устойчивость к некоторым методам лечения рака, которые активируют окислительный стресс или повреждают ДНК. Кроме того, активность ПФП также увеличивается в ответ на ионизирующую радиацию или химиотерапию как адаптивный ответ [46].

Неокислительный путь ПФП не участвует в детоксикации. Однако устойчивость к некоторым повреждающим ДНК агентам, таким как 5-фторурацил, ассоциируется с повышением активности неокислительного этапа ПФП [47]. В целом механизм, устойчивости к фторурацилу остается не до конца изученным. Известно, что в процессе резистентности задействован обмен серина и глицина, синтез которых связан с гликолизом и неокислительным этапом ПФП [47]. Дальнейшее изучение неокислительного этапа ПФП и путей его ингибирования может привести к созданию новых терапевтических средств, препятствующих появлению химиорезистентности в опухолях.

Другой важной молекулой, генерируемой ПФП, является рибозо-5-фосфат (P5Ф), который может быть важным предшественником многих биомолекул, таких как нуклеотиды. Пятиуглеродный сахар P5Ф, который образуется из шестиуглеродной глюкозы во время неокислительной фазы ПФП, обратимо превращается в гликолитические промежуточные соединения глицеральдегид-3-фосфат (Г3Ф) и фруктозо-6-фосфат (Ф6Ф) с помощью транскетолазы и трансальдолазы. Поэтому гликолиз и глюконеогенез связаны с ПФП для контроля клеточной

продукции NADPH и P5Ф для определения того, какая фаза ПФП активирована. Если клеткам требуется больше NADPH , чем P5Ф для защиты от оксидантов или редуктивного биосинтеза, например, для получения жирных кислот, P5Ф превращается в Г3Ф и Ф6Ф, которые используются для синтеза Г6Ф глюконеогенным путем. Затем Г6Ф направляется обратно в окислительную фазу ПФП для получения большего количества NADPH . Напротив, если клеткам требуется больше P5Ф, чем NADPH для получения нуклеотидных предшественников ДНК, Г6Ф превращается в Г3Ф и Ф6Ф гликолитическим путем, которые затем превращаются в P5Ф неокислительной фазой ПФП для синтеза нуклеотидов [48].

Если Г6Ф-дегидрогеназа непосредственно контролирует поток ПФП, который генерирует P5Ф и NADPH , ожидаемо, что высокая активность Г6ФД приведет к увеличению биосинтеза липидов и ДНК, необходимых для роста и деления клеток. Таким образом, быстро пролиферирующие или раковые клетки обычно увеличивают поток ПФП путем активации Г6ФД для удовлетворения биоэнергетических потребностей во время пролиферации. Кроме того, 6-фосфоглюконатдегидрогеназа (6ФГДГ), другой NADPH -генерирующий фермент окислительного пути, может играть определенную роль в регуляции потока окислительного ПФП. Подобно Г6ФД, 6ФГДГ также может влиять на клеточный редуктивный биосинтез и пролиферацию клеток путем модуляции продуцирования NADPH и P5Ф [48].

АМИНОКИСЛОТНЫЙ ОБМЕН

Опухолевые клетки обладают большей потребностью в аминокислотах, чем нормальные клетки вследствие повышенного белкового обмена. Аминокислоты, являясь основными молекулами, необходимыми для синтеза белка, имеют ряд других функций. Например, серин служит источником для синтеза нуклеотидов и метилирования ДНК; лейцин, глутамин и аргинин выступают сигнальными факторами, которые активируют mTOR-сигнальный путь, в частности, mTOR-1; глутамин, глицин и аспарат необходимы для синтеза нуклеотидов [49, 50].

Однако в поддержке интенсивного роста опухоли среди всех аминокислот особую роль играет глутамин. Он является наиболее распространенной свободно циркулирующей аминокислотой в плазме человека и служит в качестве основного анаплеротического субстрата для образования трикарбоновых кислот в цикле Креб-

са, источника азота для нуклеотидов и участвует в биосинтезе гексозамина.

Транспортировка глутамин в клетки осуществляется т.н. аланин-серин-цистеин транспортером-2. Поступивший в клетку глутамин сначала превращается в глутамат глутаминазой (ГА), а затем преобразуется в α -кетоглутарат, глутаматдегидрогеназой-1 (ГДГ1) или аминокотрансферазой. Полученный из глутамин α -кетоглутарат пополняет цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) оксалоацетатом, который конденсируется с ацетил-КоА для поддержания ЦТК и биосинтеза жирных кислот. Глутамин принимает участие в поглощении незаменимых аминокислот, поддержании сигнального пути mTOR и производстве NADPH для окислительно-восстановительного потенциала [49]. Комплекс mTOR1 повышает содержание ГА и глутамин, влияя на S6K1 (p70 рибосомальная S6-киназа-1), экспрессия которой регулируется MYC [50].

Из-за постоянной потери цитрата из ЦТК в пролиферирующих клетках, особенно в раковых клетках, необходимо пополнение промежуточных продуктов ЦТК (анаплероз), и потребление глутамин должно увеличиваться. Усиление обмена глутамин в опухолях используется в анаболическом метаболизме, направленном на синтез нуклеиновых кислот, липидов и белков [51], а также увеличивает производство глутатиона. Кроме того, более высокий уровень потребления глутамин в раковых клетках используется для обмена незаменимых аминокислот, которые необходимы для активации mTOR-1, который затем инициирует синтез белка и рост клеток [49]. В сочетании с повышенным потреблением глутамин в большинстве раковых клеток, например, в трижды негативном раке молочной железы MX-1 [52], клетках нейробластомы [53] и человеческих миелоидных клетках KU812F, активность ГА намного выше, чем в нормальных клетках.

Однако не во всех видах рака присутствует описанный тип изменений обмена глутамин. Есть раковые клетки, способные выживать и размножаться, используя только глюкозу, без глутамин. Cheng T. et al. выявили компенсаторную связь между ГА и пируваткарбоксилазой. Пируват, полученный из глюкозы, служит в качестве анаплеротического предшественника, и, таким образом, клетки больше полагаются на глюкозу в условиях подавления экспрессии ГА. Активность пируваткарбоксилазы индуцируется в условиях низкого уровня глутамин и необходима для того, чтобы клетки могли обходить глутаминовую зависимость [54]. Это компенсирующее соотношение также необходимо учитывать при разработке новых видов терапии рака,

которые будут воздействовать на метаболизм глутамин или глюкозы.

ЛИПОГЕНЕЗ

Существует два источника жирных кислот для метаболизма: экзогенно полученные (диетические) и эндогенно синтезированные. Биосинтез жирных кислот катализируется многофункциональной, гомодимерной синтазой жирных кислот (СЖК). СЖК синтезирует длинноцепочечные жирные кислоты с использованием ацетил-КоА в качестве субстрата, малонил-КоА в качестве донора с двумя атомами углерода и NADPH в качестве восстановителя. Преобладающим продуктом СЖК является 16-углеродная жирная кислота пальмитат [55–57]. У здоровых людей роль СЖК имеет второстепенное значение из-за достаточного количества диетических жирных кислот, поэтому вклад эндогенных жирных кислот в общей пул низок [58]. При этом большинство нормальных клеток, даже те, у которых повышенный метаболизм, преимущественно используют для синтеза новых структурных липидов циркулирующие липиды, состоящие, в основном, из диетических жирных кислот.

В нормальных условиях СЖК превращает избыток углеводов в жирные кислоты, которые затем используются для синтеза холестерина в печени, либо эстерифицируются в жировой ткани до триацилглицеринов и обеспечивают при необходимости теплопродукцию через β -окисление. Концентрация СЖК обычно очень низка в нераковых клетках. Хотя активность СЖК, как известно, не регулируется аллостерическими эффекторами или ковалентной модификацией, экспрессия СЖК в липогенных тканях сильно зависит от условий питания. Эндогенный биосинтез жирных кислот в печени и жировой ткани под контролем СЖК стимулируется высоким содержанием углеводов, и, наоборот, подавляется присутствием небольшого количества жирных кислот в рационе и голодом [59–62].

В отличие от нормальных тканей биосинтез эндогенных жирных кислот в злокачественных опухолях и тканях при предраке высок независимо от уровня внеклеточных липидов. К середине 1950-х гг., используя *in vivo* маркировку ^{14}C -глюкозой, было определено, что практически все эстерифицированные жирные кислоты в опухолевых моделях были получены синтезом *de novo* [63]. Так, в отличие от нормальных клеток, в опухолевых клетках синтез *de novo* триацилглицериновых жирных кислот может достигать 95%.

Основная масса эндогенно синтезированных жирных кислот в раковых клетках эсифицируется преимущественно в фосфолипиды, и поэтому они преимущественно задействованы в формировании мембран пролиферирующих опухолевых клеток [64–66]. Усиление липогенеза в опухолевых клетках связано с повышенной активностью и экспрессией нескольких липогенных ферментов (рис. 2).

Во-первых, чистая конверсия глюкозы в липиды зависит от способности клеток продуцировать цитозольный ацетил-КоА из цитрата, полученного из митохондрий, посредством АТФ-цитратлиазы (АЦЛ). Так, повышенная АЦЛ-экспрессия и активность фермента были зарегистрированы в различных опухолевых клетках [67–69]. РНК-интерференция и ингибирование АЦЛ резко ограничивают пролиферацию и выживаемость раковых клеток *in vitro* с аэробным гликолизом [68]. Актуальность АЦЛ-управляемого каналирования глюкозы в синтезе липидов *de novo* как важного компонента роста и трансформации клеток также подтверждается тем фактом, что АЦЛ-ингибирование также уменьшает опухолегенез *in vivo* [69].

Во-вторых, было показано, что ацетил-КоА-карбоксилаза (АцК), катализирующая АТФ-зависимое карбоксилирование ацетил-КоА с малонил-КоА [70], сверхэкспрессируется не только в карциномах молочной железы, но также и в преднеопластических поражениях [71]. Нокдаун АцК методом РНК-интерференции ухудшает пролиферацию опухолевых клеток и вызывает снижение жизнеспособности клеток [72, 73].

Недавнее исследование, посвященное изучению роли аномалий числа копий генома в патофизиологии рака молочной железы, показало, что ген АцК присутствует в рецидивирующих ампликонах, связанных с уменьшением выживаемости при раке молочной железы [74].

В-третьих, сверхэкспрессия и повышенная активность СЖК, ключевого метаболического мультифермента, ответственного за конечную каталитическую стадию синтеза жирных кислот (конденсацию ацетил-КоА и малонил-КоА для получения насыщенного пальмитата), представляет собой один из наиболее часто встречающихся фенотипических изменений в раковых клетках. Иммуногистохимические исследования показали чрезвычайно высокий уровень СЖК во многих эпителиальных опухолях и предопухолевых поражениях, включая молочные железы, прямую кишку, простату, мочевого пузыря, яичник, пищевод, желудок, легкие, ротовую полость, щитовидную железу и эндометрий, а также мезотелиомы, нефробластомы, ретинобластомы, саркомы мягких тканей, кожных меланоцитарных новообразований, в том числе меланомы и гепатоцеллюлярной карциномы [75–78]. Важно отметить, что избыточная экспрессия СЖК и гиперактивность обычно возникают в карциномах с более высоким риском как рецидива заболевания, так и летальности пациентов [79–85].

Многие гены, которые кодируют ферменты биосинтетического пути жирных кислот, включая АЦЛ, АцК и СЖК, находятся на хромосоме человека 17q. Хотя это сайт онкогенных ампли-

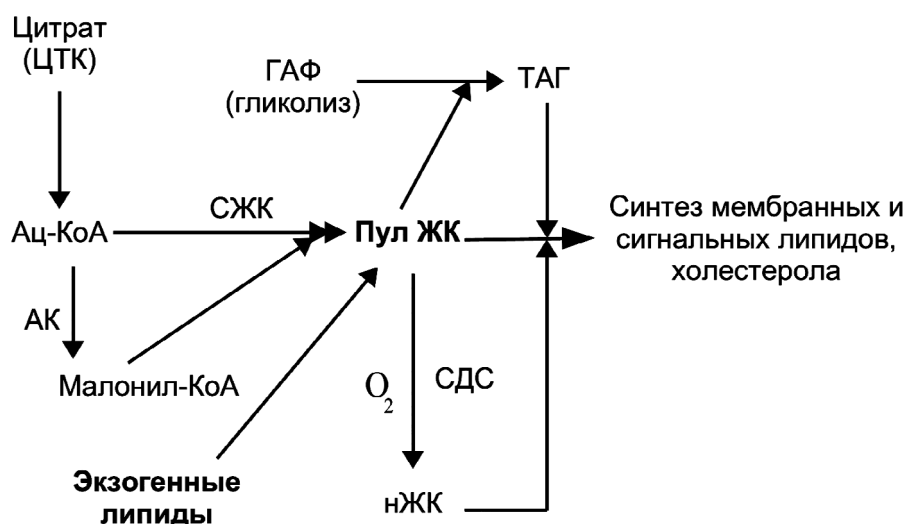


Рис. 2. Принципы синтеза и десатурации липидов. Субстратом для синтеза жирных кислот выступает ацетил-КоА, образующийся в основном через глутаминовый шунт. Для десатурации жирных кислот требуется кислород, поэтому в прогрессировании рака этот компонент вносит незначительный вклад в условиях гипоксии. ГАФ — глицеральдегид-3-фосфат; СЖК — синтаза жирных кислот; ТАГ — триацилглицериды; АК — ац-КоА карбоксилаза; СДС — стеароил-КоА десатураза; ЖК — жирные кислоты; нЖК — ненасыщенные жирные кислоты

фикаций [86], выявленные амплификации в этом участке были направлены, в основном, на один ген и имели низкий процент встречаемости. Такие «точечные» модификации не объясняют формирование опухолевого липогенеза. Повышение эндогенного метаболизма жирных кислот в опухолевых клетках, по-видимому, связано с модуляцией нескольких липогенных ферментов на разных уровнях, включая усиление транскрипции генов, ответственных за липидный обмен и/или усиление стабилизации белков.

Таким образом, метаболизм жирных кислот значительно активируется в опухолевых клетках и используется ими для обеспечения механизмов прогрессии.

АЦЕТАТНЫЙ ОБМЕН

Пируват, образующийся при неканоническом глутаминолизе, или через гликолиз в целом, может переноситься в митохондрии и превращаться в ацетил-КоА комплексом пируватдегидрогеназы. В опухолевых клетках, в которых наблюдается эффект Варбурга, пируват не переходит в митохондрии [87]. В такой ситуации для поддержания высокого метаболизма и роста раковых клеток синтез ацетил-КоА реализуется через альтернативные пути, особенно в условиях гипоксии. Было установлено, что один из таких путей синтеза ацетил-КоА приходится на ацетатный обмен.

Первые всесторонние исследования по метаболизму ацетата при раке проводили еще в 1950-х гг. Сиднеем Вайнхаусом. Его исследования по конкуренции субстрата между глюкозой, жирными кислотами и ацетатом показали не только то, что ацетат можно использовать для стимулирования дыхания опухолей, но и то, что окисление ацетата, в отличие от жирных кислот, было резистентно к увеличению концентрации глюкозы (например, эффект Кребтри) [88–90]. Результаты указывали, что ацетат представляет собой важный субстрат, используемый раковыми клетками.

Существуют экзогенные и эндогенные источники ацетата для разных тканей организма человека [91–93]. Ацетат плазмы у млекопитающих вырабатывается путем расщепления пищевых волокон микробиотой кишечника двумя метаболическими путями: сахаролитической ферментацией или ацетогенезом. В совокупности подавляющее большинство циркулирующего ацетата, концентрация которого колеблется от 50 мкМ до 200 мкМ в плазме человека, непосредственно объясняется прокариотическим метаболизмом в кишечнике [94, 95].

Ацетат также продуцируется в печени путем окислительного катаболизма алкоголя. NAD^+ -зависимый распад этанола в ацетальдегид алкогольдегидрогеназами происходит главным образом в цитозоле гепатоцитов. Впоследствии ацетальдегид диффундирует в митохондриальный матрикс и превращается в ацетат в другой реакции NAD^+ -зависимой реакции, катализируемой альдегиддегидрогеназами [96]. К сожалению, большинство исследований, посвященных алкоголизму и раку, не изучает влияние ацетата, полученного из этанола, на образование и рост опухоли. Значительное увеличение уровней циркулирующего ацетата может использоваться некоторыми типами опухолей (например, клетками рака молочной железы, яичников и легких) [97, 98], в которых повышено содержание ацетил-метаболизирующих ферментов, таких как ацетил-КоА-синтетазы.

В настоящее время исследование метаболизма ацетата при раке сосредоточено на трех метаболических путях: биосинтезе жирных кислот, ЦТК и ацетилировании гистонов.

АЦЕТАТНЫЙ ВКЛАД В СИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

В геноме человека существует 26 ацетил-КоА-синтетаз (АКС). Среди них три фермента способны катализировать синтез ацетил-КоА из ацетата [99, 100]. Ацетат в нормальных тканях в основном выступает как регулятор углеводного обмена и его вклад в липогенез незначителен в силу того, что АКС, хоть и широко распространен в тканях, но экспрессия и активность фермента в клетке низкая [101]. Иная ситуация обстоит с опухолевыми клетками.

Семейства АКС с короткой цепью, АКС1 и АКС3, являются митохондриальными ферментами, а АКС2 локализуется как в цитоплазматической, так и ядерной фракциях. Подавление экспрессии АКС2 в опухолевых клетках снижает метаболизм ацетата сильнее, чем подавление АКС1 или АКС3. АКС2 высоко экспрессируется в нескольких опухолях человека, а нокаут АКС2 с помощью shRNA подавляет развитие опухоли на модели рака мыши со сверхэкспрессией cMyc в сочетании с нокаутом PTEN [102]. При метаболическом стрессе, таком как гипоксия и/или в условиях недостаточного питания, экспрессия АКС2 повышается, что способствует поглощению ацетата для синтеза липидов и мембранных фосфолипидов в нескольких типах рака [103, 104].

Синтез жирных кислот из ацетата включает в себя три ферментативные стадии: лигирование ацетата с КоА с получением ацетил-КоА с по-

мощью АКС2, карбоксилирование ацетил-КоА ферментом ацетил-КоА-карбоксилазой- α и конденсацию ацетил-КоА и/или малонил-КоА с помощью СЖК. Этот ферментативный каскад работает в цитозоле и использует цитозольный ацетил-КоА в качестве субстрата. Второй внутриклеточный пул ацетил-КоА содержится в митохондриях и не может способствовать липогенезу без предварительного превращения в цитрат. В отличие от ацетил-КоА цитрат может быть перенесен в цитозоль и расщеплен АЦЛ для регенерации оксалоацетата и ацетил-КоА. В исследованиях ксенотрансплантатов опухолей было установлено, что истощение АЦЛ ингибирует рост клеточных линий с высокой гликолитической активностью, и в то же время не влияет на клетки с низкими скоростями гликолиза, что указывает на наличие альтернативных путей продуцирования ацетил-КоА [105]. Впоследствии было показано, что АКС2 активируется после истощения АЦЛ и имеет решающее значение для выживания раковых клеток, лишенных АЦЛ [106].

В условиях избытка АЦЛ генерирует основную часть цитозольного ацетил-КоА-пула в большинстве тканей, включая опухоли [101, 105, 106]. Однако метаболические стрессы, такие как голодание или гипоксия, индуцируют фосфорилирование пируватдегидрогеназы его киназой и ингибируют окисление пирувата в ЦТК [103, 104]. Это непосредственно ухудшает производство цитрата (субстрат для АЦЛ) [103], поэтому для поддержания нуклеоцитозольных уровней ацетил-КоА необходимо задействовать альтернативные источники. Анализ пулов жирных кислот в раковых клетках при метаболическом стрессе выявил, что опухолевые клетки используют помимо глюкозы и глутамина другой субстрат для липогенеза [83, 97]. Было показано, что физиологические концентрации ацетата способны обеспечить половину необходимого субстрата для поддержки синтеза жирных кислот в гипоксических условиях, тогда как оставшийся липогенный ацетил-КоА, скорее всего, получен из комбинации источников, включая глюкозу, глутамин, кетоновые тела и аминокислоты с разветвленной цепью.

Высокая экспрессия АКС2 часто встречается при инвазивных протоковых карциномах молочной железы, трижды негативном раке молочной железы, глиобластоме, раке яичника, раке легкого, колоректальном раке, связана с низкой дифференцировкой и коррелирует с плохой выживаемостью по сравнению с опухолями с низкой экспрессией АКС2 [97, 98, 107].

Однако значение ацетил-КоА ацетата не ограничивается ролью биоэнергетического субстрата и липогенного предшественника. В опре-

деленной степени, ключевая роль ацетата заключается в ацетилировании гистонов (рис. 3).

Роль АКС в регуляции ацетилирования гистонов была впервые определена у дрожжей [84, 98]. Было показано, что снижение экспрессии АКС резко уменьшало ацетилирование гистонов и вызывало глобальную транскрипционную репрессию из-за уменьшения уровня ацетил-КоА-пула в цитозоле и ядрах клеток [106]. Абляция АКС2 в эмбриональных фибробластах мышей или РНК-опосредованное ингибирование АКС2 в линиях раковых клеток также заметно ингибирует ацетилирование гистонов ацетатом [98]. И наоборот, добавление ацетата само по себе увеличивает ацетилирование гистонов дозо-зависимым образом и снижает деацетилирование гистонов, вызванное ингибированием АЦЛ [99]. В последнее время показано, что добавление ацетата к линиям раковых клеток, культивируемых в условиях гипоксии, преимущественно активирует экспрессию липогенных генов (т.е. ацетил-КоА-карбоксилазу- α и СЖК) путем ацетилирования специфических лизиновых остатков на гистоне H3, а экспрессия АКС1 и АКС2 в тканях, полученных от пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, положительно коррелирует с ацетилированием гистонов и экспрессией СЖК [108, 109]. Недавние исследования показали, что кротонилирование гистона частично контролируется экспрессией АКС2, что указывает на то, что субстратная специфичность АКС2 может не ограничиваться только ацетатом [110, 111]. Интересно, что активация HIF-2 путем ацетилирования при метаболическом стрессе зависит от генерации ядерного ацетил-КоА АКС2 [112, 113].

Из сказанного выше становится очевидно, что метаболизм ацетата играет важную роль во многих различных типах рака. Некоторые опухоли в основном используют его для производства энергии, другие — для производства липидов, а также как средство для регулирования ацетилирования гистонов и, как следствие, транскрипции генов. Однако эти отдельные метаболические пути ацетата не обязательно взаимодействуют друг друга. Изучение того, почему ткани используют ацетат такими разнообразными способами, поможет понять механизм поддержки роста опухоли и разработать новые противоопухолевые препараты.

Обширные исследования по эффекту Варбурга, его функции, а также детальное рассмотрение анаболических процессов в раковых клетках изменили наше представление о природе злокачественных новообразований. Благодаря трансформации на уровне энергообеспечения раковые клетки имеют конкурентное преиму-

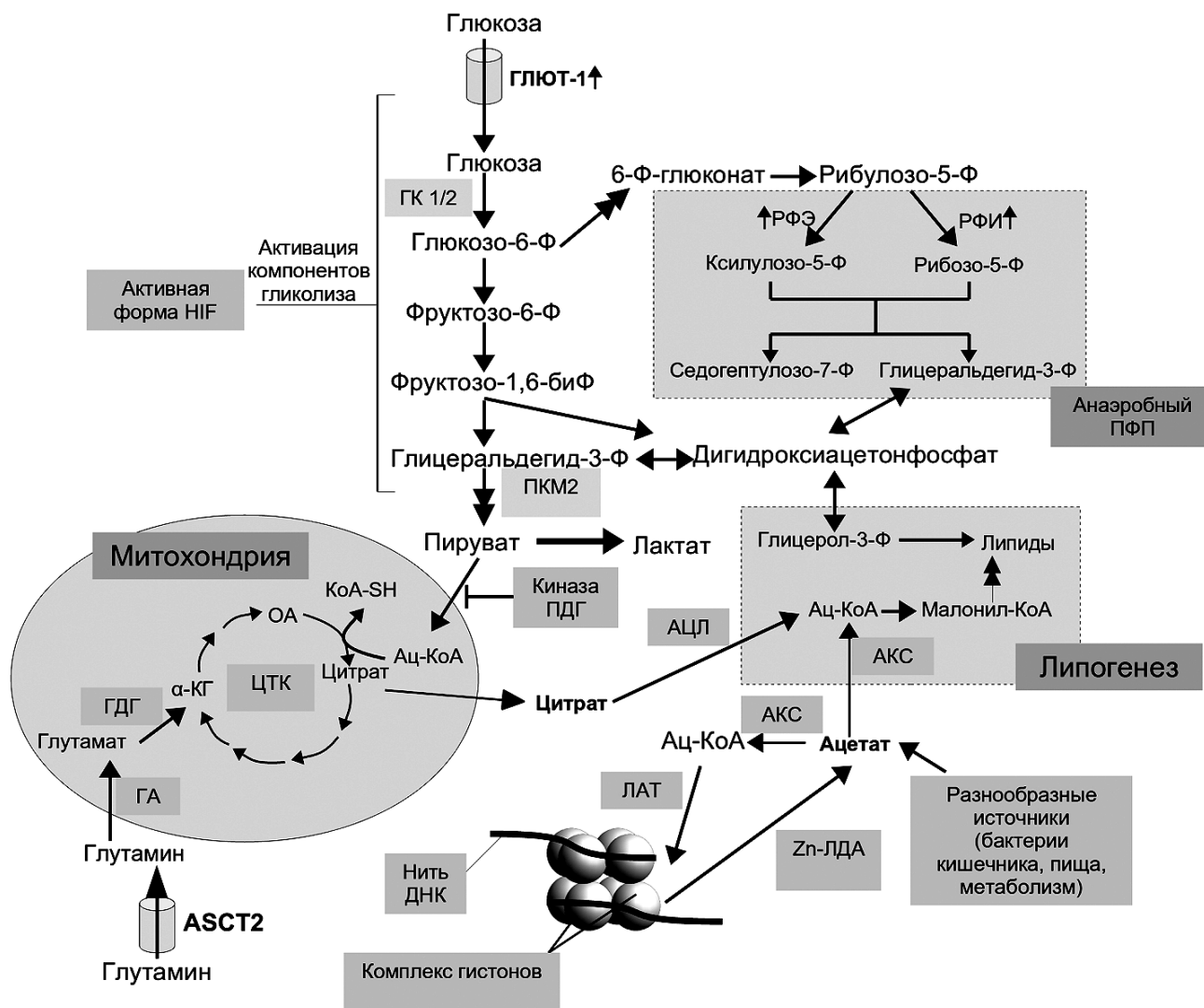


Рис. 3. Вклад ацетатного обмена в общую картину метаболизма при раке. Измененный обмен глюкозы поддерживает гиперплазию опухолевых клеток как с катаболической, так и анаболической стороны. Глутамин активно поддерживает липогенез. В то же время ацетат дает дополнительный прирост Ац-КоА для нужд клеток, в частности, обеспечивая ацетилирование гистонов. ASCT2 – аминокислотный транспортер 2 типа ASC; ГА – глутаминаза; ГДГ – глутаматдегидрогеназа; ОА – оксалоацетат; α-КГ – α-кетоглутарат; ГЛЮТ – транспортер глюкозы; HIF – гипоксия-индуцибельный фактор; GK – гексокиназа; PKM2 – пируваткиназа M2; ПДГ – пируватдегидрогеназа; ПФП – пентозофосфатный путь; РФЭ – рибулозо-5-фосфат-3-эпимераза; РФИ – рибулозо-5-фосфатизомераза; АЦЛ – АТФ-цитратлиаза; АКС – ацетил-КоА-синтетаза; ЛАТ – лизинацетилтрансфераза; Zn-ЛДА – цинк-зависимая лизиндеацетилаза

щество по сравнению с нормальной тканью. Высокий уровень липогенеза в опухолях за счет повышенного обмена глюкозы, глутамин и ацетата независимо от уровня внеклеточных липидов поддерживает агрессивный рост опухолей. Усиление активности компонентов пентозофосфатного пути позволяет синтезировать нуклеиновые кислоты на высокой скорости, давая при этом прирост NADPH, необходимый как для синтеза жирных кислот, так и для выживаемости клеток в условиях окислительного стресса. Можно сказать, что опухолевые клетки

в сравнении с нормальными обладают выраженной пластичностью, позволяющей даже в условиях метаболического стресса обеспечивать высокий уровень обмена веществ. Однако вопрос о механизмах регуляции ответственных за активацию этих процессов остается открытым, так как установленные механизмы канцерогенеза не могут в полной мере объяснить многочисленные метаболические перестройки в опухолевых клетках.

Открытие и изучение метаболического перепрограммирования опухолевых клеток стиму-

лировало поиск новых противоопухолевых антиметаболитов. В настоящее время множество ингибиторов антиметаболического класса находятся на клинической стадии исследования, показав выраженный противоопухолевый эффект. Ключевой результат этих исследований откроет перед нами возможность новых вариантов терапии рака, которые в своем потенциале могут изменить нынешний статус тяжелой формы тече-

ния злокачественного заболевания на контролируемый или способствовать полному излечению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Данная статья не содержит исследований, в которых в качестве объектов использовали людей или животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Warburg, O. (1925) The metabolism of carcinoma cells, *J. Cancer Res.*, **9**, 148–163, doi: 10.1158/jcr.1925.148.
- De Berardinis, R.J., and Chandel, N.S. (2016) Fundamentals of cancer metabolism, *Sci. Adv.*, **2**, e1600200, doi: 10.1126/sciadv.1600200.
- Kuhajda, F.P., Jenner, K., Wood, F.D., Hennigar, R.A., Jacobs, L.B., Dick, J.D., and Pasternack, G.R. (1994) Fatty acid synthesis: a potential selective target for antineoplastic therapy, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **5**, 6379–6383.
- Hanahan, D., and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of cancer: the next generation, *Cell*, **144**, 646–674, doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Liberti, M.V., and Locasale, J.W. (2016) The warburg effect: how does it benefit cancer cells? *Trends Biochem. Sci.*, **41**, 211–218, doi: 10.1016/j.tibs.2015.12.001.
- Ganapathy-Kanniappan, S. (2019) Molecular intricacies of aerobic glycolysis in cancer: current insights into the classic metabolic phenotype, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, **53**, 667–682, doi: 10.1080/10409238.2018.1556578.
- Ruprecht, B., Zaal, E.A., Zecha, J., Wu, W., Berkers, C.R., Kuster, B., and Lemeer, S. (2017) Lapatinib resistance in breast cancer cells is accompanied by phosphorylation-mediated reprogramming of glycolysis, *Cancer Res.*, **77**, 1842–1853, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2976.
- Hudson, C.D., Hagemann, T., Mather, S.J., and Avril, N. (2014) Resistance to the tyrosine kinase inhibitor axitinib is associated with increased glucose metabolism in pancreatic adenocarcinoma, *Cell Death Dis.*, **5**, 1160, doi: 10.1038/cddis.2014.125.
- Qian, X., Xu, W., Xu, J., Shi, Q., Li, J., Weng, Y., Jiang, Z., Feng, L., Wang, X., Zhou, J., and Jin, H. (2017) Enolase 1 stimulates glycolysis to promote chemoresistance in gastric cancer, *Oncotarget*, **8**, 47691–47708, doi: 10.18632/oncotarget.17868.
- Ye, M., Wang, S., Wan, T., Jiang, R., Qiu, Y., Pei, L., Pang, N., Huang, Y., Huang, Y., Zhang, Z., and Yang, L. (2017) Combined inhibitions of glycolysis and AKT/autophagy can overcome resistance to EGFR-targeted therapy of lung cancer, *J. Cancer*, **8**, 3774–3784, doi: 10.7150/jca.21035.
- Deng, X., Li, Z., Xiong, R., Liu, J., Liu, R., Peng, J., Chen, Y., Lei, X., Cao, X., Zheng, X., Xie, Z., and Tang, G. (2019) FS-7 inhibits MGC-803 cells growth *in vitro* and *in vivo* via downregulating glycolysis, *Biomed. Pharmacother.*, **109**, 1659–1669, doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.001.
- He, C., Wang, L., Zhang, J., and Xu, H. (2017) Hypoxia-inducible microRNA-224 promotes the cell growth, migration and invasion by directly targeting RASSF8 in gastric cancer, *Mol. Cancer*, **16**, 35, doi: 10.1186/s12943-017-0603-1.
- Xuan, Y., and Wang, Y.N. (2017) Hypoxia/IL-1 α axis promotes gastric cancer progression and drug resistance, *J. Dig. Dis.*, **18**, 511–520, doi: 10.1111/1751-2980.12496.
- Yu, F., White, S.B., Zhao, Q., and Lee, F.S. (2001) HIF-1 α binding to VHL is regulated by stimulus-sensitive proline hydroxylation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 9630–9635, doi: 10.1073/pnas.181341498.
- Semenza, G.L. (2010) HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **20**, 51–56, doi: 10.1016/j.gde.2009.10.009.
- Bergeron, M., Gidday, J.M., Yu, A.Y., Semenza, G.L., Ferriero, D.M., and Sharp, F.R. (2000) Role of hypoxia-inducible factor-1 in hypoxia-induced ischemic tolerance in neonatal rat brain, *Ann. Neurol.*, **48**, 285–296, doi: 10.1002/1531-8249(200009)48:3<285::AID-ANA2>3.0.CO;2-8.
- Maxwell, P.H., Pugh, C.W., and Ratcliffe, P.J. (2001) Activation of the HIF pathway in cancer, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **11**, 293–299, doi: 10.1016/S0959-437X(00)00193-3.
- Ciuffreda, L., Falcone, I., Incani, U.C., Del Curatolo, A., Conciatori, F., Matteoni, S., Vari, S., Vaccaro, V., Cognetti, F., and Milella, M. (2014) PTEN expression and function in adult cancer stem cells and prospects for therapeutic targeting, *Adv. Biol. Regul.*, **56**, 66–80, doi: 10.1016/j.jbbior.2014.07.002.
- Hudson, C.C., Liu, M., Chiang, G.G., Otterness, D.M., Loomis, D.C., Kaper, F., Giaccia, A.J., and Abraham, R.T. (2002) Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α expression and function by the mammalian target of rapamycin, *Mol. Cell. Biol.*, **22**, 7004–7014, doi: 10.1128/MCB.22.20.7004-7014.2002.
- Woo, Y.M., Shin, Y., Lee, E.J., Lee, S., Jeong, S.H., Kong, H.K., Park, E.Y., Kim, H.K., Han, J., Chang, M., and Park, J.H. (2015) Inhibition of aerobic glycolysis represses Akt/mTOR/HIF-1 α axis and restores tamoxifen sensitivity in antiestrogen-resistant breast cancer cells, *PLoS One*, **10**, e0132285, doi: 10.1371/journal.pone.0132285.
- Wilson, J.E. (2003) Isozymes of mammalian hexokinase: structure, subcellular localization and metabolic function, *J. Exp. Biol.*, **206**, 2049–2057, doi: 10.1242/jeb.00241.
- Tsai, H.J., and Wilson, J.E. (1996) Functional organization of mammalian hexokinases: both N- and C-terminal halves of the rat type II isozyme possess catalytic sites, *Arch. Biochem. Biophys.*, **329**, 17–23, doi: 10.1006/abbi.1996.0186.
- Wolf, A., Agnihotri, S., Micallef, J., Mukherjee, J., Sabha, N., Cairns, R., Hawkins, C., and Guha, A. (2011) Hexokinase 2 is a key mediator of aerobic glycolysis and promotes tumor growth in human glioblastoma multiforme, *J. Exp. Med.*, **208**, 313–326, doi: 10.1084/jem.20101470.
- Mathupala, S.P., Ko, Y.H., and Pedersen, P.L. (2006) Hexokinase II: cancer's double-edged sword acting as both facilitator and gatekeeper of malignancy when bound to mitochondria, *Oncogene*, **25**, 4777–4786, doi: 10.1038/sj.onc.1209603.

25. Mathupala, S.P., Ko, Y.H., and Pedersen, P.L. (2009) Hexokinase-2 bound to mitochondria: cancer's stygian link to the "Warburg Effect" and a pivotal target for effective therapy, *Semin. Cancer Biol.*, **17**–24, doi: 10.1016/j.semcancer.2008.11.006.
26. Lu, J., Wang, L., Chen, W., Wang, Y., Zhen, S., Chen, H., Cheng, J., Zhou, Y., Li, X., and Zhao, L. (2019) miR-603 targeted hexokinase-2 to inhibit the malignancy of ovarian cancer cells, *Arch. Biochem. Biophys.*, **661**, 1–9, doi: 10.1016/j.abb.2018.10.014.
27. Baumann, M., Kappl, A., Lang, T., Brand, K., Siegfried, W., and Paterok, E. (1990) The diagnostic validity of the serum tumor marker phosphohexose isomerase (PHI) in patients with gastrointestinal, kidney, and breast cancer, *Cancer Invest.*, **8**, 351–356, doi: 10.3109/07357909009012053.
28. Niinaka, Y., Paku, S., Haga, A., Watanabe, H., and Raz, A. (1998) Expression and secretion of neuroleukin/phosphohexose isomerase/maturation factor as autocrine motility factor by tumor cells, *Cancer Res.*, **58**, 2667–2674.
29. Funasaka, T., Haga, A., Raz, A., and Nagase, H. (2001) Tumor autocrine motility factor is an angiogenic factor that stimulates endothelial cell motility, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **284**, 1116–1125, doi: 10.1006/bbrc.2001.5135.
30. Yanagawa, T., Funasaka, T., Tsutsumi, S., Watanabe, H., and Raz, A. (2004) Novel roles of the autocrine motility factor/phosphoglucose isomerase in tumor malignancy, *Endocr. Relat. Cancer*, **11**, 749–759, doi: 10.1677/erc.1.00811.
31. Tsutsumi, S., Fukasawa, T., Yamauchi, H., Kato, T., Kigure, W., Morita, H., Asao, T., and Kuwano, H. (2009) Phosphoglucose isomerase enhances colorectal cancer metastasis, *Int. J. Oncol.*, **35**, 1117–1121, doi: 10.3892/ijo.00000427.
32. Funasaka, T., Yanagawa, T., Hogan, V., and Raz, A. (2005) Regulation of phosphoglucose isomerase/autocrine motility factor expression by hypoxia, *FASEB J.*, **19**, 1422–1430, doi: 10.1096/fj.05-3699com.
33. Funasaka, T., Hu, H., Yanagawa, T., Hogan, V., and Raz, A. (2007) Down-regulation of phosphoglucose isomerase/autocrine motility factor results in mesenchymal-to-epithelial transition of human lung fibrosarcoma cells, *Cancer Res.*, **67**, 4236–4243, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3935.
34. Shih, W.L., Liao, M.H., Yu, F.L., Lin, P.Y., Hsu, H.Y., and Chiu, S.J. (2008) AMF/PGI transactivates the *MMP-3* gene through the activation of Src-RhoA-phosphatidylinositol 3-kinase signaling to induce hepatoma cell migration, *Cancer Lett.*, **270**, 202–217, doi: 10.1016/j.canlet.2008.05.005.
35. Song, S., and Finkel, T. (2007) GAPDH and the search for alternative energy, *Nat. Cell. Biol.*, **9**, 869–870, doi: 10.1038/ncb0807-869.
36. Bagui, S., Ray, M., and Ray, S. (1999) Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase from Ehrlich ascites carcinoma cells its possible role in the high glycolysis of malignant cells, *Eur. J. Biochem.*, **262**, 386–395, doi: 10.1046/j.1432-1327.1999.00384.x.
37. Mazurek, S. (2011) Pyruvate kinase type M2: a key regulator of the metabolic budget system in tumor cells, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **43**, 969–980, doi: 10.1016/j.biocel.2010.02.005.
38. Dombrackas, J.D., Santarsiero, B.D., and Mesecar, A.D. (2005) Structural basis for tumor pyruvate kinase M2 allosteric regulation and catalysis, *Biochemistry*, **44**, 9417–9429, doi: 10.1021/bi0474923.
39. 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, doi: 10.1016/j.cell.2011.03.054.
40. Lu, H., Forbes, R.A., and Verma, A. (2002) Hypoxia-inducible factor 1 activation by aerobic glycolysis implicates the Warburg effect in carcinogenesis, *J. Biol. Chem.*, **277**, 23111–23115, doi: 10.1074/jbc.M202487200.
41. Mazurek, S., Boschek, C.B., Hugo F., and Eigenbrodt, E. (2005) Pyruvate kinase type M2 and its role in tumor growth and spreading, *Semin. Cancer Biol.*, **15**, 300–308, doi: 10.1016/j.semcancer.2005.04.009.
42. Christofk, H.R., Vander Heiden, M.G., Wu, N., Asara, J.M., and Cantley, L.C. (2008) Pyruvate kinase M2 is a phosphotyrosine-binding protein, *Nature*, **452**, 181–186, doi: 10.1038/nature06667.
43. Christofk, H.R., Vander Heiden, M.G., Harris, M.H., Ramanathan, A., Gerszten, R.E., Wei, R., Fleming, M.D., Schreiber, S.L., and Cantley, L.C. (2008) The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth, *Nature*, **452**, 230–233, doi: 10.1038/nature06734.
44. Mushtaq, M., Darekar, S., and Kashuba, E. (2016) DNA Tumor viruses and cell metabolism, *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2016, article ID 6468342, doi: 10.1155/2016/6468342.
45. Stincone, A., Prigione, A., Cramer, T., Wamelink, M.M.C., Campbell, K., Cheung, E., Olin-Sandoval, V., Gruning, N.M., Kruger, A., Tauqeer Alam, M., Keller, M.A., Breitenbach, M., Brindle, K.M., Rabinowitz, J.D., and Ralser, M. (2014) The return of metabolism: biochemistry and physiology of the pentose phosphate pathway, *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.*, **90**, 927–963, doi: 10.1111/brv.12140.
46. Vucetic, M., Cormerais, Y., Parks, S.K., and Pouyssegur, J. (2017) The central role of amino acids in cancer redox homeostasis: vulnerability points of the cancer redox code, *Front. Oncol.*, **7**, 319, doi: 10.3389/fonc.2017.00319.
47. Shin, Y.K., Yoo, B.C., Hong, Y.S., Chang, H.J., Jung, K.H., Jeong, S.Y., and Park, J.G. (2009) Upregulation of glycolytic enzymes in proteins secreted from human colon cancer cells with 5-fluorouracil resistance, *Electrophoresis*, **30**, 2182–2192, doi: 10.1002/elps.200800806.
48. Jones, N.P., and Schulze, A. (2012) Targeting cancer metabolism-aiming at a tumour's sweet-spot, *Drug Discov. Today*, **17**, 232–241, doi: 10.1016/j.drudis.2011.12.017.
49. Locasale, J.W. (2013) Serine, glycine and one-carbon units: cancer metabolism in full circle, *Nat. Rev. Cancer*, **13**, 572–583, doi: 10.1038/nrc3557.
50. Yuan, L., Sheng, X., Willson, A.K., Roque, D.R., Stine, J.E., Guo, H., Jones, H.M., Zhou, C., and Bae-Jump, V.L. (2015) Glutamine promotes ovarian cancer cell proliferation through the mTOR/S6 pathway, *Endocr. Relat. Cancer*, **22**, 577–5791, doi: 10.1530/ERC-15-0192.
51. Gonzalez Herrera, K.N., Lee, J., and Haigis, M.C. (2015) Intersections between mitochondrial sirtuin signaling and tumor cell metabolism, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, **50**, 242–255, doi: 10.3109/10409238.2015.1031879.
52. Gross, M.I., Demo, S.D., Dennison, J.B., Chen, L., Chernov-Rogan, T., Goyal, B., Janes, J.R., Laidig, G.J., Lewis, E.R., Li, J., Mackinnon, A.L., Parlati, F., Rodriguez, M.L., Shwonek, P.J., Sjogren, E.B., Stanton, T.F., Wang, T., Yang, J., Zhao, F., and Bennett, M.K. (2014) Antitumor activity of the glutaminase inhibitor CB-839 in triple-negative breast cancer, *Mol. Cancer Ther.*, **13**, 890–901, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0870.
53. Qing, G., Li, B., Vu, A., Skuli, N., Walton, Z.E., Liu, X., Mayes, P.A., Wise, D.R., Thompson, C.B., and Maris, J.M. (2012) ATF4 regulates MYC-mediated neuroblastoma cell death upon glutamine deprivation, *Cancer Cell*, **22**, 631–644, doi: 10.1016/j.ccr.2012.09.021.

54. Cheng, T., Sudderth, J., Yang, C., Mullen, A.R., Jin, E.S., Mates, J.M., and De Berardinis, R.J. (2011) Pyruvate carboxylase is required for glutamine-independent growth of tumor cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 8674–8679, doi: 10.1073/pnas.1016627108.
55. Zaidi, N., Swinnen, J.V., and Smans, K. (2012) ATP-citrate lyase: a key player in cancer metabolism, *Cancer Res.*, **72**, 3709–3714, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-4112.
56. Brownsey, R.W., Boone, A.N., Elliott, J.E., Kulpa, J.E., and Lee, W.M. (2006) Regulation of acetyl-CoA carboxylase, *Biochem. Soc. Trans.*, **34**, 223–227, doi: 10.1042/BST20060223.
57. Maier, T., Leibundgut, M., and Ban, N. (2008) The crystal structure of a mammalian fatty acid synthase, *Science*, **321**, 1315–1322, doi: 10.1126/science.1161269.
58. Jakobsson, A., Westerberg, R., and Jacobsson, A. (2006) Fatty acid elongases in mammals: their regulation and roles in metabolism, *Prog. Lipid Res.*, **45**, 237–249, doi: 10.1016/j.plipres.2006.01.004.
59. Yue, S., Li, J., Lee, S.Y., Lee, H.J., Shao, T., Song, B., Cheng, L., Masterson, T.A., Liu, X., Ratliff, T.L., and Cheng, J.X. (2014) Cholesteryl ester accumulation induced by PTEN loss and PI3K/AKT activation underlies human prostate cancer aggressiveness, *Cell Metab.*, **19**, 393–406, doi: 10.1016/j.cmet.2014.01.019.
60. Li, J., Bosch-Marce, M., Nanayakkara, A., Savransky, V., Fried, S.K., Semenza, G.L., and Polotsky, V.Y. (2006) Altered metabolic responses to intermittent hypoxia in mice with partial deficiency of hypoxia-inducible factor-1 α , *Physiol. Genom.*, **25**, 450–457, doi: 10.1152/physiolgenomics.00293.2005.
61. Lewis, C.A., Brault, C., Peck, B., Bensaad, K., Griffiths, B., Mitter, R., Chakravarty, P., East, P., Dankworth, B., Alibhai, D., Harris, A.L., and Schulze, A. (2015) SREBP maintains lipid biosynthesis and viability of cancer cells under lipid- and oxygen-deprived conditions and defines a gene signature associated with poor survival in glioblastoma multiforme, *Oncogene*, **43**, 5128–5140, doi: 10.1038/onc.2014.439.
62. Amemiya-Kudo, M., Shimano, H., Hasty, A.H., Yahagi, N., Yoshikawa, T., Matsuzaka, T., Okazaki, H., Tamura, Y., Iizuka, Y., Ohashi, K., Osuga, J., Harada, K., Gotoda, T., Sato, R., Kimura, S., Ishibashi, S., and Yamada, N. (2002) Transcriptional activities of nuclear SREBP-1a, -1c, and -2 to different target promoters of lipogenic and cholesterologenic genes, *J. Lipid Res.*, **43**, 1220–1235, doi: 10.1194/jlr.M100417-JLR200.
63. Shimano, H., Yahagi, N., Amemiya-Kudo, M., Hasty, A.H., Osuga, J., Tamura, Y., Shionoiri, F., Iizuka, Y., Ohashi, K., Harada, K., Gotoda, T., Ishibashi, S., and Yamada, N. (1999) Sterol regulatory element-binding protein-1 as a key transcription factor for nutritional induction of lipogenic enzyme genes, *J. Biol. Chem.*, **274**, 35832–35839, doi: 10.1074/jbc.274.50.35832.
64. Walker, A.K., Jacobs, R.L., Watts, J.L., Rottiers, V., Jiang, K., Finnegan, D.M., Shioda, T., Hansen, M., Yang, F., Niebergall, L.J., Vance, D.E., Tzoneva, M., Hart, A.C., and Naar, A.M. (2011) A conserved SREBP-1/Phosphatidylcholine feedback circuit regulates lipogenesis in metazoans, *Cell*, **147**, 840–852, doi: 10.1016/j.cell.2011.09.045.
65. Porstmann, T., Santos, C.R., Griffiths, B., Cully, M., Wu, M., Leever, S., Griffiths, J.R., Chung, Y.L., and Schulze, A. (2008) SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth, *Cell Metab.*, **8**, 224–236, doi: 10.1016/j.cmet.2008.07.007.
66. Finck, B.N., Gropler, M.C., Chen, Z., Leone, T.C., Croce, M.A., Harris, T.E., Lawrence, J.C. Jr., and Kelly, D.P. (2006) Lipin 1 is an inducible amplifier of the hepatic PGC-1 α /PPAR α regulatory pathway, *Cell Metab.*, **4**, 199–210, doi: 10.1016/j.cmet.2006.08.005.
67. Brown, M.S., and Goldstein, J.L. (1997) The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor, *Cell*, **89**, 331–340, doi: 10.1016/S0092-8674(00)80213-5.
68. Peterson T.R., Sengupta S.S., Harris T.E., Carmack A.E., Kang S.A., Balderas E., Guertin D.A., Madden K.L., Carpenter A.E., Finck B.N., and Sabatini D.M. (2011) mTOR complex 1 regulates lipin 1 localization to control the SREBP pathway, *Cell*, **146**, 408–420, doi: 10.1016/j.cell.2011.06.034.
69. Han, J., Li, E., Chen, L., Zhang, Y., Wei, F., Liu, J., Deng, H., and Wang, Y. (2015) The CREB coactivator CRTC2 controls hepatic lipid metabolism by regulating SREBP1, *Nature*, **524**, 243–246, doi: 10.1038/nature14557.
70. Welcker, M., and Clurman, B.E. (2008) FBW7 ubiquitin ligase: a tumour suppressor at the crossroads of cell division, growth and differentiation, *Nat. Rev. Cancer*, **8**, 83–89, doi: 10.1038/nrc2290.
71. Sundqvist, A., Bengoechea-Alonso, M.T., Ye, X., Lukiyanchuk, V., Jin, J., Harper, J.W., and Ericsson, J. (2005) Control of lipid metabolism by phosphorylation-dependent degradation of the SREBP family of transcription factors by SCF(Fbw7), *Cell Metab.*, **1**, 379–391, doi: 10.1016/j.cmet.2005.04.010.
72. Bengoechea-Alonso, M.T., and Ericsson, J. (2009) A phosphorylation cascade controls the degradation of active SREBP1, *J. Biol. Chem.*, **284**, 5885–5895, doi: 10.1074/jbc.M807906200.
73. Dang, C.V. (2012) MYC on the path to cancer, *Cell*, **149**, 22–35, doi: 10.1016/j.cell.2012.03.003.
74. Ventura, R., Mordec, K., Waszczuk, J., Wang, Z., Lai, J., Fridlib, M., Buckley, D., Kemble, G., and Heuer, T.S. (2015) Inhibition of *de novo* palmitate synthesis by fatty acid synthase induces apoptosis in tumor cells by remodeling cell membranes, inhibiting signaling pathways, and reprogramming gene expression, *EBioMedicine*, **2**, 806–820, doi: 10.1016/j.ebiom.2015.06.020.
75. Cai, Y., Crowther, J., Pastor, T., Abbasi Asbagh, L., Baietti, M.F., De Troyer, M., Vazquez, I., Talebi, A., Renzi, F., Dehairs, J., Swinnen, J.V., and Sablina, A.A. (2016) Loss of chromosome 8p governs tumor progression and drug response by altering lipid metabolism, *Cancer Cell*, **29**, 751–766, doi: 10.1016/j.ccell.2016.04.003.
76. Nohturfft, A., and Zhang, S.C. (2009) Coordination of lipid metabolism in membrane biogenesis, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, **25**, 539–566, doi: 10.1146/annurev.cellbio.24.110707.175344.
77. Espenshade, P.J., and Hughes, A.L. (2007) Regulation of sterol synthesis in eukaryotes, *Annu. Rev. Genet.*, **41**, 401–427, doi: 10.1146/annurev.genet.41.110306.130315.
78. Horton, J.D., Goldstein, J.L., and Brown, M.S. (2002) SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver, *J. Clin. Invest.*, **109**, 1125–1131, doi: 10.1172/JCI15593.
79. Papandreou, I., Cairns, R.A., Fontana, L., Lim, A.L., and Denko, N.C. (2006) HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption, *Cell Metab.*, **3**, 187–197, doi: 10.1016/j.cmet.2006.01.012.
80. Wise, D.R., Ward, P.S., Shay, J.E., Cross, J.R., Gruber, J.J., Sachdeva, U.M., Platt, J.M., DeMatteo, R.G., Simon, M.C., and Thompson, C.B. (2011) Hypoxia promotes isocitrate dehydrogenase-dependent carboxylation of α -ketoglutarate to citrate to support cell growth and viability, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 19611–19616, doi: 10.1073/pnas.1117773108.
81. Metallo, C.M., Gameiro, P.A., Bell, E.L., Mattaini, K.R., Yang, J., Hiller, K., Jewell, C.M., Johnson, Z.R., Irvine,

- D.J., Guarente, L., Kelleher, J.K., Vander Heiden, M.G., Iliopoulos, O., and Stephanopoulos, G. (2011) Reductive glutamine metabolism by IDH1 mediates lipogenesis under hypoxia, *Nature*, **481**, 380–384, doi: 10.1038/nature10602.
82. Kamphorst, J. J., Chung, M.K., Fan, J., and Rabinowitz, J.D. (2014) Quantitative analysis of acetyl-CoA production in hypoxic cancer cells reveals substantial contribution from acetate, *Cancer Metab.*, **2**, 23, doi: 10.1186/2049-3002-2-23.
83. Kamphorst, J. J., Cross, J.R., Fan, J., de Stanchina, E., Mathew, R., White, E.P., Thompson, C.B., and Rabinowitz, J.D. (2013) Hypoxic and Ras-transformed cells support growth by scavenging unsaturated fatty acids from lysophospholipids, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 8882–8887, doi: 10.1073/pnas.1307237110.
84. Bensaad, K., Favaro, E., Lewis, C.A., Peck, B., Lord, S., Collins, J.M., Pinnick, K.E., Wigfield, S., Buffa, F.M., Li, J.L., Zhang, Q., Wakelam, M.J.O., Karpe, F., Schulze, A., and Harris, A.L. (2014) Fatty acid uptake and lipid storage induced by HIF-1 α contribute to cell growth and survival after hypoxia-reoxygenation, *Cell Rep.*, **9**, 349–365, doi: 10.1016/j.celrep.2014.08.056.
85. Michiels, C., Tellier, C., and Feron, O. (2016) Cycling hypoxia: a key feature of the tumor microenvironment, *Biochim. Biophys. Acta*, **1866**, 76–86, doi: 10.1016/j.bbcan.2016.06.004.
86. Sinclair, C., Rowley, M., Naderi, A., and Couch, F. (2003) The 17q23 amplicon and breast cancer, *Breast Cancer Res. Treat.*, **78**, 313–322, doi: 10.1023/A:1023081624133.
87. Korshunov, D.A., Korshunova, Z.V., and Kondakova, I.V. (2016) Inhibitors of carbohydrate metabolism in cancer therapy, *Mol. Med.*, **14**, 3–7.
88. Medes, G., Friedmann, B., and Weinhouse, S. (1956) Fatty acid metabolism. VIII. Acetate metabolism *in vitro* during hepatocarcinogenesis by *p*-dimethylaminoazobenzene, *Cancer Res.*, **16**, 57–62.
89. Medes, G., and Weinhouse, S. (1958) Metabolism of neoplastic tissue. XIII. Substrate competition in fatty acid oxidation in ascites tumor cells, *Cancer Res.*, **18**, 352–359.
90. Medes, G., Paden, G., and Weinhouse, S. (1957) Metabolism of neoplastic tissues. XI. Absorption and oxidation of dietary fatty acids by implanted tumors, *Cancer Res.*, **17**, 127–133.
91. Suematsu, N., and Isohashi, F. (2006) Molecular cloning and functional expression of human cytosolic acetyl-CoA hydrolase, *Acta. Biochim. Pol.*, **53**, 553–561.
92. Horibata, Y., Ando, H., Itoh, M., and Sugimoto, H. (2013) Enzymatic and transcriptional regulation of the cytoplasmic acetyl-CoA hydrolase ACOT12, *J. Lipid Res.*, **54**, 2049–2059, doi: 10.1194/jlr.M030163.
93. Scheppach, W., Pomare, E.W., Elia, M., and Cummings, J.H. (1991) The contribution of the large intestine to blood acetate in man, *Clin. Sci. (Lond.)*, **80**, 177–182, doi: 10.1042/cs0800177.
94. Rey, F.E., Faith, J.J., Bain, J., Muehlbauer, M.J., Stevens, R.D., Newgard, C.B., and Gordon, J.I. (2010) Dissecting the *in vivo* metabolic potential of two human gut acetogens, *J. Biol. Chem.*, **285**, 22082–22090, doi: 10.1074/jbc.M110.117713.
95. Cummings, J.H., Pomare, E.W., Branch, W.J., Naylor, C.P., and Macfarlane, G.T. (1987) Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood, *Gut*, **28**, 1221–1227.
96. Bloemen, J.G. Venema, K., van de Poll, M.C., Olde Damink, S.W., Buurman, W.A., and Dejong, C.H. (2009) Short chain fatty acids exchange across the gut and liver in humans measured at surgery, *Clin. Nutr.*, **28**, 657–661, doi: 10.1016/j.clnu.2009.05.011.
97. Rocco, A., Compare, D., Angrisani, D., Sanduzzi Zamparelli, M., and Nardone, G. (2014) Alcoholic disease: liver and beyond, *World J. Gastroenterol.*, **20**, 14652–14659, doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14652.
98. 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., and Gottlieb, E. (2015) Acetyl-CoA synthetase 2 promotes acetate utilization and maintains cancer cell growth under metabolic stress, *Cancer Cell*, **27**, 57–71, doi: 10.1016/j.ccell.2014.12.002.
99. Comerford, S.A., Huang, Z., Du, X., Wang, Y., Cai, L., Witkiewicz, A.K., Walters, H., Tantawy, M.N., Fu, A., Manning, H.C., Horton, J.D., Hammer, R.E., McKnight, S.L., and Tu, B.P. (2014) Acetate dependence of tumors, *Cell*, **159**, 1591–1602, doi: 10.1016/j.cell.2014.11.020.
100. Wellen, K.E., Hatzivassiliou, G., Sachdeva, U.M., Bui, T.V., Cross, J.R., and Thompson, C.B. (2009) ATP-citrate lyase links cellular metabolism to histone acetylation, *Science*, **324**, 1076–1080, doi: 10.1126/science.1164097.
101. Canfora, E.E., and Blaak, E.E. (2017) Acetate: a diet-derived key metabolite in energy metabolism: good or bad in context of obesity and glucose homeostasis? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, **20**, 477–483, doi: 10.1097/MCO.0000000000000408.
102. Bauer, D.E., Hatzivassiliou, G., Zhao, F., Andreadis, C., and Thompson, C.B. (2005) ATP citrate lyase is an important component of cell growth and transformation, *Oncogene*, **24**, 6314–6322, doi: 10.1038/sj.onc.1208773.
103. Kim, J.W., Tchernyshyov, I., Semenza, G.L., and Dang, C.V. (2006) HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia, *Cell Metab.*, **3**, 177–185, doi: 10.1016/j.cmet.2006.02.002.
104. Spriet, L.L., Tunstall, R.J., Watt, M.J., Mehan, K.A., Hargreaves, M., and Cameron-Smith, D. (2004) Pyruvate dehydrogenase activation and kinase expression in human skeletal muscle during fasting, *J. Appl. Physiol.*, **96**, 2082–2087, doi: 10.1152/japplphysiol.01318.2003.
105. Hatzivassiliou, G., Zhao, F., Bauer, D.E., Andreadis, C., Shaw, A.N., Dhanak, D., Hingorani, S.R., Tuveson, D.A., and Thompson, C.B. (2005) ATP citrate lyase inhibition can suppress tumor cell growth, *Cancer Cell*, **8**, 311–321, doi: 10.1016/j.ccr.2005.09.008.
106. Zaidi, N., Royaux, I., Swinnen, J.V., and Smans, K. (2012) ATP citrate lyase knockdown induces growth arrest and apoptosis through different cell- and environment-dependent mechanisms, *Mol. Cancer Ther.*, **11**, 1925–1935, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0095.
107. Mashimo, T., Pichumani, K., Vemireddy, V., Hatanpaa, K.J., Singh, D.K., Sirasanagandla, S., Nannepaga, S., Piccirillo, S.G., Kovacs, Z., Foong, C., Huang, Z., Barnett, S., Mickey, B.E., DeBerardinis, R.J., Tu, B.P., Maher, E.A., and Bachoo, R.M. (2014) Acetate is a bioenergetic substrate for human glioblastoma and brain metastases, *Cell*, **159**, 1603–1614, doi: 10.1016/j.cell.2014.11.025.
108. Takahashi, H., McCaffery, J.M., Irizarry, R.A., and Boeke, J.D. (2006) Nucleocytosolic acetyl-coenzyme A synthetase is required for histone acetylation and global transcription, *Mol. Cell*, **23**, 207–217, doi: 10.1016/j.molcel.2006.05.040.
109. 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., and Lei, Q.Y. (2016) Acetate functions as an epigenetic

- metabolite to promote lipid synthesis under hypoxia, *Nat. Commun.*, **7**, 11960, doi: 10.1038/ncomms11960.
110. Nath, A., and Chan, C. (2016) Genetic alterations in fatty acid transport and metabolism genes are associated with metastatic progression and poor prognosis of human cancers, *Sci. Rep.*, **6**, 18669, doi: 10.1038/srep18669.
 111. Zaugg, K., Yao, Y., Reilly, P.T., Kannan, K., Kiarash, R., Mason, J., Huang, P., Sawyer, S.K., Fuerth, B., Faubert, B., Kalliomaki, T., Elia, A., Luo, X., Nadeem, V., Bungard, D., Yalavarthi, S., Gowney, J.D., Wakeham, A., Moolani, Y., Silvester, J., Ten, A.Y., Bakker, W., Tsuchihara, K., Berger, S.L., Hill, R.P., Jones, R.G., Tsao, M., Robinson, M.O., Thompson, C.B., Pan, G., and Mak, T.W. (2011) Carnitine palmitoyltransferase 1C promotes cell survival and tumor growth under conditions of metabolic stress, *Genes Dev.*, **25**, 1041–1051, doi: 10.1101/gad.1987211.
 112. 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., and Garcia, J.A. (2014) An acetate switch regulates stress erythropoiesis, *Nat. Med.*, **20**, 1018–1026, doi: 10.1038/nm.3587.
 113. Chen, R., Xu, M., Nagati, J.S., Hogg, R.T., Das, A., Gerard, R.D., and Garcia, J.A. (2015) The acetate/ACSS2 switch regulates HIF-2 stress signaling in the tumor cell microenvironment, *PLoS One*, **10**, e0116515, doi: 10.1371/journal.pone.0116515.

MODERN REPRESENTATION ABOUT METABOLIC REPROGRAMMING IN MALIGNANT NEOPLASMS

Review

D. A. Korshunov*, I. V. Kondakova, and E. E. Shashova

*Tomsk National Research Medical Center, 634009 Tomsk, Russia;
E-mail: ieved@ya.ru*

Received March 1, 2019

Revised May 6, 2019

Accepted June 20, 2019

Metabolic reprogramming is one of the key features of transformed cells. The gradual revealing of the interaction between oncogenic signaling and cellular metabolic processes led to extensive studies of reprogramming of tumor metabolism. The review summarizes results on catabolic and anabolic rearrangements in tumor cells, in particular, the features of carbohydrate, lipid, amino acid and acetate exchanges that form the phenotype of cancer cells are considered.

Keywords: Warburg effect, pentose phosphate pathway, glutamine, lipogenesis, acetate