

© КУЛИКОВ В.А., БЕЛЯЕВА Л.Е., 2015

О БИОЭНЕРГЕТИКЕ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ

В.А. КУЛИКОВ, Л.Е. БЕЛЯЕВА

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №6. – С. 5-14.

ON BIOENERGETICS OF A TUMORAL CELL

V.A. KULIKOV, L.E. BELYAEVA

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(6):5-14.

Резюме.

В середине 20-х годов прошлого столетия Отто Варбург обнаружил, что основным источником АТФ в опухолевых клетках является гликолиз. Согласно гипотезе Варбурга причиной активации гликолиза было необратимое повреждение дыхательной функции митохондрий, которое, в свою очередь, может приводить к опухолевой трансформации клетки. Однако гипотеза Варбурга постепенно теряла свою актуальность из-за отсутствия убедительных доказательств наличия митохондриальных дефектов в опухолевых клетках. Ученые стали полагать, что изменения в биоэнергетике опухолевых клеток, скорее, являются следствием, нежели причиной опухолевой трансформации клеток. Внедрение в клиническую практику в девяностых годах прошлого столетия позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой для визуализации опухолей возродило интерес научного сообщества к гипотезе Варбурга. Однако до сих пор вопрос о том, какую роль играет этот эффект в канцерогенезе, остается пока неясным. В настоящем обзоре мы попытались рассмотреть научные аргументы, поддерживающие или опровергающие гипотезу Варбурга. Заключение: анализ результатов научных исследований позволил выявить два возможных сценария, посредством которых митохондрии могут участвовать в канцерогенезе: а) дисфункция митохондрий – это первичная причина развития аэробного гликолиза и опухолевой трансформации клетки, б) дисфункция митохондрий – это всего лишь следствие опухолевой трансформации клетки. Классическая дилемма «курицы и яйца» данной проблемы, к сожалению, пока не разрешена, но наличие тесной связи между онкогенами и эффектом Варбурга уже не вызывает сомнений.

Ключевые слова: митохондрия, рак, эффект Варбурга.

Abstract.

In the mid-twenties of the last century Otto Warburg has discovered that glycolysis is the basic source of ATP in tumor cells. According to the Warburg's hypothesis, activation of glycolysis results from an irreversible damage of mitochondrial respiration which, in its turn, can lead to neoplastic transformation of a cell. However, the Warburg's hypothesis gradually has lost its topicality due to the absence of convincing evidence of mitochondrial defects in tumor cells. Scientists began to believe that changes in bioenergetics of tumoral cells were rather a consequence than a reason of neoplastic transformation of cells. Introduction of the positron-emission tomography with fluorodeoxyglucose into the clinical practice in the nineties of the last century for the visualization of tumors has revived the interest of scientific community to the Warburg's hypothesis. However, up to now the question about the role played by this effect in the carcinogenesis still remains not clear. In the present review we have tried to consider the scientific arguments supporting or disproving the Warburg's hypothesis. In conclusion we want to say that the analysis of scientific researches results has allowed to reveal two possible scenarios by means of which mitochondria can participate in carcinogenesis: (1) mitochondrial dysfunction is a primary cause of the aerobic glycolysis development and neoplastic cellular transformation; (2) mitochondrial dysfunction is only the second stage in metabolic reprogramming of a tumor cell, so it is a consequence of the tumor transformation of a cell. The classical «chicken and egg» dilemma of the given problem, unfortunately, remains not solved yet, but the existence of a close connection between oncogenes and the Warburg's effect, does not cause doubts any more.

Key words: mitochondrion, cancer, Warburg's effect.

В середине двадцатых годов прошлого столетия немецкий биохимик Отто Варбург, изучая потребление кислорода и образование лактата срезами опухолей, обнаружил, что в присутствии кислорода срезы быстрорастущих опухолей потребляют глюкозу с необычайно высокой скоростью, по сравнению с нормальными клетками, и выделяют большое количество лактата (рис. 1). Обнаруженное явление резко контрастировало с эффектом Пастера, при котором скорость гликолиза значительно снижается в присутствии кислорода. В 1930 году это необычное явление Варбург назвал аэробным гликолизом, а в 1972 году, через два года после смерти Отто Варбурга, крупнейший специалист в области биоэнергетики Эфраим Ракер предложил термин «эффект Варбурга».

В 1956 году Варбург постулировал, что нарушения дыхания клетки ответственны за аэробный гликолиз и возникновение злокачественной опухоли [1, 2]. В своей лекции на встрече Лауреатов Нобелевской премии в Линдау (Германия) в 1966 году он говорил, что «рак, больше чем другие болезни, имеет несчетное количество вторичных причин, но даже у него имеется только одна первичная причина. Суммируя в несколько слов, первичная причина рака – это замещение дыхания кислородом в нормальных клетках брожением сахара».

Ключевыми положениями гипотезы Варбурга о причине возникновения раковых опухолей являются следующие утверждения [1, 2]: 1) нарушение дыхания клетки иници-

рует процесс образования опухоли; 2) энергия, получаемая за счет гликолиза, компенсирует недостаточное образование энергии при дыхании опухолевых клеток; 3) раковые клетки превращают глюкозу в лактат в присутствии кислорода; 4) нарушение клеточного дыхания является необратимым.

Гипотеза Варбурга: аргументы за

Действительно, при некоторых формах рака анализ изменений в процессе окислительного фосфорилирования обнаружил снижение экспрессии каталитической субъединицы митохондриальной АТФ-азы (бета-F1-АТФ-азы) [3]. Примечательно, что уровень экспрессии этого белка находится в обратной корреляционной связи со скоростью аэробного гликолиза. Протеомный анализ уровней экспрессии биоэнергетического белка (бета-F1-АТФ-аза), митохондриального белка Hsp60 и гликолитического фермента дегидрогеназы 3-фосфоглицеринового альдегида, а также изучение соотношения уровней экспрессии этих трех белков, обозначенного как биоэнергетический индекс клетки, обнаружил снижение этого индекса в биоптатах многих злокачественных опухолей. Снижение биоэнергетического индекса было определено как биоэнергетическая сигнатура злокачественных опухолей [4]. Указанная сигнатура может служить маркером прогрессирования злокачественных опухолей толстого кишечника, легких и молочной железы [5], что является подтверждением значимой роли повреждения митохондрий раковых клеток в

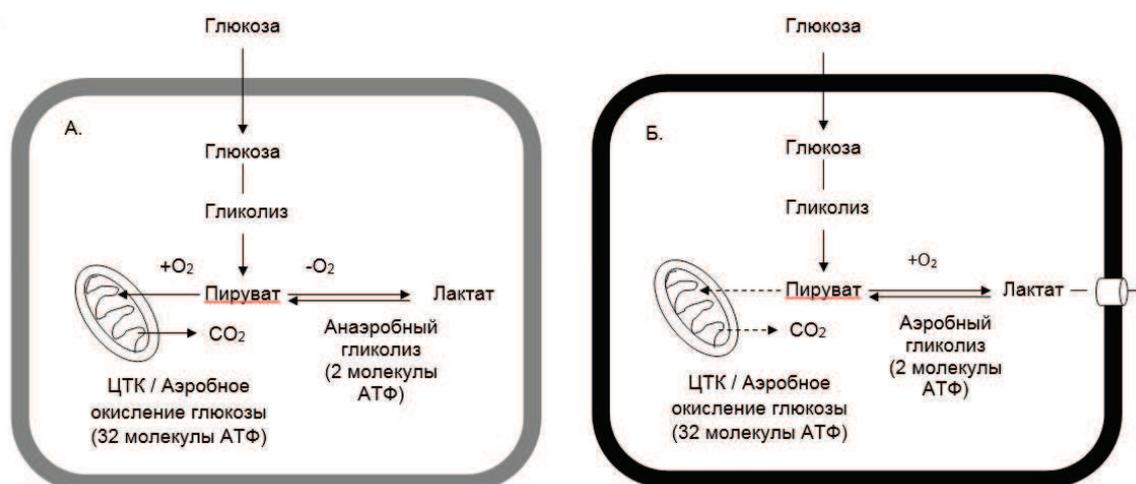


Рисунок 1 – Особенности метаболизма глюкозы клеток злокачественных опухолей: А – нормальная клетка; Б – клетка злокачественной опухоли.

прогрессировании злокачественных новообразований. Более того, принимая во внимание роль окислительного фосфорилирования в процессах клеточной смерти, представляется вероятным использование биоэнергетической сигнатуры в качестве маркера ответа опухолевых клеток на проводимую химиотерапию.

Связь между дисфункцией митохондрий и активацией гликолиза была также установлена в моделях *in vitro*, когда ингибирование окислительного фосфорилирования олигомицином в клетках карциномы легких явилось пусковым механизмом быстрого повышения скорости аэробного гликолиза. Это дает основание считать, что клетки могут приобретать гликолитический фенотип в результате супрессии образования энергии в митохондриях [6]. С другой стороны, при угнетении гликолиза опухолевые клетки не способны увеличивать митохондриальное окислительное фосфорилирование, что может служить свидетельством дисфункции митохондрий в этих клетках [7]. Повышение экспрессии митохондриального белка фратаксина, способного стимулировать окислительный метаболизм, в некоторых линиях опухолевых клеток толстого кишечника привело к увеличению потребления кислорода, активности некоторых ферментов цикла Кребса, повышению митохондриального мембранного потенциала и содержания АТФ. Клетки с повышенной экспрессией фратаксина имели более низкую скорость роста и деления, а также обладали пониженной способностью к образованию опухоли при введении их в организм бестимусных (голых) мышей [8].

Интересной находкой являются изменения в содержании и жирнокислотном составе кардиолипина, уникального фосфолипида внутренней мембраны митохондрий, обнаруженные в митохондриях клеток, выделенных из четырех видов опухолей головного мозга мышей. Обнаруженные изменения сочетались со значительным снижением активности ферментативных комплексов дыхательных цепей митохондрий. Результаты этих исследований представили доказательства того, что изменения в составе и содержании кардиолипина могут лежать в основе необратимого повреждения дыхательной функции митохондрий, связывая, таким образом, нарушения липидного состава митохондрий с гипотезой Варбурга. Тем не менее, остается неясным, явля-

ются ли выявленные изменения в содержании и составе кардиолипина причиной или все же следствием развития и/или прогрессирования опухоли [9].

Существенными доказательствами наличия причинных связей между дисфункцией митохондрий и канцерогенезом являются исследования, которые показали, что мутации генов двух ферментов цикла Кребса, а именно сукцинатдегидрогеназы и фумаратгидратазы, являются иницирующими событиями в развитии семейной параганглиомы, лейомиомы и рака почек [10, 11].

Потенциальным признаком нарушения функций митохондрий с последующим развитием феномена Варбурга также может быть явление разобщения окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания, обнаруженное в лейкозных клетках [12]. Повышение экспрессии митохондриального белка UCP2 (uncoupling protein 2), участвующего в этом процессе разобщения, было обнаружено при раке молочной железы, яичников, мочевого пузыря, пищевода, яичек, почек, легких, толстого кишечника и предстательной железы. Кроме того, показано, что экспрессия белков UCP2 в опухолевых клетках молочной железы линии MCF7 ведет к снижению митохондриального мембранного потенциала и повышению метастатического потенциала этих клеток [13].

Гипотеза Варбурга: аргументы против

В то же время, другие исследования показали, что митохондрии опухолевых клеток достаточно функциональны, имеют нормальные Р/О и АДФ/АТФ-отношения и хорошо окисляют «дыхательные» субстраты [14]. Более того, в некоторых опухолях потребление кислорода было даже большим, чем в нормальных тканях. Это позволило известному специалисту в области биохимии опухолевых клеток Сиднею Вайнхаузу в его критическом анализе гипотезы Варбурга заключить, что «не найдено существенных доказательств, которые показали бы наличие (в опухолевых клетках) дефектов в тканевом дыхании или транспорте электронов, или в сопряжении тканевого дыхания с образованием АТФ, или в присутствии или отсутствии каких-то уникальных митохондриальных ферментов и кофакторов, вовлечен-

ных в транспорт электронов» [15]. Детальный анализ функции митохондрий клеток медленно растущих гепатом не обнаружил существенных различий в параметрах тканевого дыхания в сравнении с нормальными гепатоцитами [16]. В то же время, митохондрии, изолированные из быстрорастущих гепатом, не были способны окислять гидроксibuтират (субстрат НАД-зависимых дегидрогеназ), хотя окисление сукцината (субстрат ФАД-зависимых дегидрогеназ) происходило со скоростью, сравнимой с таковой в митохондриях нормальных клеток печени. Митохондрии из клеток этих быстрорастущих гепатом были способны фосфорилировать добавленный АДФ, но при этом низкое отношение АДФ/АТФ указывало на повышенную проницаемость внутренней мембраны митохондрий для протонов. Таким образом, митохондриальная дисфункция может, действительно, наблюдаться в более агрессивных, быстрорастущих опухолях. Как отмечено выше, Отто Варбург считал, что аэробный гликолиз в раковых клетках является отражением митохондриальных дефектов, нарушающих клеточное дыхание, однако степень повреждения митохондрий была, вероятно, преувеличена.

Сегодня эффект Варбурга объясняется, скорее, изменениями в сигнальных путях, которые «управляют» захватом и метаболизмом глюкозы и вовлечены в регуляцию активности митохондрий, нежели самими дефектами митохондрий, хотя многие опухоли могут иметь признаки повреждения этих органелл [17]. Однако, независимо от наличия повреждения митохондрий, большинство опухолевых клеток активно используют аэробный или анаэробный гликолиз, и это свойство сегодня широко используется для визуализации опухолей с помощью позитронно-эмиссионной томографии [18]. Кроме того, повышение экспрессии генов, кодирующих ферменты гликолиза, обнаружено в двадцати четырех видах злокачественных опухолей. Обращает на себя внимание тот факт, что злокачественные опухоли лимфоузлов, простаты и головного мозга характеризуются повышенной экспрессией большинства «гликолитических генов», а в клетках злокачественных опухолей хрящей и костного мозга отмечается только спорадическая сверхэкспрессия «гликолитических генов» [19].

Ряд исследований показывает, что ин-

гибирование гликолиза или направление пирувата для дальнейшего окисления в митохондриях способны значительно активировать тканевое дыхание в раковых клетках [20-22]. Так, ингибирование лактатдегидрогеназы или активация пируватдегидрогеназы индуцируют окисление пирувата в митохондриях и стимулируют тканевое дыхание [20, 22]. Это показывает, что митохондрии раковых клеток не имеют каких-то существенных, необратимых нарушений. Также установлено, что для опухолевых клеток доля гликолиза в продукции АТФ в основном не превышает 50-60% [23]. Другими словами, большинство раковых клеток способны к тканевому дыханию, но скорость окислительного фосфорилирования при этом снижена вследствие значительной активации гликолиза. Действительно, сегодня установлено, что митохондрии в опухолевых клетках не являются неактивными *per se*, а функционируют со сниженной «дыхательной» активностью [24] и, даже напротив, могут быть местом образования основного количества АТФ для опухолевых клеток [25]. Интенсивный гликолиз не является признаком, характерным для всех опухолей. К гликолизу более склонны быстрорастущие опухоли, нежели медленно растущие. Это объясняет, например, почему бромпируват (ингибитор гликолиза) очень эффективен при лечении быстрорастущих опухолей, и лишь незначительно замедляет скорость роста медленно растущих опухолей.

В 1979 году Reitzer и соавторы показали, что клетки карциномы шейки матки используют для образования АТФ предпочтительно окислительное фосфорилирование [26]. Также обнаружены некоторые линии глиомных клеток, сильно зависящие от окислительного фосфорилирования, а некоторые глиомные клетки, которые для получения энергии предпочтительно используют гликолиз («гликолитические глиомы»), способны переключаться на окислительное фосфорилирование в условиях дефицита глюкозы [27]. Подобное явление характерно и для опухолевых клеток шейки матки, легких, печени и поджелудочной железы [28-30]. Такая пластичность указывает на тесное взаимодействие между гликолизом и окислительным фосфорилированием с целью адаптации механизмов образования энергии к изменениям микроокружения. Исследова-

ниями Р. Herst и М. Berridge обнаружен ряд линий опухолевых клеток (HL60, HeLa, 143В, U937), использующих в качестве основного источника энергии митохондриальное дыхание [31]. Измерение в клетках HeLa вклада окислительного фосфорилирования в образование АТФ показало, что в митохондриях этих клеток образуется 79% АТФ и только при гипоксии этот вклад снижается до 30% [32]. В ретроспективном обзоре один из авторов этих исследований Р. Морено-Санчес отметил, что, хотя гликолиз играет важную роль в энергетическом обмене опухоли, значительное количество злокачественных опухолей в качестве источника энергии используют окислительное фосфорилирование или окислительное фосфорилирование в сочетании с гликолизом [33]. Несмотря на отмечаемое в ряде исследований снижение числа и размера митохондрий [34-36], опухолевые клетки сохраняют способность к быстрому переключению энергетического обмена от гликолиза к окислительному фосфорилированию в течение канцерогенеза. Это переключение также наблюдается и на уровне окисления глутамина, которое может протекать двумя способами: «аноксическим» с образованием лактата или окислением, сопряженным с окислительным фосфорилированием [37].

В конце 20-х годов прошлого столетия английский биохимик Герберт Кребтри обнаружил, что усиленный гликолиз в опухолевых клетках ингибирует потребление кислорода этими клетками. Сегодня это явление известно как эффект Кребтри. Одним из механизмов, объясняющих этот эффект, является конкуренция между гликолизом и окислительным фосфорилированием за АДФ и неорганический фосфат [38]. Кребтри предположил, что обнаруженного им явления вполне достаточно, чтобы объяснить снижение скорости окислительного фосфорилирования в опухолевых клетках. Это явилось аргументом против гипотезы Варбурга о том, что нарушение дыхания клеток является причиной резкого усиления гликолиза. Однако эффект Кребтри сам по себе не объяснял причину наблюдаемого в опухолевых клетках усиления гликолиза. Только недавно было показано, что в раковых клетках на скорость гликолиза могут влиять генетические нарушения, приводящие к активации онкогенов или инактивации генов-

онкосупрессоров. Активация протеинкиназы Akt, G-белков семейства Ras, транскрипционных факторов HIF-1 и c-Myc, или инактивация транскрипционного фактора p53 формируют своеобразную «пентаду», ответственную за развитие гликолитического фенотипа в раковых клетках [39]. Так, наряду со многими биологическими эффектами, протеинкиназа Akt стимулирует экспрессию мембранных переносчиков глюкозы (ГЛЮТ-1) и активирует гексокиназу-2, c-Myc повышает транскрипцию лактатдегидрогеназы А. В опухолевых клетках HIF-1-альфа повышает экспрессию генов переносчиков глюкозы (ГЛЮТ 1 и 3), почти всех гликолитических ферментов, включая изоферменты, наиболее характерные для опухолевых клеток (гексокиназа-2, альдолаза-А, пируваткиназа-М2, лактатдегидрогеназа-А, фосфофруктокиназа-2/фруктозо-2,6-бисфосфатаза-3) [40]. Также HIF-1 подавляет митохондриальное окислительное фосфорилирование посредством повышения экспрессии гена киназы-1 пируватдегидрогеназного ферментативного комплекса (ПДГК-1), которая фосфорилирует и, тем самым, инактивирует пируватдегидрогеназный комплекс (ПДГ), обеспечивающий превращение пирувата в ацетил-КоА и, следовательно, использование последнего в цикле Кребса [41]. Транскрипционный фактор p53 влияет на тканевое дыхание посредством транскрипционной активации гена SCO2, который кодирует белок, необходимый для сборки митохондриального дыхательного комплекса IV (цитохромоксидазы) [42], а также путем сохранения массы митохондрий и числа копий митохондриальной ДНК [43]. Понятно, что утрата функций p53, например, в результате мутации его гена, неизбежно ведет к угнетению тканевого дыхания. Соответственно, утрата функций p53, а, следовательно, и снижение экспрессии гена TIGAR, кодирующего белок-регулятор гликолиза, ведет к активации гликолиза. В K-RAS и H-RAS-трансформированных мышечных фибробластах отмечено повышение потребления глюкозы с образованием лактата и снижение активности тканевого дыхания [44].

Можно полагать, что наличие в опухолевых клетках изменений активности вышеуказанных факторов отчасти объясняет развитие аэробного гликолиза, а с учетом эффекта Кребтри – и ингибирование тканевого дыхания

и окислительного фосфорилирования. Однако вызывает удивление невысокая частота (в большинстве случаев менее 50%) мутирования каждого из вышеуказанных онкогенов и генов-онкосупрессоров в сравнении с развитием гликолитического фенотипа, который отмечается с частотой более 97% в большинстве часто встречаемых карцином человека. Другими словами, измененная экспрессия классических онкогенов и генов-онкосупрессоров вряд ли может быть единственным объяснением гликолитического фенотипа опухолевых клеток [4].

Митохондриальная ДНК и канцерогенез

Митохондрии млекопитающих содержат геном длиной в 16,5 тысяч нуклеотидов, включающий 37 генов, из которых 13 являются компонентами дыхательных ферментов. Отсутствие гистонов и близость митохондриального генома к источникам образования активных форм кислорода делает митохондриальную ДНК высокочувствительной к мутациям. Мутации митохондриальной ДНК обнаружены в различных злокачественных опухолях [45]. Эти мутации затрагивают как регионы, кодирующие белки, так и «некодирующие» области ДНК. Мутации 13 генов, кодирующие белки митохондриальной цепи переноса электронов, могут вызывать изменения в активности клеточного дыхания, и, таким образом, влиять на метаболизм раковых клеток. Частичное ингибирование окислительного фосфорилирования вследствие мутаций митохондриальной ДНК повышает образование активных форм кислорода (АФК). Накопление АФК может обуславливать появление мутаций протоонкогенов и запускать процесс репликации, приводя в итоге к развитию опухоли [46]. Исследования с заменой митохондриальной ДНК в опухолевых клетках на мутантную форму обусловило ингибирование окислительного фосфорилирования, повышение образования АФК, усиление роста и метастатического потенциала этих клеток [47, 48]. С другой стороны, недавними исследованиями митохондриальной ДНК, взятой из 1675 биопсийных образцов тридцати различных видов злокачественных опухолей, не удалось найти доказательств того, что найденные мутации митохондриальной ДНК способствуют развитию и распространению раковых клеток [49].

Заключение

1. Хотя вопрос о том, что же все-таки первично: метаболические ли изменения, которые запускают канцерогенез, или опухолевая трансформация клетки, которая вызывает метаболические изменения, – пока еще не решен, многие исследования показывают, что повышенная зависимость от гликолиза характерна для большинства злокачественных опухолей и что гликолиз обеспечивает опухолевые клетки молекулами АТФ и метаболическими интермедиатами для их роста и пролиферации.

2. Есть два разных сценария, посредством которых митохондрии могут участвовать в канцерогенезе: а) дисфункция митохондрий – это первичная причина развития опухоли и аэробного гликолиза, б) дисфункция митохондрий – это всего лишь второй этап в метаболической перестройке опухолевой клетки, то есть следствие опухолевой трансформации клетки. Очевидно, что имеются примеры линий опухолевых клеток, у которых обнаружено снижение функции митохондрий, вызванное мутациями митохондриальной ДНК или ядерной ДНК, кодирующей некоторые митохондриальные белки. Напротив, в других линиях опухолевых клеток низкий уровень окислительного фосфорилирования может быть следствием усиления гликолиза, причиной чего являются гипоксия или генетические изменения онкогенов и генов-онкосупрессоров. Классическая дилемма «курицы и яйца» данной проблемы, к сожалению, пока не разрешена, но наличие тесной связи между онкогенами и эффектом Варбурга уже не вызывает сомнений.

Литература

1. Warburg, O. On the origin of cancer cells / O. Warburg // *Science*. – 1956 Feb. – Vol. 123, N 3191. – P. 309–314.
2. Warburg, O. On respiratory impairment in cancer cells / O. Warburg // *Science*. – 1956 Aug. – Vol. 124, N 3215. – P. 269–270.
3. Breast carcinomas fulfill the Warburg hypothesis and provide metabolic markers of cancer prognosis / A. Isidoro [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2005 Dec. – Vol. 26, N 12. – P. 2095–2104.
4. Glucose avidity of carcinomas / A. D. Ortega [et al.] // *Cancer Lett.* – 2009 Apr. – Vol. 276, N 2. – P. 125–135.
5. The bioenergetic signature of cancer: a marker of tumor progression / J. M. Cuezva [et al.] // *Cancer Res.* – 2002 Nov. – Vol. 62, N 22. – P. 6674–6681.
6. Loss of the mitochondrial bioenergetic capacity underlies the glucose avidity of carcinomas / F. Lopez-

- Rios [et al.] // *Cancer Res.* – 2007 Oct. – Vol. 67, N 19. – P. 9013–9017.
7. Multiparameter metabolic analysis reveals a close link between attenuated mitochondrial bioenergetic function and enhanced glycolysis dependency in human tumor cells / M. Wu [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2007 Jan. – Vol. 292, N 1. – P. C125–136.
 8. Induction of oxidative metabolism by mitochondrial frataxin inhibits cancer growth: Otto Warburg revisited / T. J. Schulz [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006 Jan. – Vol. 281, N 2. – P. 977–981.
 9. Cardiolipin and electron transport chain abnormalities in mouse brain tumor mitochondria: lipidomic evidence supporting the Warburg theory of cancer / M. A. Kiebish [et al.] // *J. Lipid. Res.* – 2008 Dec. – Vol. 49, N 12. – P. 2545–2556.
 10. Gaude, E. Defects in mitochondrial metabolism and cancer / E. Gaude, C. Frezza // *Cancer. Metab.* – 2014 Jul. – Vol. 2. – P. 10.
 11. Oncometabolites-driven tumorigenesis: From genetics to targeted therapy / A. Morin [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2014 Nov. – Vol. 135, N 10. – P. 2237–2248.
 12. Samudio, I. Mitochondrial uncoupling and the Warburg effect: molecular basis for the reprogramming of cancer cell metabolism / I. Samudio, M. Fiegl, M. Andreeff // *Cancer Res.* – 2009 Mar. – Vol. 69, N 6. – P. 2163–2166.
 13. Cellular model of Warburg effect identifies tumor promoting function of UCP2 in breast cancer and its suppression by genipin / V. Ayyasamy [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, N 9. – P. e24792.
 14. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of living cells and their metabolism of a specifically labeled ¹³C substrate / R. T. Eakin [et al.] // *FEBS Lett.* – 1972 Dec. – Vol. 28, N 3. – P. 259–264.
 15. Weinhouse, S. The Warburg hypothesis fifty years later / S. Weinhouse // *Z. Krebsforsch. Klin. Onkol. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 1976. – Vol. 87, N 2. – P. 115–126.
 16. A comparison of some ultrastructural and biochemical properties of mitochondria from Morris hepatomas 9618A, 7800, and 3924A / P. L. Pedersen [et al.] // *Cancer Res.* – 1970 Nov. – Vol. 30, N 11. – P. 2620–2626.
 17. Pedersen, P. L. Tumor mitochondria and the bioenergetics of cancer cells / P. L. Pedersen // *Prog. Exp. Tumor Res.* – 1978. – Vol. 22. – P. 190–274.
 18. Plathow, C. Tumor cell metabolism imaging / C. Plathow, W. A. Weber // *J. Nucl. Med.* – 2008 Jun. – Vol. 49, suppl. 2. – P. 43S–63S.
 19. Altenberg, B. Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes / B. Altenberg, K. O. Greulich // *Genomics.* – 2004 Dec. – Vol. 84, N 6. – P. 1014–1020.
 20. Fantin, V. R. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance / V. R. Fantin, J. St-Pierre, P. Leder // *Cancer Cell.* – 2006 Jun. – Vol. 9, N 6. – P. 425–434.
 21. Energy substrate modulates mitochondrial structure and oxidative capacity in cancer cells / R. Rossignol [et al.] // *Cancer Res.* – 2004 Feb. – Vol. 64, N 3. – P. 985–993.
 22. A mitochondria-K⁺channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth / S. Bonnet [et al.] // *Cancer Cell.* – 2007 Jan. – Vol. 11, N 1. – P. 37–51.
 23. Zheng, J. Energy metabolism of cancer: Glycolysis versus oxidative phosphorylation (Review) / J. Zheng // *Oncol. Lett.* – 2012 Dec. – Vol. 4, N 6. – P. 1151–1157.
 24. Bioenergetics of lung tumors: alteration of mitochondrial biogenesis and respiratory capacity / N. Bellance [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2009 Dec. – Vol. 41, N 12. – P. 2566–2577.
 25. Oxidative phosphorylation is impaired by prolonged hypoxia in breast and possibly in cervix carcinoma / S. Rodriguez-Enriquez [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2010 Oct. – Vol. 42, N 10. – P. 1744–1751.
 26. Reitzer, L. Evidence that glutamine, not sugar, is the major energy source for cultured HeLa cells / L. Reitzer, B. Wice, D. Kennel // *J. Biol. Chem.* – 1979 Apr. – Vol. 254, N 8. – P. 2669–2676.
 27. Griguer, C. E. Glucose metabolism heterogeneity in human and mouse malignant glioma cell lines / C. E. Griguer, C. R. Oliva, G. Y. Gillespie // *J. Neurooncol.* – 2005 Sep. – Vol. 74, N 2. – P. 123–133.
 28. Energy substrate modulates mitochondrial structure and oxidative capacity in cancer cells / R. Rossignol [et al.] // *Cancer Res.* – 2004 Feb. – Vol. 64, N 3. – P. 985–993.
 29. Mitochondrial bioenergetic adaptations of breast cancer cells to aglycemia and hypoxia / K. Smolkova [et al.] // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 2010 Feb. – Vol. 42, N 1. – P. 55–67.
 30. Mitochondrial oxidative phosphorylation and energetic status are reflected by morphology of mitochondrial network in INS-1E and HEP-G2 cells viewed by 4Pi microscopy / L. Plecita-Hlavata [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2008 Jul-Aug. – Vol. 1777, N 7/8. – P. 834–846.
 31. Herst, P. M. Cell surface oxygen consumption: a major contributor to cellular oxygen consumption in glycolytic cancer cell lines / P. M. Herst, M. V. Berridge // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2007 Feb. – Vol. 1767, N 2. – P. 170–177.
 32. Oxidative phosphorylation is impaired by prolonged hypoxia in breast and possibly in cervix carcinoma / S. Rodriguez-Enriquez [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2010 Oct. – Vol. 42, N 10. – P. 1744–1751.
 33. Energy metabolism in tumor cells / R. Moreno-Sanchez [et al.] // *FEBS J.* – 2007 Mar. – Vol. 274, N 6. – P. 1393–1418.
 34. Bioenergetics of lung tumors: alteration of mitochondrial biogenesis and respiratory capacity / N. Bellance [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2009 Dec. – Vol. 41, N 12. – P. 2566–2577.
 35. Formentini, L. The mitochondrial bioenergetics capacity of carcinomas / L. Formentini, I. Martinez-Reyes, J. M. Cuezva // *IUBMB Life.* – 2010 Jul. – Vol. 62, N 7. – P. 554–560.
 36. Alteration of the bioenergetic phenotype of mitochondria is a hallmark of breast, gastric, lung and oesophageal cancer / A. Isidoro [et al.] // *Biochem. J.* – 2004 Feb. – Vol. 378, pt. 1. – P. 17–20.
 37. Waves of gene regulation suppress and then restore oxidative phosphorylation in cancer cells / K. Smolkova [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2011 Jul. – Vol. 43,

- N 7. – P. 950–968.
38. Ibsen, K. H. The Crabtree effect: a review / K. H. Ibsen // *Cancer Res.* – 1961 Aug. – Vol. 21. – P. 829–841.
 39. Куликов, В. А. Сигнальные каскады, онкогены, гены-онкосупрессоры и метаболизм раковой клетки / В. А. Куликов, Л. Е. Беляева // *Вестн. ВГМУ.* – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 6–15.
 40. Semenza, G. L. HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism / G. L. Semenza // *Curr. Opin. Genet. Develop.* – 2010 Feb. – Vol. 20, N 1. – P. 51–56.
 41. The interplay between MYC and HIF in cancer // C. V. Dang [et al.] // *Nat. Rev. Cancer.* – 2008 Jan. – Vol. 8, N 1. – P. 51–56.
 42. p53 regulates mitochondrial respiration / S. Matoba [et al.] // *Science.* – 2006 Jun. – Vol. 312, N 5780. – P. 1650–1653.
 43. Kulawiec, M. p53 regulates mtDNA copy number and mitochekpoint pathway / M. Kulawiec, V. Ayyasamy, K. K. Singh // *J. Carcinog.* – 2009. – Vol. 8. – P. 8.
 44. Impairment of mitochondrial respiration in mouse fibroblasts by oncogenic H-RAS(Q61L) / D. Yang [et al.] // *Cancer Biol. Ther.* – 2010 Jan. – Vol. 9, N 2. – P. 122–133.
 45. Brandon, M. Mitochondrial mutations in cancer / M. Brandon, P. Baldi, D. C. Wallace // *Oncogene.* – 2006 Aug. – Vol. 25, N 34. – P. 4647–4662.
 46. Wallace, D. C. Mitochondria and cancer: Warburg addressed / D. C. Wallace // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* – 2005. – Vol. 70. – P. 363–374.
 47. mtDNA mutations increase tumorigenicity in prostate cancer / J. A. Petros [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2005 Jan. – Vol. 102, N 3. – P. 719–724.
 48. ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis / K. Ishikawa [et al.] // *Science.* – 2008 May. – Vol. 320, N 5876. – P. 661–664.
 49. Origins and functional consequences of somatic mitochondrial DNA mutations in human cancer / Y. S. Ju [et al.] // *eLife.* – 2014 Oct. – Vol. 3. – P. e02935.

Поступила 10.07.2015 г.

Принята в печать 11.12.2015 г.

References

1. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science.* 1956 Feb;123(3191):309-14.
2. Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells. *Science.* 1956 Aug;124(3215):269-70.
3. Isidoro A, Casado E, Redondo A, Acebo P, Espinosa E, Alonso AM, Cejas P, Hardisson D, Fresno Vara JA, Belda-Iniesta C, González-Barón M, Cuezva JM. Breast carcinomas fulfill the Warburg hypothesis and provide metabolic markers of cancerprognosis. *Carcinogenesis.* 2005 Dec;26(12):2095-104.
4. Ortega AD, Sánchez-Aragó M, Giner-Sánchez D, Sánchez-Cenizo L, Willers I, Cuezva JM. Glucose avidity of carcinomas. *Cancer Lett.* 2009 Apr;276(2):125-35.
5. Cuezva JM, Krajewska M, de Heredia ML, Krajewski S, Santamaria G, Kim H, Zapata JM, Marusawa H, Chamorro M, Reed JC. The bioenergetic signature of cancer: a marker of tumor progression. *Cancer Res.* 2002 Nov;62(22):6674-81.
6. López-Ríos F, Sánchez-Aragó M, García-García E, Ortega AD, Berrendero JR, Pozo-Rodríguez F, López-Encuentra A, Ballestín C, Cuezva JM. Loss of the mitochondrial bioenergetic capacity underlies the glucose avidity of carcinomas. *Cancer Res.* 2007 Oct;67(19):9013-7.
7. Wu M, Neilson A, Swift AL, Moran R, Tamagnine J, Parslow D, Armistead S, Lemire K, Orrell J, Teich J, Chomicz S, Ferrick DA. Multiparameter metabolic analysis reveals a close link between attenuated mitochondrial bioenergetic function and enhanced glycolysis dependency in human tumor cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007 Jan;292(1):C125-36.
8. Schulz TJ, Thierbach R, Voigt A, Drewes G, Mietzner B, Steinberg P, Pfeiffer AF, Ristow M. Induction of oxidative metabolism by mitochondrial frataxin inhibits cancer growth: Otto Warburg revisited. *J Biol Chem.* 2006 Jan;281(2):977-81.
9. Kiebish MA, Han X, Cheng H, Chuang JH, Seyfried TN. Cardiolipin and electron transport chain abnormalities in mouse brain tumor mitochondria: lipidomic evidence supporting the Warburg theory of cancer. *J Lipid Res.* 2008 Dec;49(12):2545-56.
10. Gaude E, Frezza C. Defects in mitochondrial metabolism and cancer. *Cancer Metab.* 2014 Jul;2:10.
11. Morin A, Letouzé E, Gimenez-Roqueplo AP, Favier J. Oncometabolites-driven tumorigenesis: From genetics to targeted therapy. *Int J Cancer.* 2014 Nov;135(10):2237-48.
12. Samudio I, Fiegl M, Andreeff M. Mitochondrial uncoupling and the Warburg effect: molecular basis for the reprogramming of cancer cell metabolism. *Cancer Res.* 2009 Mar;69(6):2163-6.
13. Ayyasamy V, Owens KM, Desouki MM, Liang P, Bakin A, Thangaraj K, Buchsbaum DJ, LoBuglio AF, Singh KK. Cellular model of Warburg effect identifies tumor promoting function of UCP2 in breast cancer and its suppression by genipin. *PLoS One.* 2011;6(9):e24792.
14. Eakin RT, Morgan LO, Gregg CT, Matwiyoff NA. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of living cells and their metabolism of a specifically labeled 13C substrate. *FEBS Lett.* 1972 Dec;28(3):259-264.
15. Weinhouse S. The Warburg hypothesis fifty years later. *Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol.* 1976;87(2):115-26.
16. Pedersen PL, Greenawalt JW, Chan TL, Morris HP. A comparison of some ultrastructural and biochemical properties of mitochondria from Morris hepatomas 9618A, 7800, and 3924A. *Cancer Res.* 1970 Nov;30(11):2620-6.
17. Pedersen PL. Tumor mitochondria and the bioenergetics of cancer cells. *Prog Exp Tumor Res.* 1978;22:190-274.
18. Plathow C, Weber WA. Tumor cell metabolism imaging.

- J Nucl Med. 2008 Jun;49 Suppl 2:43S-63S.
19. Altenberg B, Greulich KO. Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes. *Genomics*. 2004 Dec;84(6):1014-20.
 20. Fantin VR1, St-Pierre J, Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. *Cancer Cell*. 2006 Jun;9(6):425-34.
 21. Rossignol R, Gilkerson R, Aggeler R, Yamagata K, Remington SJ, Capaldi RA. Energy substrate modulates mitochondrial structure and oxidative capacity in cancer cells. *Cancer Res*. 2004 Feb;64(3):985-93.
 22. Bonnet S, Archer SL, Allalunis-Turner J, Haromy A, Beaulieu C, Thompson R, Lee CT, Lopaschuk GD, Puttagunta L, Bonnet S, Harry G, Hashimoto K, Porter CJ, Andrade MA, Thebaud B, Michelakis ED. A mitochondria-K⁺ channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth. *Cancer Cell*. 2007 Jan;11(1):37-51.
 23. Zheng J. Energy metabolism of cancer: Glycolysis versus oxidative phosphorylation (Review). *Oncol Lett*. 2012 Dec;4(6):1151-1157.
 24. Bellance N, Benard G, Furt F, Begueret H, Smolková K, Passerieux E, Delage JP, Baste JM, Moreau P, Rossignol R. Bioenergetics of lung tumors: alteration of mitochondrial biogenesis and respiratory capacity. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009 Dec;41(12):2566-77.
 25. Rodríguez-Enríquez S, Carreño-Fuentes L, Gallardo-Pérez JC, Saavedra E, Quezada H, Vega A, Marín-Hernández A, Olin-Sandoval V, Torres-Márquez ME, Moreno-Sánchez R. Oxidative phosphorylation is impaired by prolonged hypoxia in breast and possibly in cervix carcinoma. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010 Oct;42(10):1744-51.
 26. Reitzer LJ, Wice BM, Kennell D. Evidence that glutamine, not sugar, is the major energy source for cultured Hela cells. *J Biol Chem*. 1979 Apr;254(8):2669-76.
 27. Griguer CE, Oliva CR, Gillespie GY. E. Glucose metabolism heterogeneity in human and mouse malignant glioma cell lines. *J Neurooncol*. 2005 Sep;74(2):123-33.
 28. Rossignol R, Gilkerson R, Aggeler R, Yamagata K, Remington SJ, Capaldi RA. Energy substrate modulates mitochondrial structure and oxidative capacity in cancer cells. *Cancer Res*. 2004 Feb;64(3):985-93.
 29. Smolková K, Bellance N, Scandurra F, Génot E, Gnaiger E, Plecítá-Hlavatá L, Jezek P, Rossignol R. Mitochondrial bioenergetic adaptations of breast cancer cells to glycaemia and hypoxia. *J Bioenerg Biomembr*. 2010 Feb;42(1):55-67.
 30. Plecítá-Hlavatá L, Lessard M, Santorová J, Bewersdorf J, Jezek P. Mitochondrial oxidative phosphorylation and energetic status are reflected by morphology of mitochondrial network in INS-1E and HEP-G2 cells viewed by 4Pi microscopy. *Biochim Biophys Acta*. 2008 Jul-Aug;1777(7-8):834-46.
 31. Herst PM, Berridge MV. Cell surface oxygen consumption: a major contributor to cellular oxygen consumption in glycolytic cancer cell lines. *Biochim Biophys Acta*. 2007 Feb;1767(2):170-7.
 32. Rodríguez-Enríquez S1, Carreño-Fuentes L, Gallardo-Pérez JC, Saavedra E, Quezada H, Vega A, Marín-Hernández A, Olin-Sandoval V, Torres-Márquez ME, Moreno-Sánchez R. Oxidative phosphorylation is impaired by prolonged hypoxia in breast and possibly in cervix carcinoma. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010 Oct;42(10):1744-51.
 33. Moreno-Sánchez R, Rodríguez-Enríquez S, Marín-Hernández A, Saavedra E. Energy metabolism in tumor cells. *FEBS J*. 2007 Mar;274(6):1393-418.
 34. Bellance N, Benard G, Furt F, Begueret H, Smolková K, Passerieux E, Delage JP, Baste JM, Moreau P, Rossignol R. Bioenergetics of lung tumors: alteration of mitochondrial biogenesis and respiratory capacity. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009 Dec;41(12):2566-77.
 35. Formentini L, Martínez-Reyes I, Cuezva JM. The mitochondrial bioenergetics capacity of carcinomas. *IUBMB Life*. 2010 Jul;62(7):554-60.
 36. Isidoro A, Martínez M, Fernández PL, Ortega AD, Santamaría G, Chamorro M, Reed JC, Cuezva JM. Alteration of the bioenergetic phenotype of mitochondria is a hallmark of breast, gastric, lung and oesophageal cancer. *Biochem J*. 2004 Feb;378(Pt 1):17-20.
 37. Smolková K, Plecítá-Hlavatá L, Bellance N, Benard G, Rossignol R, Jezek P. Waves of gene regulation suppress and then restore oxidative phosphorylation in cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011 Jul;43(7):950-68.
 38. Ibsen KH. The Crabtree effect: a review. *Cancer Res*. 1961 Aug;21:829-41.
 39. Kulikov VA, Belyaeva LE. Signal'nye kaskady, onkogeny, geny-onkosupressory i metabolizm rakovoi kletki [Alarm cascades, oncogenes, genes-onkosupressory and metabolism of a cancer cell]. *Vestn VGMU*. 2014;13(5):6-15.
 40. Semenza GL. HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism. *Curr Opin Genet Dev*. 2010 Feb;20(1):51-6.
 41. Dang CV, Kim JW, Gao P, Yustein J. The interplay between MYC and HIF in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008 Jan;8(1):51-6.
 42. Matoba S, Kang JG, Patino WD, Wragg A, Boehm M, Gavrilova O, Hurley PJ, Bunz F, Hwang PM. p53 regulates mitochondrial respiration. *Science*. 2006 Jun;312(5780):1650-3.
 43. Kulawiec M, Ayyasamy V, Singh KK. p53 regulates mtDNA copy number and mitochekpoint pathway. *J Carcinog*. 2009;8:8.
 44. Yang D, Wang MT, Tang Y, Chen Y, Jiang H, Jones TT, Rao K, Brewer GJ, Singh KK, Nie D. Impairment of mitochondrial respiration in mouse fibroblasts by oncogenic H-RAS(Q61L). *Cancer Biol Ther*. 2010 Jan;9(2):122-33.
 45. Brandon M, Baldi P, Wallace DC. Mitochondrial mutations in cancer. *Oncogene*. 2006 Aug;25(34):4647-62.
 46. Wallace DC. Mitochondria and cancer: Warburg addressed. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2005;70:363-74.
 47. Petros JA, Baumann AK, Ruiz-Pesini E, Amin MB, Sun CQ, Hall J, Lim S, Issa MM, Flanders WD, Hosseini SH, Marshall FF, Wallace DC. mtDNA mutations increase tumorigenicity in prostate cancer. *Proc Natl*

- Acad Sci U S A. 2005 Jan;102(3):719-24.
48. Ishikawa K, Takenaga K, Akimoto M, Koshikawa N, Yamaguchi A, Imanishi H, Nakada K, Honma Y, Hayashi J. ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis. *Science*. 2008 May;320(5876):661-4.
49. Ju YS, Alexandrov LB, Gerstung M, Martincorena I, Nik-Zainal S, Ramakrishna M, Davies HR, Papaemmanuil E. Origins and functional consequences of somatic mitochondrial DNA mutations in human cancer. *eLife*. 2014 Oct;3:e02935.

Received 10.07.2015

Accept 11.12.2015

Сведения об авторах:

Куликов В.А. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Беляева Л.Е. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК. E-mail: slakulikov@yandex.ru – Куликов Вячеслав Анатольевич.