

МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ РАКОВЫХ КЛЕТОК КАК МИШЕНЬ В ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

© 2020 г. Т. А. Марусова¹, М. В. Иготти¹. *

¹Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

*E-mail: marie.igotti@gmail.com

Поступила в редакцию 11.08.2020 г.

После доработки 16.08.2020 г.

Принята к публикации 17.08.2020 г.

Изменения клеточного энергетического метаболизма играют определяющую роль при злокачественном преобразовании клеток. В обзоре представлены современные данные о механизмах развития и роли энергетического перепрограммирования клеток при их злокачественном преобразовании. Кроме того, внимание сфокусировано на роли сигнальных путей, вызывающих метаболическое перепрограммирование, активность которых изменена вследствие мутации Ras. Приведены особенности энергетического метаболизма опухолевых клеток с мутантным белком Ras. Рассматриваются возможные подходы лекарственной терапии, нацеленной на метаболизм глюкозы в раковых клетках.

Ключевые слова: метаболизм глюкозы, опухолевые клетки, эффект Варбурга, онкоген *ras*, противоопухолевая терапия

DOI: 10.31857/S0041377120110061

В отличие от нормальных клеток, раковые клетки обладают рядом специфических свойств, таких как способность к неограниченной пролиферации и независимость от факторов роста, отсутствие контактного ингибирования, уход от апоптоза и способность образовывать метастазы (Hanahan, Weinberg, 2011). Еще одним важнейшим признаком раковых клеток является энергетическое перепрограммирование. Так, давно известно, что метаболизм глюкозы отличается в раковых и нормальных дифференцированных клетках. Отто Варбург в 1920-х годах открыл эффект, названный им аэробным гликолизом, – склонность раковых клеток осуществлять синтез АТФ преимущественно в ходе гликолиза, а не окислительного фосфорилирования (как это делают нормальные клетки) даже при наличии достаточного количества кислорода (Warburg, 1956).

Было высказано предположение, что выбор гликолитического фенотипа в раковых клетках может быть обусловлен адаптацией к условиям гипоксии и к повышенным потребностям активно растущих раковых клеток. Усиленный гликолиз раковых клеток также рассматривают как компенсирующую адаптацию, связанную с дисфункцией митохондрий (Otto, 2016). В связи с этим опухолевые клетки особенно чувствительны к истощению глюкозы, что позволя-

ет рассматривать ингибирование гликолиза в качестве привлекательной стратегии в противораковой терапии. С другой стороны, нарушения функций митохондрий, приводящие к эффекту Варбурга, связаны с устойчивостью к апоптозу, который характерен для раковых клеток. Кроме того, существует ряд данных, подтверждающих важность окислительного фосфорилирования и цикла Кребса в ряде опухолей (Korpenol et al., 2011; Mayer, Vaupel, 2013). Поэтому комбинированная терапия, нацеленная как на функцию митохондрий, так и на гликолиз, может быть наиболее эффективным подходом для специфической элиминации некоторых видов опухолевых клеток.

В представленном обзоре рассмотрены механизмы формирования и значение эффекта Варбурга в опухолевых клетках. В силу важности сигнальных путей, регулируемых белком Ras, в перепрограммировании метаболизма глюкозы, особое внимание уделено развитию эффекта Варбурга в раковых клетках с мутантным белком Ras. В завершение обзора проанализирован опыт применения агентов, нацеленных на различные пути метаболизма глюкозы, в терапии опухолей.

МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РОЛЬ ГЛИКОЛИТИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА В РАКОВЫХ КЛЕТКАХ

Молекулярные механизмы развития эффекта Варбурга. Одной из причин выбора гликолитического фенотипа раковыми клетками является адаптация к условиям гипоксии внутри солидных опухолей (Vaupel, Multhoff, 2020). Поэтому ключевыми факторами

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; ЭТЦ – электронно-транспортная цепь митохондрий; HIF-1 α – транскрипционный фактор 1-альфа, индуцируемый гипоксией; GLUT – глюкозный транспортер; 2-DG – 2-дезоксид-глюкоза; РКМ2 – пируваткиназа М2 (мышечная изоформа 2); P13K – фосфоинозитид-3-киназа; Akt (PKB) – протеинкиназа В; mTOR – мишень рапамицина млекопитающих.

развития эффекта Варбурга в раковых клетках являются активация транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 α), а также сигнального пути PI3K/Akt/mTOR (Courtney et al., 2015). Индукция HIF-1 α происходит в ответ на недостаток кислорода в микроокружении опухоли. Однако активация HIF-1 α наблюдается и в клетках, не испытывающих дефицита кислорода (Jun et al., 2017). Так, к конститутивной активности HIF-1 α приводят мутации в генах-супрессорах опухолей и протоонкогенах, таких как p53, Rb, Bcl2, Мус, ARF и Ras (Jun et al., 2017).

HIF-1 α образует гетеродимеры, которые поступают в ядро и активируют транскрипцию генов-мишеней (Masoud, Li, 2015). Результатом активации HIF-1 α является увеличение потребления кислорода и нутриентов вследствие стимуляции ангиогенеза и эритропоэза за счет регуляции экспрессии эндотелиального фактора роста сосудов и эритропоэтина (Masoud, Li, 2015). Также HIF-1 α вызывает индукцию транскрипции генов транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-3, гексокиназы 1 и 2 и других ферментов гликолиза (Masoud, Li, 2015). Активация HIF-1 α приводит к повышению транскрипции киназы пируватдегидрогеназного комплекса, которая ингибирует превращение пирувата в ацетил-СоА, поступающего далее в цикл Кребса (Nagy, 2011). Таким образом, ограничивается количество пирувата, который вступает в цикл Кребса. Одновременно с этим происходит HIF-1 α -опосредованная активация экспрессии гена лактатдегидрогеназы, которая катализирует деградацию продукта гликолиза пирувата до лактата (Masoud, Li, 2015).

Также фактором, способствующим эффекту Варбурга, является HIF-1 α -опосредованная активация экспрессии гена мышечной изоформы пируваткиназы М2 (PKM2). PKM2 является коактиватором HIF-1 α и ассоциирована с гликолитическим фенотипом в раковых клетках (Luo et al., 2011). PKM2 – мышечная изоформа пируваткиназы, катализирующая последний этап гликолиза (конвертацию фосфоенолпирувата и АДФ в пируват и АТФ). Эффективность работы этого фермента определяет скорость протекания реакции (Yang et al., 2012). Изоформа М2 пируваткиназы преобладает в тканях с активным пластическим обменом, в быстро делящихся и раковых клетках. Показано, что большинство опухолей содержат увеличенную экспрессию гена PKM2 (Christofk et al., 2008).

Другим ключевым регулятором нарушения процесса метаболизма глюкозы в раковых клетках является сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR (Courtney et al., 2015), активность которого часто нарушена в опухолевых клетках (Abraham, O'Neill, 2014). Вклад сигнального пути PI3K/Akt в перепрограммирование метаболизма при злокачественной трансформации обусловлен ингибированием апоптоза, поддержанием пролиферации и стимулированием клеточного роста (Abraham, O'Neill, 2014). PI3K/Akt путь имеет важное значение для развития гликолитического фенотипа, так как стимулирует поглощение глюко-

зы, индуцируя экспрессию генов мембранных транспортеров глюкозы, а также регулируя активность гексокиназы 2 (Shengtao et al., 2010). Более того, эффектор PI3K/Akt-пути mTOR активирует транскрипционный фактор HIF-1 α , регулирующий экспрессию почти всех ферментов гликолиза (Agani, Jiang, 2013).

К важным регуляторам, опосредующим эффект Варбурга, относится транскрипционный фактор с-Мус. Активированный с-Мус действует синергетически с HIF-1 α , усиливая синтез транспортеров глюкозы и ферментов гликолиза (Tran et al., 2016). Фактор с-Мус также активирует транскрипцию гена лактатдегидрогеназы (Tran et al., 2016).

Негативная регуляция эффекта Варбурга. Негативным регулятором гликолиза в опухолевых клетках является опухолевый супрессор p53 (Liang et al., 2013). Белок p53 дикого типа ограничивает экспрессию генов транспортеров глюкозы GLUT-1, GLUT-3 и GLUT-4 и опосредует убиквитин-зависимую деградацию фермента гликолиза фосфоглицератмутаза (Liang et al., 2013). Кроме того, белок p53 способен взаимодействовать с первым ферментом пентозофосфатного пути глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназой (G6PD) и предотвращать образование его активного димера, что значительно снижает скорость биосинтеза в опухолевых клетках (Jiang et al., 2011). Интересно, что мутантный p53, обнаруживаемый в опухолях, лишен G6PD-ингибирующей активности. Соответственно, инактивирующие мутации p53 приводят к увеличению потребления глюкозы опухолевыми клетками и направлению глюкозы в биосинтетические процессы. Также белок p53 подавляет передачу сигналов по пути PI3K/Akt/mTOR через активацию негативных регуляторов этого пути – AMPK и PTEN (Yu et al., 2017). Таким образом, потеря функций p53 вносит вклад в метаболическое перепрограммирование при злокачественной трансформации клеток.

Значение эффекта Варбурга для энергетики и биосинтеза опухолевых клеток. Изначально эффект Варбурга был описан как неэффективный способ синтеза АТФ, так как при гликолизе образуется по 2 молекулы АТФ и пирувата на каждый моль глюкозы, в то время как суммарный выход АТФ при полном окислении одной молекулы глюкозы до CO₂ и H₂O в дыхательной цепи митохондрий составляет 38 молекул АТФ. Однако окисление глюкозы в цитоплазме происходит в десятки раз быстрее за единицу времени, чем в митохондриях (Shestov et al., 2014). К тому же гликолиз может многократно усиливаться в зависимости от энергетических потребностей клетки, в то время как окислительное фосфорилирование остается все время примерно на одном уровне (Epstein et al., 2017).

Помимо обеспечения клетки АТФ, гликолиз поставляет гликолитические интермедиаты для синтеза биомолекул (нуклеотидов, НАДФН, липидов, аминокислот). Это связано с повышенной (по сравнению с другими изоформами) экспрессией в опухолевых клетках мышечной изоформы пируваткиназы

PKM2, каталитическая деятельность которой приводит к накоплению промежуточных продуктов, направляющихся затем в несколько анаболических путей для синтеза гликогена, триглицеридов, фосфолипидов, аминокислот, холестерина и изопреноидов (Askandar Iqbal et al., 2014). Особо важную роль при этом играет поступление гликолитических интермедиатов в пентозофосфатный шунт, окислительный и неокислительный этапы которого обеспечивают потребности клеток в восстановительных эквивалентах (НАДФН) и пентозах соответственно (Hanahan, Weinberg, 2011; Son et al., 2013).

Защитные функции эффекта Варбурга. Недостаток глюкозы приводит к повышенной смертности раковых клеток человека по сравнению с нормальными, причем цитотоксичность опосредована окислительным стрессом вследствие дисфункции митохондрий (Spitz et al., 2009). Показано, что многие раковые клетки отличаются нехваткой ферментов, отвечающих за инактивацию свободных радикалов, таких как марганцевая супероксиддисмутаза (MnSod) и каталаза (Candas, Li, 2014; Doskey et al., 2016). Кроме того, раковые клетки имеют функциональные нарушения в митохондриальной цепи переноса электронов (Spitz et al., 2009), поэтому они вырабатывают больше активных форм кислорода (АФК), чем здоровые клетки. Гликолиз и пентозофосфатный путь, активность которых повышена в опухолевых клетках, помимо своей основной функции, участвуют в выработке восстановительных эквивалентов (НАДФН) и пирувата, которые, как полагают, играют важную роль в детоксикации супероксиданиона и гидроксипероксида (Spitz et al., 2009). Таким образом, активация гликолиза может еще выполнять роль компенсаторного механизма защиты от свободных радикалов.

Накопление молочной кислоты вследствие эффекта Варбурга как фактор злокачественного перерождения. Было высказано предположение, что эффект Варбурга является ключевым моментом в перепрограммировании метаболических путей, направленном на формирование агрессивного опухолевого фенотипа (Vaupel, Multhoff, 2020). Результатом эффекта Варбурга является лактоацидоз – накопление молочной кислоты (лактата) в микроокружении опухоли. Это является следствием активации HIF-1 α и с-Мус-опосредованной активации лактатдегидрогеназы и подавления пируваткиназы (Liao, 2017), в результате чего большая часть полученного в ходе гликолиза пирувата превращается в лактат. Лактат транспортируется через мембрану с помощью системы монокарбоксилат-транспортных белков, экспрессия которых регулируется HIF-1 α (Halestrap, Wilson, 2012).

Лактат является важнейшим онкометаболитом. Он связывается с рецептором на поверхности клетки и запускает сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR (San-Millán, Brooks, 2017), в результате чего активируется ангиогенез за счет повышения секреции эндотелиального фактора роста сосудов и усиления экспрессии генов, кодирующих ангиопоэтины (Karar, Maity,

2011). Следствием лактат-опосредованной активации PI3K/Akt/mTOR является также стимуляция клеточной подвижности и метастазирования. Это реализуется через киназу mTOR, которая регулирует структуру актинового цитоскелета за счет активации малых ГТФ-аз Rho и Rac, а также индукции экспрессии генов молекул клеточной адгезии и белков фокальных контактов (Zhou, Huang, 2011).

Вследствие накопления лактата активируются системы подавления апоптоза и иммунного ответа (Kroemer, Pouyssegur, 2008), а также развивается устойчивость опухолевых клеток к химио- (Corbet, Feron, 2017) и радиотерапии (Mayer, Vaupel, 2013). Важность лактата в злокачественном преобразовании заключается также в том, что он вступает в цикл Кори: лактат вместе с кровью доставляется в печень, где в ходе глюконеогенеза с затратой АТФ вновь конвертируется в глюкозу, которая снова поступает в кровь и поглощается клетками (Courtney et al., 2015). Это позволяет опухолевым клеткам утилизировать глюкозу потенциально бесконечное число раз.

Таким образом, гликолиз не только обеспечивает энергетические и синтетические потребности раковой клетки, но и стимулирует ряд факторов, связанных со злокачественным новообразованием, таких как ангиогенез и метастазирование.

Роль окислительного фосфорилирования в метаболизме опухолевых клеток. Несмотря на признание важности гликолиза в раковых клетках, нельзя недооценивать роль митохондрий в выживании и росте опухоли. Варбург в одной из своих работ отметил, что раковые клетки имеют минимальный порог дыхания (Warburg, 1956), что подтверждает предположение о роли митохондрий в энергетике и биосинтезе опухолевых клеток (Magda et al., 2008; Wallace, 2012). Так, подавление функции митохондрий путем дерегуляции митохондриального транскрипционного фактора А в клетках рака легких замедляет рост опухоли (Weinberg et al., 2010). Более того, было показано, что лактат, образующийся в раковых клетках, является субстратом для окислительного фосфорилирования в тех клетках опухоли, которые находятся на поверхности и получают достаточное количество кислорода, а АФК, образующиеся при дыхании последних, вызывают усиление анаэробного гликолиза в тканях опухоли, испытывающих недостаток кислорода (Bonuccelli et al., 2010; Hanahan, Weinberg, 2011).

В зависимости от типа опухоли, окислительное фосфорилирование может поставлять значительное количество АТФ опухолевым клеткам (Solaini et al., 2011). Цикл Кребса обеспечивает клетку промежуточными продуктами, используемыми для биосинтеза макромолекул и регуляции активности транскрипционных факторов, в частности HIF (Solaini et al., 2011). Кроме того, митохондрии обеспечивают гомеостаз ионов и АФК, образующихся в электронно-транспортной цепи (ЭТЦ) и участвующих в регуляции клеточной смерти (Solaini et al., 2011). Все

это делает митохондрии важными участниками метаболизма опухолевых клеток.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ С МУТАНТНЫМ RAS

К суперсемейству белков Ras относится более 150 структурно сходных белков, обладающих ГТФ-азной активностью и функционирующих как молекулярные переключатели, переводящие экстраклеточные стимулы, в частности, митогенные и анти-митогенные факторы, в каскад внутриклеточных сигнальных молекул (Fernandez-Medarde, Santos, 2011).

Малые ГТФ-азы Ras участвуют в процессах клеточного деления, роста, миграции, перестроек цитоскелета, апоптоза и старения клеток. Поэтому мутации в онкогене Ras имеют мощный трансформирующий эффект (Cox et al., 2014). Генетические изменения в любой из трех изоформ семейства Ras (гены *H-ras*, *N-ras* или *K-ras*) являются наиболее распространенными мутациями при неопластической трансформации, причем чаще всего обнаруживаются мутации *K-Ras* (Kimmelman, 2015). Большое количество данных подтверждает, что активирующие мутации членов семейства Ras обнаруживаются в 20–30% всех опухолей человека (Cox et al., 2014; Prior et al., 2012). Как правило, мутации нарушают взаимодействие Ras с активирующими белками ГТФ-азы, или иным способом препятствуют гидролизу ГТФ (Cox et al., 2014). В результате Ras постоянно находится в связанном с ГТФ состоянии и непрерывно активирует белки-эффекторы.

Влияние *ras*-онкогена на развитие эффекта Варбурга. Важным следствием активирующих мутаций в гене *ras* является перестройка энергетического метаболизма в сторону гликолитического фенотипа в соответствии с эффектом Варбурга (Hu et al., 2012; Zhang, Yang, 2013). Для различных линий раковых и трансформированных клеток с мутантным Ras было показано, что метаболический сдвиг проявляется в увеличенном поглощении глюкозы, повышенном уровне внутриклеточного и внеклеточного лактата, а также в сниженном поступлении продуктов гликолиза в цикл трикарбоновых кислот по сравнению с клетками, имеющими Ras дикого типа (Gaglio et al., 2011; Martín-Bernabé et al., 2014; Zheng et al., 2015). Клетки, экспрессирующие онкогенный Ras, характеризуются сниженным потреблением кислорода и подавленным митохондриальным дыханием (окислительным фосфорилированием) (Yang et al., 2010). Как следствие, клетки, имеющие мутантный Ras, более чувствительны к ингибиторам гликолиза (Yun et al., 2009).

Ослабление окислительного фосфорилирования при трансформации онкогенным *ras* обусловлено, в частности, снижением активности комплекса I ЭТЦ митохондрий вследствие уменьшения экспрессии генов, кодирующих компоненты этого комплекса (Varacca et al., 2010).

К одному из возможных механизмов развития эффекта Варбурга в клетках с активированным Ras

относится РКМ2-опосредованная активация экспрессии ферментов гликолиза. РКМ2 в настоящее время рассматривается не только как фермент энергетического метаболизма, но и как транскрипционный регулятор (Hanahan, Weinberg, 2011; Yang, Lu, 2013). Показано, что MAP-киназы ERK1/2, выступающие в качестве эффекторов Ras, фосфорилируют пируваткиназу РКМ2 по остатку S37 (Ji et al., 2016; Yang et al., 2012). Это приводит к ее изомеризации и переходу РКМ2 из тетрамера в мономерную форму с высвобождением на поверхность сигнала ядерной локализации. Мономерная РКМ2 связывается с импортином- $\alpha 5$ и доставляется в ядро (Yang et al., 2012; Yang, Lu, 2013; Ji et al., 2016). Локализованная в ядре РКМ2 действует как гистоновая киназа и усиливает экспрессию *c-Myc* и циклина D1, тем самым способствуя эффекту Варбурга и прогрессированию клеточного цикла соответственно (Yang et al., 2012; Ji et al., 2016). Индукция *c-Myc* приводит к изменению экспрессии его генов-мишеней, продукты которых принимают участие в регуляции как передачи сигналов и пролиферации клеток, так и метаболизма (а именно: РКМ2, GLUT1 и лактатдегидрогеназы). Помимо этого, поступая в ядро, РКМ2 выступает как коактиватор фактора HIF-1 α , связываясь либо с ним напрямую, либо с его трансактиватором ацетилтрансферазой p300 (Luo et al., 2011; Luo, Semenza, 2011).

Переход к аэробному гликолизу при активации Ras также может быть связан с непосредственной стимуляцией транскрипционного фактора HIF-1 α через Ras-зависимые сигнальные каскады. Увеличенные транскрипции гена фактора HIF-1 α связывают с повышением активности одного из эффекторов Ras – сигнального белка и транскрипционного фактора STAT-3, который связывается с промотором HIF-1 α как в трансформированных, так и в опухолевых клетках (Niu et al., 2008).

Было показано, что повышенная экспрессия активированного Ras в клетках карциномы молочной железы приводит к увеличению индуцированного гипоксией накопления регуляторной субъединицы фактора HIF-1 (HIF-1 α), которое можно предотвратить ингибированием другого Ras-зависимого сигнального пути PI3K/Akt/mTOR в этих клетках (Blancher et al., 2001). В клетках рака простаты человека базальная и индуцированная митогенами экспрессия HIF-1 α блокировалась веществом LY294002 и рапамицином – ингибиторами PI3K и mTOR соответственно (Jiang et al., 2001; Zhong et al., 2000). Ингибирование сигнального пути PI3K/Akt/mTOR также подавляло транскрипционную активность HIF-1, а активация любого из компонентов этого пути стимулировала экспрессию HIF-1-зависимых генов в опухолевых клетках (Zhong et al., 2000; Laughner et al., 2001).

Помимо влияния на экспрессию гена, кодирующего HIF-1 α , киназа mTOR является также непосредственным активатором транскрипционного фактора HIF-1, влияя на стабильность белка HIF-1 α (Hudson et al., 2002). Было показано, что помимо ин-

дукции HIF-1 α , ингибитор PI3K (вещество LY294002) подавлял также и фосфорилирование HIF-1 α в условиях гипоксии (Blancher et al., 2001). Возможно, стимуляция сигнального пути PI3K/Akt/mTOR приводит к нарушению убиквитинирования и протеасомной деградации белка HIF-1 α , так как эти процессы напрямую зависят от фосфорилирования киназами (Dimova, Kietzmann, 2009).

К настоящему моменту трудно сформулировать, какой из описанных выше эффекторов онкобелка Ras является определяющим в метаболическом перепрограммировании опухолевых клеток. По-видимому, эффектор варьирует в зависимости от типа клеток и природы трансформации, вызвавших злокачественное преобразование клетки, в частности от типа мутации онкогена *ras*. Было показано, что клетки рака кишечника, несущие различные мутации *ras*, демонстрировали различия в метаболическом перепрограммировании (Varshavi et al., 2020), в частности и различные изменения в метаболизме глюкозы (Vizan et al., 2005; Varshavi et al., 2020).

В клетках аденокарциномы поджелудочной железы MAP-киназный путь является основным эффектором в индуцированном онкогенным Ras метаболическом перепрограммировании клеток, поскольку как инактивация мутантного Ras, так и использование специфического ингибитора пути MEK/ERK приводили к одинаковым изменениям метаболизма глюкозы, тогда как ингибирование другого Ras-эффектора, киназы mTOR, рапамицином или ингибирование сигнального пути PI3K/Akt не оказывало значительного влияния на индуцированное мутантным Ras изменение метаболизма в опухолевых клетках (Ying et al., 2012).

ПРИМЕНЕНИЕ АГЕНТОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ, В ПРОТИВОРАКОВОЙ ТЕРАПИИ

Преимущественная направленность метаболизма раковых клеток на реализацию гликолиза вместо окислительного фосфорилирования открывает возможности для разработки лекарственных препаратов, нацеленных на энергетический метаболизм опухолей. Часто используемая для лечения опухолевых заболеваний терапия, нацеленная на рецептор эпидермального фактора роста, не эффективна у пациентов с мутантным Ras. Поэтому использование ингибиторов метаболизма может стать новым перспективным подходом для лечения опухолей с химиорезистентностью, опосредованной мутантным Ras.

Высокую эффективность в исследованиях, посвященных комбинированной терапии рака, показало соединение 2-дезоксид-глюкоза (2-DG) (Aft, Zhang, 2009; Saha et al., 2010; Cheong et al., 2011). 2-DG конкурирует с глюкозой за фосфорилирование гексокиназой (первый этап гликолиза), однако фосфорилированный продукт не подвергается дальнейшему катализу фосфоглюкоизомеразой, что делает 2-DG эффективным ингибитором гликолиза (Pellicano et al., 2006). Наибольшую чувствительность к 2-

DG проявляют клетки солидных опухолей, находящиеся в условиях гипоксии (Pattni et al., 2017). В условиях же достаточного количества кислорода, применение 2-DG усиливает эффективность ингибиторов митохондриального дыхания (Chaube et al., 2015; Lucantoni et al., 2018). Кроме того, 2-DG подавляет ангиогенез и метастазирование (Merchan et al., 2010; Valastyan, Weinberg, 2011).

В связи с тем, что сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR играет важную роль в развитии агрессивного опухолевого фенотипа и эффекта Варбурга, активно ведутся исследования по поиску подходов терапии раковых заболеваний, нацеленных на компоненты этого пути. Показан противоопухолевый потенциал так называемых пайтенинов (PITENIN) – антагонистов эффекторной молекулы PI3-киназы PIP3 (фосфатидилинозитол(3,4,5)-трифосфата), которая является важным вторичным мессенджером (McNamara, Degterev, 2011; Kommagalla et al., 2014). Эти антагонисты блокируют домен плекстриновой гомологии PIP3, нарушая тем самым его взаимодействия с белками-эффекторами, такими как киназа Akt (McNamara, Degterev, 2011). Результатом воздействия антагонистов PITENIN на опухолевые клетки является ингибирование окислительного фосфорилирования и усиление цитотоксического эффекта ингибиторов гликолиза (Pattni et al., 2017).

Потенциальную мишень для терапии представляют собой отдельные компоненты метаболизма глюкозы. Так, блокаторы главного транспортера глюкозы (GLUT-1) флоретин и резвератрол замедляют темпы пролиферации и вызывают апоптоз раковых клеток (Liu et al., 2018; Zambrano et al., 2019). 3-Бромопируват способен значительно снижать уровень синтезируемого АТФ и вызывать апоптоз за счет подавления деятельности гексокиназы 2 (Fan et al., 2019). Повышенную смертность раковых клеток вызывает и ингибирование лактатдегидрогеназы (Le et al., 2010).

Снижение темпов пролиферации и апоптоз опухолевых клеток вызывают также специфические ингибиторы PKM2, такие как шиконин и его аналоги (Le et al., 2010), а также малые интерферирующие РНК, ингибирующие PKM2 (Goldberg, Sharp, 2012).

Однако стратегия подавления гликолиза эффективна только в случаях солидных опухолей, находящихся в условиях гипоксии, и при наличии дефектов окислительного фосфорилирования в раковых клетках (Zhang, Yang, 2013). В отсутствие гипоксии положительные результаты демонстрирует использование блокаторов комплексов I–IV ЭТЦ митохондрий (Baur, Sinclair, 2006; Biasutto et al., 2010; Deng et al., 2009; Wolvetang et al., 1994; Xiao et al., 2008). Однако комбинированная терапия, направленная как на митохондриальную функцию, так и на процесс гликолиза, может быть наиболее эффективным подходом для специфической элиминации некоторых видов опухолевых клеток, например тех, химиорезистентность которых опосредована мутациями Ras.

Так, на Ras-трансформированных клетках был показан синергический проапоптотический эффект при истощении уровня глюкозы и ингибировании ротономом комплекса I митохондриальной ЭТЦ (Palorini et al., 2013).

Метформин, другой ингибитор комплекса I ЭТЦ, рассматривают как перспективный агент в комплексной терапии опухолевых заболеваний из-за его способности негативно регулировать сигнальные пути PI3K/Akt/mTOR (Tang et al., 2017; Arbor, 2018). Метформин – это лекарственное средство, понижающее уровень сахара в крови и широко используемое в терапии сахарного диабета 2-го типа. Было показано, что метформин предотвращает индуцированное злокачественное преобразование клеток, обращая эффект Варбурга за счет уменьшения дисбаланса в экспрессии ферментов, участвующих в гликолизе и цикле Кребса (Jia et al., 2015). Метформин может вызывать апоптоз клеток рака молочной железы только в условиях недостатка питательных веществ (глюкозы или аминокислот), предотвратить который можно повышением уровня глюкозы или аминокислот (Silvestri et al., 2015). Таким образом, ограничение поступления питательных веществ в опухоль может повысить противоопухолевую эффективность ингибиторов комплекса I митохондриальной ЭТЦ.

Еще много лет назад была показана эффективность использования витамина С в комплексной терапии опухолей, что приводило к увеличению продолжительности жизни раковых больных (Camegon, Pauling, 1976). После этого многочисленные экспериментальные данные указывали на то, что витамин С проявляет определенную противоопухолевую активность, однако молекулярные механизмы, лежащие в основе цитотоксического эффекта витамина С, все еще остаются далеки от понимания. Интересные в этом отношении результаты были опубликованы в 2016 г. (Aguilera et al., 2016) о том, что цитотоксический эффект витамина С в опухолевых клетках с мутантным Ras объясняется нарушением эффекта Варбурга за счет подавления ключевых метаболических контрольных точек, при этом гибели нормальных клеток не происходит. Было показано, что витамин С вызывает отделение белка Ras от клеточной мембраны и нарушение его функционирования, что влечет за собой подавление фосфорилирования эффекторных киназ ERK1/2 и PKM2. Как следствие, уровень экспрессии ряда гликолитических генов, зависящих от активности этих киназ, снижался, что вызывало отмену эффекта Варбурга, энергетический стресс и гибель клеток (Aguilera et al., 2016).

Таким образом, можно заключить, что наиболее перспективной противораковой терапией представляется комбинированная терапия, включающая традиционную химиотерапию и лекарственные препараты (в частности, витамин С), нацеленные на ключевых игроков, участвующих в реализации эффекта Варбурга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Специфической особенностью энергетического метаболизма опухолевых клеток, отличающей их от нормальных клеток организма, является их предрасположенность к гликолизу даже при наличии достаточного для реализации митохондриального дыхания количества кислорода (эффект Варбурга). Несмотря на низкую эффективность гликолиза как источника энергии АТФ, преимущества эффекта Варбурга заключаются в высокой скорости поглощения и утилизации глюкозы, а также в снабжении клетки промежуточными метаболитами, необходимыми для синтеза биомассы, что критически важно для роста и пролиферации раковых клеток. Кроме того, конечный продукт метаболизма глюкозы в опухолевых клетках (лактат) формирует характерное микроокружение, способствующее выживанию и метастазированию опухоли. Поэтому изучение механизмов, вовлеченных в формирование и функционирование гликолитического фенотипа, необходимо для создания лекарственных препаратов, эффективно ингибирующих энергетический метаболизм опухолевых клеток. Такие препараты показывают высокий противораковый потенциал при их использовании в комбинированной терапии, повышая специфичность и усиливая цитотоксический эффект других агентов.

Активация эффекта Варбурга происходит по одной из причин вследствие мутаций в протоонкогенах, самым важным из которых является Ras. Активирующие мутации в *ras*-онкогене, приводящие к дисфункции митохондрий и активации аэробного гликолиза, обнаруживаются в каждой третьей опухоли. По этой причине выявление и изучение Ras-регулируемых путей развития гликолитического фенотипа представляет собой задачу особой важности, т.к. их ингибирование может быть использовано в терапевтических целях.

В заключение следует отметить, что нарушение регуляции энергетического обмена тесно связано с мутацией гена *ras* в опухолях. Поэтому использование селективных агентов, нацеленных против метаболических мишеней, а также сигнальных путей, опосредованных Ras, может быть перспективным подходом в противоопухолевой терапии.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке фонда Директора Института цитологии РАН.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты с участием животных или людей авторы не проводили.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abraham A.G., O'Neill E. 2014. PI3K/Akt-mediated regulation of p53 in cancer. In: Biochem. So. Transactions. Portland Press Lt). P. 798.
- Aft R., Zhang F. 2009. Chemosensitizing and cytotoxic effects of 2-deoxy-D-glucose on breast cancer cells. *J. Cancer Res. Ther.* V. 5. P. 41.
- Agani F., Jiang B.-H. 2013. Oxygen-independent regulation of HIF-1: Novel involvement of PI3K/AKT/mTOR pathway in cancer. *Curr. Cancer Drug Targets.* V. 13. P. 245.
- Aguilera O., Muñoz-Sagastibelza M., Torrejón B., Borrero-Palacios A., Del Puerto-Nevado L., Martínez-Useros J., Rodríguez-Remírez M., Zazo S., García E., Fraga M., Rojo F., García-Foncillas J. 2016. Vitamin C uncouples the Warburg metabolic switch in KRAS mutant colon cancer. *Oncotarget.* V. 7. P. 47954.
- Arbor S. 2018. Where and how in the mTOR pathway inhibitors fight aging: Rapamycin, resveratrol, and metformin. Resveratrol – adding life years adding years life. In: Resveratrol – adding life to years, not adding years to life. London: IntechOpen Limited. <https://doi.org/10.5772/intechopen.79338>.
- Askandar Iqbal M., Gupta V., Gopinath P., Mazurek S., Bamezai R.N.K. 2014. Pyruvate kinase M2 and cancer: An updated assessment. *FEBS Lett.* V. 588. P. 2685.
- Baracca A., Chiaradonna F., Sgarbi G., Solaini G., Alberghina L., Lenaz G. 2010. Mitochondrial complex I decrease is responsible for bioenergetic dysfunction in K-ras transformed cells. *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* V. 1797. P. 314.
- Baur J.A., Sinclair D.A. 2006. Therapeutic potential of resveratrol: The *in vivo* evidence. *Nat. Rev. Drug Discov.* V. 5. P. 493.
- Biasutto L., Dong L.-F., Zoratti M., Neuzil J. 2010. Mitochondrially targeted anti-cancer agents. *Mitochondrion.* V. 10. P. 670.
- Blancher C., Moore J.W., Robertson N., Harris A.L. 2001. Effects of *ras* and von Hippel-Lindau (VHL) gene mutations on hypoxia-inducible factor (HIF)-1- α , HIF-2- α , and vascular endothelial growth factor expression and their regulation by the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signaling pathway. *Cancer Res.* V. 61. P. 7349.
- Bonuccelli G., Tsirigos A., Whitaker-Menezes D., Pavlides S., Pestell R.G., Chiavarina B., Frank P.G., Flomenberg N., Howell A., Martinez-Otschoorn U.E., Sotgia F., Lisanti M.P. 2010. Ketones and lactate “fuel” tumor growth and metastasis: Evidence that epithelial cancer cells use oxidative mitochondrial metabolism. *Cell Cycle.* V. 9. P. 3506.
- Cameron E., Pauling L. 1976. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 73. P. 3685.
- Candas D., Li J.J. 2014. MnSOD in oxidative stress response-potential regulation via mitochondrial protein influx. *Antiox. Red. Signal.* V. 20. P. 1599.
- Chaube B., Malvi P., Singh S.V., Mohammad N., Meena A.S., Bhat M.K. 2015. Targeting metabolic flexibility by simultaneously inhibiting respiratory complex I and lactate generation retards melanoma progression. *Oncotarget.* V. 6. P. 37281.
- Cheong J.H., Park E.S., Liang J., Dennison J.B., Tsavachidou D., Nguyen-Charles C., Cheng K.W., Hall H., Zhang D., Lu Y., Ravoori M., Kundra V., Ajani J., Lee J.S., Hong W.K. et al. 2011. Dual inhibition of tumor energy pathway by 2-deoxyglucose and metformin is effective against a broad spectrum of preclinical cancer models. *Mol. Cancer Ther.* V. 10. P. 2350.
- Christofk H.R., Vander Heiden M.G., Harris M.H., Ramanathan A., Gerszten R.E., Wei R., Fleming M.D., Schreiber S.L., Cantley L.C. 2008. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumor growth. *Nature.* V. 452. P. 230.
- Corbet C., Feron O. 2017. Tumour acidosis: From the passenger to the driver's seat. *Nat. Rev. Cancer.* V. 17. P. 577.
- Courtney R., Ngo D.C., Malik N., Ververis K., Tortorella S.M., Karagiannis T.C. 2015. Cancer metabolism and the Warburg effect: the role of HIF-1 and PI3K. *Mol. Biol. Rep.* V. 42. P. 841.
- Cox A.D., Fesik S.W., Kimmelman A.C., Luo J., Der C.J. 2014. Drugging the undruggable RAS: Mission Possible? *Nat. Rev. Drug Discov.* V. 13. P. 828.
- Deng Y.-T., Huang H.-C., Lin J.-K. 2009. Rotenone induces apoptosis in MCF-7 human breast cancer cell-mediated ROS through JNK and p38 signaling. *Mol. Carcinog.* V. 49. P. 141.
- Dimova E.Y., Kietzmann C.M. and T. 2009. Kinases as upstream regulators of the HIF system: Their emerging potential as anti-cancer drug targets. *Curr. Pharm. Des.* V. 15. P. 3867.
- Doskey C.M., Buranasudja V., Wagner B.A., Wilkes J.G., Du J., Cullen J.J., Buettner G.R. 2016. Tumor cells have decreased ability to metabolize H₂O₂: Implications for pharmacological ascorbate in cancer therapy. *Redox Biol.* V. 10. P. 274.
- Epstein T., Gatenby R.A., Brown J.S. 2017. The Warburg effect as an adaptation of cancer cells to rapid fluctuations in energy demand. *PLoS One.* V. 12. e0185085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185085>
- Fan T., Sun G., Sun X., Zhao L., Zhong R., Peng Y. 2019. Tumor energy metabolism and potential of 3-bromopyruvate as an inhibitor of aerobic glycolysis: Implications in tumor treatment. *Cancers.* V. 11. P. 317.
- Fernandez-Medarde A., Santos E. 2011. Ras in cancer and developmental diseases. *Genes Cancer.* V. 2. P. 344.
- Gaglio D., Metallo C.M., Gameiro P.A., Hiller K., Danna L.S., Balestrieri C., Alberghina L., Stephanopoulos G., Chiaradonna F. 2011. Oncogenic K-Ras decouples glucose and glutamine metabolism to support cancer cell growth. *Mol. Syst. Biol.* V. 7. P. 523.
- Goldberg M.S., Sharp P.A. 2012. Pyruvate kinase M2-specific siRNA induces apoptosis and tumor regression. *J. Exp. Med.* V. 209. P. 217.
- Halestrap A.P., Wilson M.C. 2012. The monocarboxylate transporter family-role and regulation. *IUBMB Life.* V. 64. P. 109.
- Hanahan D., Weinberg R.A. 2011. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.* V. 144. P. 646.
- Hu Y., Lu W., Chen G., Wang P., Chen Z., Zhou Y., Ogasawara M., Trachootham D., Feng L., Pelicano H., Chiao P.J., Keating M.J., Garcia-Manero G., Huang P. 2012. K-Ras G12V transformation leads to mitochondrial dysfunction and a metabolic switch from oxidative phosphorylation to glycolysis. *Cell Res.* V. 22. P. 399.
- Hudson C.C., Liu M., Chiang G.G., Otterness D.M., Loomis D.C., Kaper F., Giaccia A.J., Abraham R.T. 2002. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol. Cell. Biol.* V. 22. P. 7004.
- Ji H., Lee J.H., Wang Y., Pang Y., Zhang T., Xia Y., Zhong L., Lyu J., Lu Z. 2016. EGFR phosphorylates FAM129B to promote Ras activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 113. P. 644.

- Jia Y., Ma Z., Liu X., Zhou W., He S., Xu X., Ren G., Xu G., Tian K. 2015. Metformin prevents DMH-induced colorectal cancer in diabetic rats by reversing the Warburg effect. *Cancer Med.* V. 4. P. 1730.
- Jiang B.H., Jiang G., Zheng J.Z., Lu Z., Hunter T., Vogt P.K. 2001. Phosphatidylinositol 3-kinase signaling controls levels of hypoxia-inducible factor 1. *Cell Growth Differ. Mol. Biol. J. Am. Assoc. Cancer Res.* V. 12. P. 363.
- Jiang P., Du W., Wang X., Mancuso A., Gao X., Wu M., Yang X. 2011. P53 regulates biosynthesis through direct inactivation of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Nat. Cell Biol.* V. 13. P. 310.
- Jun J.C., Rathore A., Younas H., Gilkes D., Polotsky V.Y. 2017. Hypoxia-Inducible Factors and Cancer. *Curr. Sleep Med. Rep.* V. 3. P. 1.
- Karar J., Maity A. 2011. PI3K/AKT/mTOR Pathway in angiogenesis. *Front. Mol. Neurosci.* V. 4. P. 51.
- Kommagalla Y., Cornea S., Riehle R., Torchilin V., Degterev A., Ramana C.V. 2014. Optimization of the anti-cancer activity of the phosphatidylinositol-3 kinase pathway inhibitor PITENIN-1: Switching thiourea with 1,2,3-triazole. *Med. Chem. Comm.* V. 5. P. 1359.
- Koppenol W.H., Bounds P.L., Dang C.V. 2011. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat. Rev. Cancer.* V. 11. P. 325.
- Kroemer G., Pouyssegur J. 2008. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell.* V. 13. P. 472.
- Laughner E., Taghavi P., Chiles K., Mahon P.C., Semenza G.L. 2001. HER2 (neu) signaling increases the rate of hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha) synthesis: novel mechanism for HIF-1-mediated vascular endothelial growth factor expression. *Mol. Cell. Biol.* V. 21. P. 3995.
- Le A., Cooper C.R., Gouw A.M., Dinavahi R., Maitra A., Deck L.M., Royer R.E., Vander Jagt D.L., Semenza G.L., Dang C.V. 2010. Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 107. P. 2037.
- Liang Y., Liu J., Feng Z. 2013. The regulation of cellular metabolism by tumor suppressor p53. *Cell Biosci.* V. 3. P. 9.
- Liao Y. 2017. Cancer metabolism as we know it today: A prologue to a special issue of *Cancer Metab. Genes Dis.* V. 4. P. 4.
- Liu Y., Tong L., Luo Y., Li X., Chen G., Wang Y. 2018. Resveratrol inhibits the proliferation and induces the apoptosis in ovarian cancer cells via inhibiting glycolysis and targeting AMPK/mTOR signaling pathway. *J. Cell. Biochem.* V. 119. P. 6162.
- Lucantoni F., Dussmann H., Prehn J.H.M. 2018. Metabolic Targeting of Breast Cancer Cells With the 2-Deoxy-D-Glucose and the Mitochondrial Bioenergetics Inhibitor MDI-VI-1. *Front. Cell Dev. Biol.* V. 6. P. 113.
- Luo W., Semenza G.L. 2011. Pyruvate kinase M2 regulates glucose metabolism by functioning as a coactivator for hypoxia-inducible factor 1 in cancer cells. *Oncotarget.* V. 2. P. 551.
- Luo W., Hu H., Chang R., Zhong J., Knabel M., O'Meally R., Cole R.N., Pandey A., Semenza G.L. 2011. Pyruvate kinase M2 is a PHD3-stimulated coactivator for hypoxia-inducible factor 1. *Cell.* V. 145. P. 732.
- Magda D., Lecane P., Prescott J., Thiemann P., Ma X., Dranchak P.K., Toleno D.M., Ramaswamy K., Siegmund K.D., Hacia J.G. 2008. mtDNA depletion confers specific gene expression profiles in human cells grown in culture and in xenograft. *BMC Genomics.* V. 9. P. 521.
- Martin-Bernabé A., Cortés R., Lehmann S.G., Seve M., Cascante M., Bourgoin-Voillard S. 2014. Quantitative proteomic approach to understand metabolic adaptation in non-small cell lung cancer. *J. Proteome Res.* V. 13. P. 4695.
- Masoud G.N., Li W. 2015. HIF-1 α pathway: Role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm. Sin. B.* V. 5. P. 378.
- Mayer A., Vaupel P. 2013. Hypoxia, lactate accumulation, and acidosis: Siblings or accomplices driving tumor progression and resistance to therapy? *Advances in Exper. Med. Biol.* (Springer New York LLC). P. 203.
- McNamara C.R., Degterev A. 2011. Small-molecule inhibitors of the PI3K signaling network. *Future Med. Chem.* V. 3. P. 549.
- Merchan J.R., Kovács K., Railsback J.W., Kurtoglu M., Jing Y., Piña Y., Gao N., Murray T.G., Lehrman M.A., Lampidis T.J. 2010. Antiangiogenic activity of 2-deoxy-D-glucose. *PLoS One.* V. 5. e13699. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013699>
- Nagy M.A. 2011. HIF-1 is the commander of gateways to cancer. *Cancer Sci. Ther.* V. 3. P. 2.
- Niu G., Briggs J., Deng J., Ma Y., Lee H., Kortylewski M., Kujawski M., Kay H., Cress W.D., Jove R., Yu H. 2008. Signal transducer and activator of transcription 3 is required for hypoxia-inducible factor-1alpha RNA expression in both tumor cells and tumor-associated myeloid cells. *Mol. Cancer Res. MCR.* V. 6. P. 1099.
- Otto A.M. 2016. Warburg effect(s) – a biographical sketch of Otto Warburg and his impacts on tumor metabolism. *Cancer Metab.* V. 4. P. 5.
- Palorini R., Simonetto T., Cirulli C., Chiaradonna F. 2013. Mitochondrial complex I inhibitors and forced oxidative phosphorylation synergize in inducing cancer cell death. *Int. J. Cell Biol.* V. 2013. P. 243876.
- Pattni B.S., Jhaveri A., Dutta I., Baleja J.D., Degterev A., Torchilin V. 2017. Targeting energy metabolism of cancer cells: Combined administration of NCL-240 and 2-DG. *Int. J. Pharm.* V. 532. P. 149.
- Pelicano H., Martin D.S., Xu R.H., Huang P. 2006. Glycolysis inhibition for anticancer treatment. *Oncogene.* V. 25. P. 4633.
- Prior I.A., Lewis P.D., Mattos C. 2012. A comprehensive survey of Ras mutations in cancer. *Cancer Res.* V. 72. P. 2457.
- Sahra I.B., Laurent K., Giuliano S., Larbret F., Ponzio G., Gounon P., Le Marchand-Brustel Y., Giorgetti-Peraldi S., Cormont M., Bertolotto C., Deckert M., Auberger P., Tanti J.F., Bost F. 2010. Targeting cancer cell metabolism: The combination of metformin and 2-deoxyglucose induces p53-dependent apoptosis in prostate cancer cells. *Cancer Res.* V. 70. P. 2465.
- San-Millán I., Brooks G.A. 2017. Reexamining cancer metabolism: Lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect. *Carcinogen.* V. 38. P. 119.
- Shengtao Z., Huang C., Yuquan W. 2010. The metabolic switch and its regulation in cancer cells. *Sci. China Life Sci.* V. 53. P. 942.
- Shestov A.A., Liu X., Ser Z., Cluntun A.A., Hung Y.P., Huang L., Kim D., Le A., Yellen G., Albeck J.G., Locasale J.W. 2014. Quantitative determinants of aerobic glycolysis identify flux through the enzyme GAPDH as a limiting step. *ELife.* V. 3. P. 1.
- Silvestri A., Palumbo F., Rasi I., Posca D., Pavlidou T., Paoluzi S., Castagnoli L., Cesareni G. 2015. Metformin induces apoptosis and downregulates pyruvate kinase M2 in breast cancer cells only when grown in nutrient-poor conditions. *PLoS One.* V. 10. P. e0136250. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136250>

- Solaini G., Sgarbi G., Baracca A.* 2011. Oxidative phosphorylation in cancer cells. *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* V. 1807. P. 534.
- Son J., Lyssiotis C.A., Ying H., Wang X., Hua S., Ligorio M., Perera R.M., Ferrone C.R., Mullarky E., Shyh-Chang N., Kang Y., Fleming J.B., Bardeesy N., Asara J.M., Haigis M.C. et al.* 2013. Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway. *Nature.* V. 496. P. 101.
- Spitz D., Simons A., Mattson D., Dornfeld K.* 2009. Glucose deprivation-induced metabolic oxidative stress and cancer therapy. *J. Cancer Res. Ther.* V. 5. P. 2.
- Tang J.-C., An R., Jiang Y.-Q., Yang J.* 2017. Effects and mechanisms of metformin on the proliferation of esophageal cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Res. Treat. Off. J. Korean Cancer Assoc.* V. 49. P. 778.
- Tran Q., Lee H., Park J., Kim S.H., Park J.* 2016. Targeting cancer metabolism – revisiting the Warburg effects. *Toxicol. Res.* V. 32. P. 177.
- Valastyan S., Weinberg R.A.* 2011. Tumor metastasis: Molecular insights and evolving paradigms. *Cell.* V. 147. P. 275.
- Varshavi D., Varshavi D., McCarthy N., Veselkov K., Keun H.C., Everett J.R.* 2020. Metabolic characterization of colorectal cancer cells harbouring different K-RAS mutations in codon 12, 13, 61 and 146 using human SW48 isogenic cell lines. *Metabolomics Off. J. Metabolomic Soc.* V. 16. P. 51.
- Vaupel P., Multhoff G.* 2020. Fatal alliance of hypoxia-/HIF-1 α -driven microenvironmental traits promoting cancer progression. *Adv. Exper. Med. Biol.* (Springer). P. 169.
- Vizan P., Boros L.G., Figueras A., Capella G., Manges R., Basilian S., Lim S., Lee W.-N.P., Cascante M.* 2005. K-ras codon-specific mutations produce distinctive metabolic phenotypes in NIH3T3 mice [corrected] fibroblasts. *Cancer Res.* V. 65. P. 5512.
- Wallace D.C.* 2012. Mitochondria and cancer. *Nat. Rev. Cancer.* V. 12. P. 685.
- Warburg O.* 1956. On the origin of cancer cells. *Science.* V. 123. P. 309.
- Weinberg F., Hamanaka R., Wheaton W.W., Weinberg S., Joseph J., Lopez M., Kalyanaraman B., Mutlu G.M., Budinger G.R.S., Chandel N.S.* 2010. Mitochondrial metabolism and ROS generation are essential for Kras-mediated tumorigenicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 107. P. 8788.
- Wolvetang E.J., Johnson K.L., Krauer K., Ralph S.J., Linnane A.W.* 1994. Mitochondrial respiratory chain inhibitors induce apoptosis. *FEBS Lett.* V. 339. P. 40.
- Xiao D., Powolny A.A., Singh S.V.* 2008. Benzyl isothiocyanate targets mitochondrial respiratory chain to trigger reactive oxygen species-dependent apoptosis in human breast cancer cells. *J. Biol. Chem.* V. 283. P. 30151.
- Yang W., Lu Z.* 2013. Nuclear PKM2 regulates the Warburg effect. *Cell Cycle.* V. 12. P. 3343.
- Yang D., Wang M.T., Tang Y., Chen Y., Jiang H., Jones T., Rao K., Brewer G., Singh K.K., Nie D.* 2010. Impairment of mitochondrial respiration in mouse fibroblasts by oncogenic H-RAS (Q61L). *Cancer Biol. Ther.* V. 9. P. 122. <https://doi.org/10.4161/cbt.9.2.10379>
- Yang W., Zheng Y., Xia Y., Ji H., Chen X., Guo F., Lyssiotis C.A., Aldape K., Cantley L.C., Lu Z.* 2012. ERK1/2-dependent phosphorylation and nuclear translocation of PKM2 promotes the Warburg effect. *Nat. Cell Biol.* V. 14. P. 1295.
- Ying H., Kimmelman A.C., Lyssiotis C.A., Hua S., Chu G.C., Fletcher-Sananikone E., Locasale J.W., Son J., Zhang H., Coloff J.L., Yan H., Wang W., Chen S., Viale A., Zheng H. et al.* 2012. Oncogenic Kras maintains pancreatic tumors through regulation of anabolic glucose metabolism. *Cell.* V. 149. P. 656.
- Yu L., Chen X., Sun X., Wang L., Chen S.* 2017. The glycolytic switch in tumors: How many players are involved? *J. Cancer.* V. 8. P. 3430.
- Yun J., Rago C., Cheong I., Pagliarini R., Angenendt P., Rajagopalan H., Schmidt K., Willson J.K.V., Markowitz S., Zhou S., Diaz L.A., Velculescu V.E., Lengauer C., Kinzler K.W., Vogelstein B. et al.* 2009. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. *Science.* V. 325. P. 1555.
- Zambrano A., Molt M., Uribe E., Salas M.* 2019. Glut 1 in cancer cells and the inhibitory action of resveratrol as a potential therapeutic strategy. *Int. J. Mol. Sci.* V. 20.
- Zhang Y., Yang J.M.* 2013. Altered energy metabolism in cancer: A unique opportunity for therapeutic intervention. *Cancer Biol. Ther.* V. 14. P. 81.
- Zheng W., Tayyari F., Gowda G.A.N., Raftery D., McLamore E.S., Porterfield D.M., Donkin S.S., Bequette B., Teegarden D.* 2015. Altered glucose metabolism in harvey-ras transformed MCF10A Cells. *Mol. Carcinog.* V. 54. P. 111.
- Zhong H., Chiles K., Feldser D., Laughner E., Hanrahan C., Georgescu M.M., Simons J.W., Semenza G.L.* 2000. Modulation of hypoxia-inducible factor 1 α expression by the epidermal growth factor/phosphatidylinositol 3-kinase/PTEN/AKT/FRAP pathway in human prostate cancer cells: implications for tumor angiogenesis and therapeutics. *Cancer Res.* V. 60. P. 1541.
- Zhou H., Huang S.* 2011. Role of mTOR signaling in tumor cell motility, invasion and metastasis. *Curr. Protein Pept. Sci.* V. 12. P. 30.

GLUCOSE METABOLISM OF CANCER CELL AS A TARGET IN ANTITUMOR THERAPY

T. A. Marusova^a and M. V. Igotti^{a,*}

^aInstitute of Cytology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 194064 Russia

*e-mail: marie.igotti@gmail.com

The alterations of cellular metabolism play a decisive role in malignant cell transformation. The review presents modern data on the mechanisms of development and the role of energetic reprogramming of cells during their malignant transformation. Attention is also focused on the role of Ras-dependent signaling pathways that induce metabolic reprogramming. The features of the energy metabolism of tumor cells expressing mutant Ras are discussed. Different approaches of the cancer therapy aimed at glucose metabolism in cancer cells are considered.

Keywords: glucose metabolism, cancer cells, Warburg effect, *ras*-oncogene, anticancer therapy