

ГИПОКСИЯ И ГЛИКОЛИЗ КАК ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ ФЕНОТИП

© В. А. Кобляков

Российский онкологический центр им. Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения РФ, Москва, 115478;
электронный адрес: kobliakov@rambler.ru

Обзор посвящен роли гипоксии и гликолиза в развитии опухолевого процесса. Экспериментальные данные показывают, что функция гликолиза в опухолевых клетках не ограничивается обеспечением энергии при низкой концентрации кислорода. При гипоксии происходит активация транскрипционного фактора HIF1 α . HIF1 α в комплексе с белком ARNT стимулирует экспрессию многочисленных генов. К ним относятся гены, кодирующие белки гликолиза, теломеразы, множественной лекарственной устойчивости, антиапоптотические белки семейства bcl2, генов дедифференцировки, ингибитора пируватдегидрогеназы (пируват дегидрогеназы киназы) и др. Ингибирование дыхательной цепи митохондрий при ингибировании пируват дегидрогеназы вызывает накопление в клетке пирувата. Лактатдегидрогеназа превращает пируват в лактат. Лактат через трансмембранный монокарбоксилат-транспортер вместе с H⁺ выводится в межклеточное пространство. Наблюдается падение уровня pH в ткани опухоли. Низкий уровень pH стимулирует активность различных протеаз, которые разрушают межклеточный матрикс. В участках опухоли с низким значением pH происходит усиление инвазии. Восстановление нормального уровня pH в ткани опухоли ингибирует инвазию и метастазирование. Таким образом, гипоксия — это физиологическое состояние клетки, поддерживающее и развивающее опухолевый процесс. Аэробная гипоксия (эффект Варбурга) стимулирует развитие опухолевого процесса и при достаточной оксигенации клеток. Приводятся современные представления о механизме эффекта Варбурга. Обсуждается возможность использования ингибиторов различных стадий гликолиза в качестве противоопухолевых соединений как в монотерапии, так и в комплексе с известными противоопухолевыми соединениями.

Ключевые слова: гликолиз, гипоксия, HIF1 α , злокачественный рост, эффект Варбурга.

Принятые сокращения: 2-ДГ — 2-дезоксиглюкоза, ДХА — дихлорацетат, МКТ — монокарбоксилат-транспортер.

Одним из немногих свойств, отличающих функционирование злокачественных опухолей от гомологичной нормальной ткани, является то, что в процессе роста опухоли часть ее клеток находится в состоянии гипоксии. До недавнего прошлого это различие в функционировании нормальной и опухолевой тканей не привлекало внимания исследователей в области разработки методов лечения рака. Исследования последнего времени с использованием метода протонно-эмиссионной томографии продемонстрировали, что из областей опухоли, находящихся в состоянии гипоксии, происходят инвазия и метастазирование (Lester et al., 2007; Ben-Naim, Ell, 2009; Estrella et al., 2013). Считается, что основной эффект гипоксии связан с переключением энергообеспечения клетки с функционирования дыхательной цепи митохондрий на гликолиз.

HIF-1 α как основной регулятор перехода клеток на гликолиз

Механизм переключения функционирования клеток с тканевого дыхания на гликолиз при гипоксии достаточно хорошо изучен. Главным фактором, определяющим гипоксическое состояние клетки, является транскрипцион-

ный фактор HIF1 α , уровень которого регулируется на уровне белка: при достаточном количестве кислорода основным сенсором O₂ является фермент пролилксидаза, который окисляет HIF1 α по остаткам пролина. Окисленный HIF1 α взаимодействует с белком VHL, который является убиквитинлигазой (см. обзоры: Lee et al., 2007; Кобляков, 2010) и разрушается в протеосомах. При недостаточном уровне кислорода пролилксидаза не окисляет HIF1 α , белок VHL не взаимодействует с HIF1 α и количество HIF1 α увеличивается. При гипоксии HIF1 α накапливается и взаимодействует с белком ARNT (HIF1 β), количество которого в клетке постоянно. Образовавшийся комплекс HIF1 α —ARNT является транскрипционным фактором, вызывающим активацию более 200 генов, определяющих гипоксическое состояние клетки. Если раньше считалось, что основное действие гипоксии — это вынужденное переключение клетки на менее выгодное энергообеспечение ввиду невозможности использования более выгодного источника энергии — митохондриального окисления, то сейчас ясно, что гипоксия — это другое физиологическое состояние клетки, поддерживающее и развивающее опухолевый процесс.

Клетки, подвергнутые гипоксии, усиленно пролиферируют (Lee et al., 2008; Zhao et al., 2008), останавливают

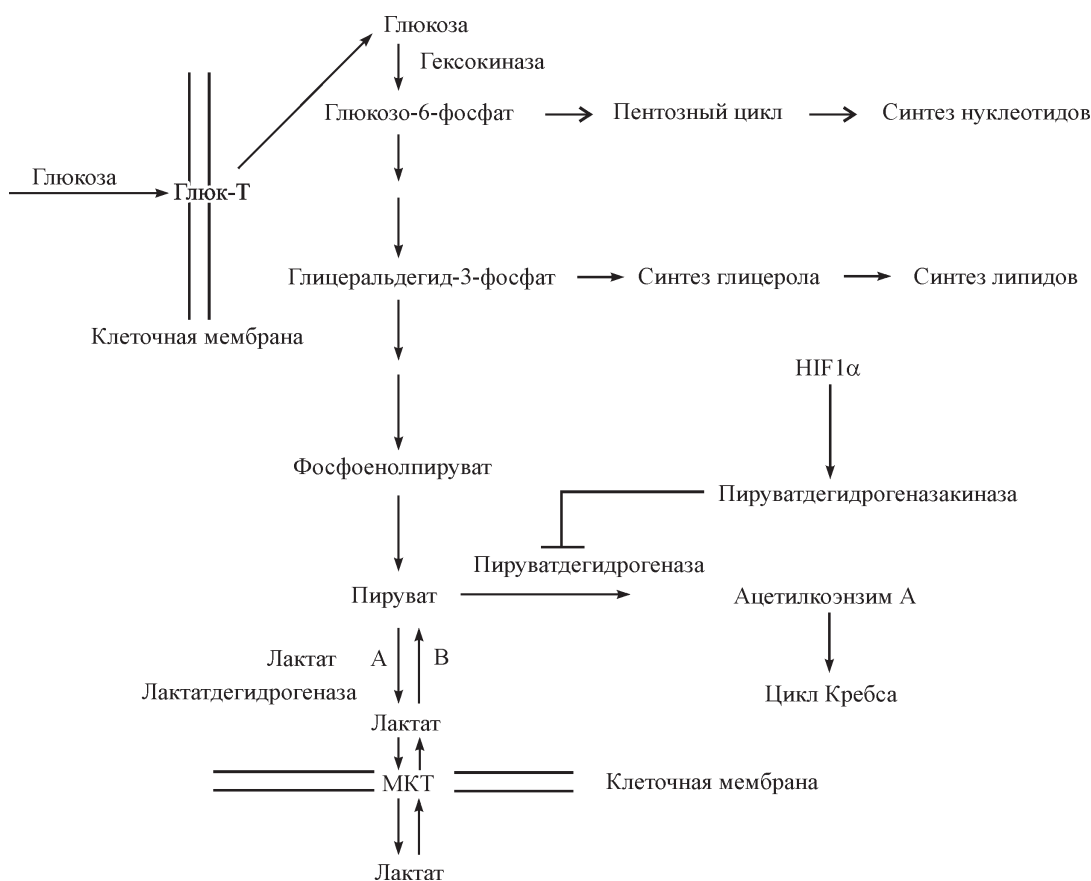


Схема гликолиза при гипоксии.

Глюкоза через клеточную мембрану транспортируется глюкозо-транспортером (Глюк-Т). Образующийся под действием гексокиназы глюкозо-6-фосфат может направляться или в пентозный цикл для синтеза нуклеотидов, или по пути гликолиза для дальнейшего превращения в пируват. Глицеральдегид-3-фосфат может быть использован для превращения в пируват или синтеза липидов. Пируват под действием пируватдегидрогеназы превращается в ацетилкоэнзим А, который запускает цикл Кребса в митохондриях. При гипоксии HIF1 α стимулирует синтез пируватдегидрогеназ-киназы, ингибирующей пируватдегидрогеназу и блокирующей функционирование цикла Кребса. Пируват накапливается в цитоплазме, и лактатдегидрогеназа катализирует превращение пирувата в лактат (изоформа В) и лактата в пируват (изоформа А). В зависимости от концентрации лактата внутри или снаружи клетки он может транспортироваться монокарбоксилат-транспортером (МКТ) через мембрану внутрь или из клетки.

дифференцировку (Di Carlo et al., 2004; Lin et al., 2006), активируя дедифференцировочные гены *Okt4*, *Notch*, *Nanog* и *Sox2*, повышают способность к миграции и инвазии (Krishnamachary et al., 2003; Robertson et al., 2005), устойчивы к апоптозу (Piret et al., 2005; Brahimi-Horn, Pouyssegur, 2007) благодаря активации антиапоптотических генов семейства *Bcl-2*, устойчивы к действию цитостатиков благодаря стимуляции генов множественной лекарственной устойчивости (Comerford et al., 2002; Yang et al., 2014). При гипоксии активируется экспрессия генов изоформ лизилоксидазы, продукты которых участвуют в создании «митотических ниш» в отдаленных органах, в которых создаются условия для роста метастазов (Erler et al., 2006, 2009; Wong et al., 2011; Sleeman, 2012). Происходит резкое увеличение синтеза ферментов гликолиза (транспортера глюкозы, лактатдегидрогеназы) и активация генов, продукты которых необходимы для гликолиза, в том числе гексокиназы II (см. обзор: Gwak et al., 2005).

Важным элементом гипоксии является отключение дыхательной цепи митохондрий на уровне образования ацетилкоэнзима А из пирувата под действием фермента пируватдегидрогеназы. HIF1 α активирует экспрессию

гена пируват дегидрогеназы киназы, которая фосфорилирует пируватдегидрогеназу, делая этот белок неактивным (Kim et al., 2006; Lu et al., 2008). В результате происходит накопление пирувата в цитоплазме (см. рисунок).

Несмотря на то что при гликолизе на 1 молекулу окисленной глюкозы синтезируются только 2 молекулы АТФ, а при тканевом дыхании 36, клетка, видимо, не чувствует нехватки энергии, поскольку повышенная экспрессия всех ферментов гликолиза вызывает увеличение окисления глюкозы и этим восполняется нехватка образования АТФ. Помимо этого, образование АТФ при гликолизе происходит намного быстрее, образовавшаяся АТФ доступнее, поскольку процесс происходит в цитоплазме, а не в митохондриях.

Окисление глюкозы приводит не только к синтезу АТФ, но и к образованию продуктов, необходимых для пролиферации. Глюкозо-6-фосфат направляется не только для окисления до пирувата и далее для функционирования дыхательной цепи митохондрий, но и в пентозный цикл, где синтезируется рибоза, необходимая для выработки нуклеотидов (см. рисунок); из глицеральдегид-3-фосфата синтезируется глицерол, который участвует в синтезе липидов.

Гексокиназа II в злокачественном росте

Считается, что в антиапоптотической защите опухолевых клеток принимает участие гексокиназа II. Эта изоформа фермента намного более эффективна в фосфорилировании глюкозы, чем три другие изоформы. В клетках нормальных гепатоцитов гексокиназа II экспрессируется очень слабо благодаря метилированию CpG-островков в регуляторной части гена. В гепатомах метилирование CpG-островков не выявляется. Помимо этого, высокая экспрессия гексокиназы II в гепатомах связана с амплификацией ее гена в опухолях (Mathupala et al., 2009). Гексокиназа II — мембранно-связанный фермент — располагается на поверхности митохондрий, где расположены межмембранные каналы VDAC (см. обзор: Kim, Dang, 2005). Показано, что VDAC взаимодействует с проапоптотическим белком Вах семейства bcl-2, образуя поры, через которые в цитоплазму из митохондрий при апоптозе транспортируется цитохром *c* (Korsmeyer et al., 2000). Расположение гексокиназы II на мембране митохондрий препятствует выходу цитохрома *c* из митохондрий в цитоплазму. Разрушение этого взаимодействия вызывает выход цитохрома *c* из митохондрий и апоптоз (Majewski et al., 2004). Исходя из этого считается, что гексокиназа II является ключевым фактором, блокирующим апоптоз при действии противоопухолевых агентов при гипоксии (Krasnov et al., 2013; Lee, Yoon, 2015).

Механизм подкисления межклеточного пространства в опухоли

В результате отключения дыхательной цепи митохондрий благодаря усиленному окислению глюкозы происходит накопление пирувата. Фермент лактатдегидрогеназа в зависимости от концентрации продуктов реакции и экспрессируемой изоформы фермента способен образовывать как лактат из пирувата, так и пируват из лактата. Продукт гена *лактатдегидрогеназа А* стимулирует превращение пирувата в лактат, а продукт гена *лактатдегидрогеназа В* стимулирует превращение лактата в пируват. При нормоксии активен ген *лактатдегидрогеназа В*, а при гипоксии HIF1 α активирует ген *лактатдегидрогеназа А* и происходит смещение реакции в сторону образования лактата. Молочная кислота обладает рК, равным 3.9, и при физиологических условиях она диссоциируется с образованием протона. Таким образом, при гипоксии создаются условия для закисления цитоплазмы, что может привести к гибели клеток. Чтобы этого избежать, HIF1 α вызывает активацию генов монокарбоксилат-транспортера (МКТ), трансмембранного белка, который транспортирует лактат и H⁺ через клеточную мембрану как в межклеточное пространство, так и внутрь клетки в зависимости от концентрации лактата. Известно 16 изоформ МКТ. Изоформы 1 и 4 наиболее часто экспрессируются в опухолевых клетках. МКТ 4 нацелен на пропускание из клеток лактата при гипоксии, а МКТ-1 — на поглощение лактата оксигенированными клетками (Draoui et al., 2014).

Лактат, попадающий в межклеточное пространство из опухолевых клеток, находящихся в состоянии гипоксии, через МКТ поступает в клетки стромы, эндотелия и другие клеточные структуры, где превращается в пируват при действии лактатдегидрогеназы и становится источником энергии для этих клеток. Таким образом, в опухо-

ли наблюдается симбиоз опухолевых клеток, находящихся в состоянии гипоксии и окружающих опухолевые клетки нормально оксигенированных клеток. Подкисление межклеточного пространства в опухоли является важным фактором опухолевой прогрессии. Кислая среда (рН 6.5—7.0) вызывает активацию металлопротеаз (Kato et al., 2005), цистеиновых протеиназ семейства катепсинов (Kato, 1992; Rofstad et al., 2006), а HIF1 α стимулирует экспрессию генов, продукты которых активируют сериновую протеазу тромбина (Deryugina, Quigley, 2012). Эти ферменты разрушают белки матрикса, что способствует инвазии и метастазированию. Таким образом, процесс гликолиза не только является поставщиком энергии, но и участвует в развитии опухолевого процесса. Если сопоставить рН внутри и вне клетки в опухоли и в нормальной ткани, то можно видеть, что значения их противоположны: в нормальных клетках рН внутри клетки составляет 6.99—7.05, в межклеточном пространстве — 7.35—7.45, а в опухоли рН внутри клетки составляет 7.12—7.77, в межклеточном пространстве — 6.2—6.9 (Harguindey et al., 2013).

Аэробный гликолиз (эффект Варбурга)

В пользу того что переключение на гликолиз является важным этапом опухолевого развития, говорит наличие во многих опухолях аэробного гликолиза. Впервые этот эффект был обнаружен Варбургом и получил название «эффект Варбурга» (Warburg, 1956). Его теория возникновения опухоли, согласно которой опухоль образуется в результате хронического нарушения митохондриальных функций, пользовалась большой популярностью до 70-х годов прошлого века. Несмотря на то что нарушение функций митохондрий как причина возникновения опухолей в настоящее время не рассматривается, изменения регуляции гликолиза в норме и опухолях широко исследуются.

Существует две точки зрения на механизм эффекта Варбурга. Согласно одной из них, аэробный гликолиз является результатом мутаций в генах белков, ответственных за разрушение HIF1 α , и в генах, кодирующих компоненты дыхательной цепи митохондрий, что вызывает вынужденное переключение клеток на гликолиз в присутствии кислорода. В пользу этого имеются данные, свидетельствующие о мутациях этих генов в клетках опухолей (Desideri et al., 2015). При другой точке зрения аэробный гликолиз в опухолевых клетках (эффект Варбурга) является регуляторным механизмом, поддерживающим процесс развития опухоли. Подтверждением этого являются эксперименты на модели опухолевых клеток, у которых наблюдали аэробный гликолиз. Ингибирование введением siРНК активности гена *лактатдегидрогеназа А*, продукт которого превращает пируват в лактат, вызывало включение дыхательной цепи митохондрий, неспособность пролиферировать в условиях гипоксии, падение туморогенной активности; введение белка лактатдегидрогеназы А человека в клетки с выключенным геном *лактатдегидрогеназа А* вызывало реверсию фенотипа энергообеспечения с митохондриального дыхания на аэробный гликолиз (Fantin et al., 2006). Показано, что аэробный гликолиз наблюдается и в нормальных клетках в процессе их быстрой пролиферации. Так, активированные Т-лимфоциты переходят на аэробный гликолиз (Michalek, Rathmell, 2010).

Подобные результаты были получены при исследовании механизмов клеточного старения. При клеточном старении (senescent) происходит переключение на псевдогипоксическое состояние: клетки начинают производить лактат независимо от уровня кислорода и функций митохондрий (Leontieva, Blagosklonny, 2014). На ранних стадиях эмбриогенеза экспрессия HIF1 α необходима. При выключенном гене HIF1 α эмбрион погибает на ранней стадии развития благодаря нарушениям ангиогенеза, кардиоваскуляризации и в нервной ткани (Iyer et al., 1998; Kotch et al., 1999). На ранних стадиях эмбриогенеза клетки находятся в состоянии гипоксии. В пользу этого свидетельствуют их слабое митохондриальное дыхание, высокий уровень гликолиза и образование лактата (см. обзор: Rehman, 2010). Эксперименты с культурой полипотентных эмбриональных клеток показали, что усиление митохондриальных функций связано с дифференцировкой, а поддержание полипотентности обусловлено усилением гликолиза, подавлением митохондриального дыхания и усилением экспрессии генов полипотентности *Oct4*, *Nanog* и *Sox2*.

В процессе дифференцировки происходят усиление функционирования дыхательной цепи митохондрий и потребление кислорода (Mandal et al., 2011). Введение в культуру клеток ингибитора митохондриальных функций, разобщителя дыхания и фосфорилирования (carbonyl cyanide *m*-chlorophenylhydrazone) сохраняло стволовое самообновление, препятствуя дифференцировке (Mandal et al., 2011). Механизм включения аэробного гликолиза мало изучен. Одно из предположений связано с функциональными изменениями в митохондриях. Показано, что в опухолевых клетках с аэробным гликолизом как *in vivo*, так и *in vitro* подавляющее количество митохондрий находится в набухом состоянии (Arimendi-Morillo, 2009; Gasparre et al., 2011; Giang et al., 2013). Набухание митохондрий сопровождается деполяризацией и повышенной проницаемостью мембраны (Giang et al., 2013). Ингибитор проницаемости митохондриальной мембраны SfA отменяет набухание митохондрий, деполяризацию и проницаемость. Увеличивается митохондриальное дыхание и подавляется гликолиз (Giang et al., 2013). Авторы предполагают, что подобное нарушение функционирования митохондрий, приводящее к аэробному гликолизу, обусловлено постоянными изменениями в опухолевом микроокружении — гипоксией и сменяющейся реоксигенацией (Giang et al., 2013).

Другим возможным фактором, регулирующим эффект Варбурга, может быть функционирование киназы мTOR. В пользу этого свидетельствует то, что ингибитор мTOR рапамицин блокирует выработку лактата и препятствует клеточному старению (Leontieva et al., 2015). В недавно вышедшем исследовании показано, что ионизирующее облучение различных клеток опухолей (молочной железы MCF-7, кишечника HCT116 и глиобластомы U87) в дозе 5 Гр вызывало переключение функционирования клеток с аэробного гликолиза на митохондриальное дыхание (Lu et al., 2015). Авторы показали, что при этом происходит передислокация белка мTOR из цитоплазмы к внешней мембране митохондрий, где он взаимодействует с гексокиназой II. Взаимодействие с гексокиназой II вызывает ее ингибирование и уменьшение скорости гликолиза. Введение ингибитора мTOR рапамицина предотвращает влияние облучения на энергетику клетки и сохраняет аэробный гликолиз. Авторы считают, что переключение с аэробного гликолиза на митохондриальное

дыхание связано с блокированием активности гексокиназы II. Предполагается, что включение аэробного гликолиза связано с дислокацией мTOR из митохондрий в цитоплазму (Lu et al., 2015). В то же время эти результаты свидетельствуют о том, что ингибирование гликолиза само по себе не может вызвать гибель клеток, находящихся в состоянии аэробного гликолиза, а должно вызвать переключение гликолиза на тканевое дыхание. Клетки, находящиеся в состоянии естественной гипоксии, для которых гликолиз является основным фактором образования АТФ, должны быть чувствительны к действию ингибиторов гликолиза.

Недавно в обиход был введен термин «обратный эффект Варбурга» (reverse Warburg effect). Он означает, что в процессе роста опухоли ее эпителиальные клетки стимулируют в окружающих опухоль фибробластах переход на аэробный гликолиз. В результате образующийся в окружающих опухоль фибробластах лактат транспортируется в клетки опухоли через МКТ и является добавочным источником энергии для опухоли (Pavlidis et al., 2009; Dong Hoon Suh et al., 2014; Gonzalez et al., 2014). Таким образом, эффект Варбурга и обратный эффект Варбурга являются показателями кооперации опухоли и окружающих клеток.

Ингибиторы гликолиза как возможные противоопухолевые препараты

Гликолиз при гипоксии является, видимо, основным источником АТФ в клетке, и блокирование гликолиза должно вызывать истощение клетки и как следствие — ингибирование роста клеток или их гибель. Поэтому в настоящее время широко исследуются действие ингибиторов гликолиза и их противоопухолевый эффект.

Наиболее исследуемым ингибитором гликолиза является аналог глюкозы 2-дезоксиглюкоза (2-ДГ). Это соединение фосфорилируется каталазой, образуя 2-ДГ-фосфат, который не может далее метаболизироваться и накапливается в клетке, блокируя активность каталазы. Уменьшение уровня АТФ вызывает изменение соотношения АМФ/АТФ в пользу АМФ (Pradelli et al., 2010). В результате активируется серин-треониновая АМФ-киназа. Активность АМФ-киназы приводит к ингибированию активности киназы мTOR. Одной из важных функций мTOR-киназы является активация белка трансляции киназы S6. Ингибирование мTOR вызывает блокирование пролиферации.

Исследование действия 2-ДГ на опухолевые клетки показало, что это соединение способно как ингибировать рост клеток, так и вызывать в некоторых линиях опухолевых клеток апоптоз. Блокирование пролиферации, видимо, связано с перечисленными выше эффектами 2-ДГ. Механизм проапоптотического действия 2-ДГ не совсем понятен: с одной стороны, оно, возможно, связано с тем, что 2-ДГ способствует отщеплению гексокиназы II от поверхности митохондрий и освобождению VDAC. С другой стороны, показано, что 2-ДГ вызывает падение уровня антиапоптотического белка Mcl-1 семейства bcl-2 (Pradelli et al., 2010; Meynet et al., 2013). Уменьшение уровня экспрессии белка Mcl-1 происходит на уровне трансляции (Pradelli et al., 2010), что подтверждает влияние 2-ДГ на мTOR как один из механизмов ее противоопухолевого действия. 2-ДГ как самостоятельное противоопухолевое соединение ингибирует рост нейробластомы как *in vivo*,

так и *in vitro* (Huang et al., 2015). 2-ДГ тормозит рост сосудов в опухоли, подавляет экспрессию факторов HIF1 α и мус.

Совместное применение 2-ДГ с противоопухолевыми препаратами усиливает в некоторых случаях их действие. Так, показано, что 2-ДГ усиливает противоопухолевое действие облучения в опытах *in vitro* и *in vivo* (см. обзоры: Dwarakanath, Jain, 2009; Farooque et al., 2009). Совместное действие облучения и 2-ДГ в I и II фазах клинических испытаний более чем 100 больных с глиомой показало, что 2-ДГ усиливает терапевтический эффект облучения без серьезных побочных эффектов; несколько увеличивает выживаемость и значительно улучшает качество жизни больных (Dwarakanath, Jain, 2009; Dwarakanath et al., 2009). 2-ДГ усиливает противоопухолевое действие 5-фторурацила (Cheng et al., 2014), таксола (Zhang et al., 2014), соединений группы АВТ — ингибиторов антиапоптотических белков семейства bcl-2 (Yamaguchi, Perkins, 2012). 2-ДГ усиливает проапоптотическое действие Fas-лигандов (Pradelli et al., 2010). Использовали 2-ДГ в качестве антиметастатического агента и показали, что это соединение, блокируя гликолиз, стимулирует окислительное фосфорилирование, что сопровождается уменьшением инвазии и миграции клеток высокометастатических линий в экспериментах *in vitro* и *in vivo* (Sottnik et al., 2011).

Другой ингибитор гексокиназы II — лонидамин, являющийся производным имидазол-3-карбоксилатной кислоты, так же как и 2-ДГ, уменьшает уровень АТФ (Fanciulli et al., 2000) в клетке. Лонидамин потенцирует противоопухолевое действие цитостатиков: усиливает действие и облучения, и 2-ДГ (Kalia et al., 2009), усиливает действие доксорубина (Fanciulli et al., 2000). Усиление противоопухолевого эффекта цитостатиков при действии ингибиторов ферментов гликолиза связано также с тем, что в результате уменьшения количества АТФ в клетке уменьшается активность белков множественной лекарственной устойчивости (Floridi et al., 1998; Fanciulli et al., 2000) и увеличивается концентрация цитостатика в клетке.

Заключение

Таким образом, можно сказать, что гипоксия является важным фактором опухолевого процесса. Гликолиз — процесс, сопровождающий гипоксию, — является не только поставщиком энергии взамен «отключенной» дыхательной цепи, но и способствует метастазированию и инвазии благодаря образованию лактата и подкислению ткани опухоли. Подтверждением этого является то, что соединения, увеличивающие буферную емкость крови и препятствующие падению рН в ткани опухоли, такие как бикарбонат натрия (сода), уменьшают спонтанное метастазирование (Robey et al., 2009; Ribeiro et al., 2012). Препараты, ингибирующие различные стадии гликолиза, могут являться важными компонентами противоопухолевого воздействия, усиливая действие цитостатиков, не влияя на функционирование нормальных клеток.

В большинстве случаев ингибиторы гликолиза не вызывают гибели клеток. Связано это, видимо с тем, что при аэробном гликолизе ингибиторы гликолиза вызывают «включение» дыхательной цепи митохондрий, как говорилось выше, что компенсирует образование АТФ. При этом одновременное воздействие ингибитора гликолиза

и ингибитора комплекса I дыхательной цепи митохондрий метформина вызывает значительный токсический эффект, более выраженный, чем применение каждого препарата в отдельности (Ben Sahra et al., 2010; Cheong et al., 2011; Issaq et al., 2014). В культуре клеток с низким содержанием глюкозы, что моделирует эффект ингибиторов гликолиза, метформин также вызывает токсический эффект, отсутствующий при нормальном уровне глюкозы в среде культивирования (Simons et al., 2009; Menendez et al., 2012; Zhuang et al., 2014). Другие ингибиторы дыхательной цепи, такие как антимицин А, ротенон или карбоксиамидотриазол, также усиливали противоопухолевое действие 2-ДГ, уменьшая при этом выработку АТФ в клетках (Fath et al., 2009; Ju et al., 2016).

Помимо непосредственных ингибиторов гликолиза большое значение в качестве противоопухолевых агентов могут иметь соединения, влияющие на другие эффекты гипоксии. Показано, что противоопухолевой активностью в эксперименте обладают ингибиторы МКТ, такие как альфа-циано-4-гидроксициннамат (Sonveaux et al., 2008), AR-C155858 (Le Floch et al., 2011) и AZD3965 (Marchiq et al., 2015). Сочетание радиотерапии и ингибитора МКТ усиливает противоопухолевое действие радиации (Feron, 2009).

Большие надежды возлагают на препараты, ингибирующие пируват дегидрогеназу киназу. Как уже говорилось, в условиях гипоксии этот фермент экспрессируется благодаря активации HIF1 α . Функция пируват дегидрогеназы киназы — ингибировать образование ацетил коэнзима А из пирувата и таким образом выключать дыхательную цепь митохондрий. Физиологическая необходимость отключения дыхательной цепи митохондрий в условиях гипоксии обусловлена, видимо, тем, что в дыхательной цепи в этих условиях образуются активные формы кислорода в количестве, способном вызвать токсический эффект в клетке. Таким образом, если ингибировать пируватдегидрогеназакиназу, то это может вызвать гибель опухолевых клеток, находящихся в гипоксии. Показано, что ингибитор этой киназы дихлорацетат (ДХА) вызывает в опухоли образование активных форм кислорода, вызывающих апоптоз (Duan et al., 2013). На различных клеточных моделях показано, что ДХА уменьшает скорость роста опухолевых клеток и стимулирует их апоптоз (Madhok et al., 2010; Sun et al., 2010; Ishiguro et al., 2012). Как и ингибиторы гексокиназы, ДХА усиливает противоопухолевое действие цитостатиков, таких как цисплатин (Xie et al., 2011) и 5-фторурацил (Hur et al., 2013; Xuan et al., 2014).

Список литературы

- Кобляков В. А. 2010. Механизмы опухолипроторного действия активных форм кислорода: обзор. Биохимия. 75 (6) : 757—769. (Kobliakov V. A. 2010. Mechanisms of tumor promotion by reactive oxygen species. Biochemistry (Moscow). 75 (6) : 675—685.)
- Arimendi-Morillo G. 2009. Electron microscopy morphology of the mitochondrial network in human cancer. Int. J. Biochem. Cell Biol. 41 : 2062—2068.
- Ben-Haim S., Ell P. 2009. 18F-FDG PET and PET/CT in the evaluation of cancer treatment response. J. Nucl. Med. 50 : 88—99.
- Ben Sahra I., 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 dependent apoptosis in prostate cancer cells. Cancer Res. 70 : 2465—2475.

- Brahimi-Horn M. C., Pouyssegur J. 2007. Oxygen, a source of life and stress. *FEBS Lett.* 581 : 3582—3591.
- Cheng Y., Diao D., Zhang H., Guo Q., Wu X., Song Y., Dang C. 2014. High glucose-induced resistance to 5-fluorouracil in pancreatic cancer cells alleviated by 2-deoxy-D-glucose. *Biomed. Reports.* 2 : 188—192.
- Cheong J. H., Park E. S., Liang J., Dennison J. B., Tsavachidou D., Nguyen-Charles C., Wa Cheng K., Hall H., Zhang D., Lu Y., Ravoori M., Kundra V., Ajani J., Lee J. S., Ki Hong W., Mills G. B. 2011. Dual inhibition of tumor energy pathway by 2-deoxy-glucose and metformin is effective against a broad spectrum of preclinical cancer models. *Mol. Cancer Ther.* 10 : 2350—2362.
- Comerford K. M., Wallace T. J., Karhausen J., Louis N. A., Montalto M. C., Colgan S. P. 2002. Hypoxia-inducible factor-1-dependent regulation of the multidrug resistance (MDR1) gene. *Cancer Res.* 62 : 3387—3394.
- Deryugina E. L., Quigley J. P. 2012. Cell surface remodeling by plasmin: a new function for an old enzyme. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012 : 64259. doi: 10.1155/2012/564259.
- Desideri E., Vegliante R., Ciriolo M. R. 2015. Mitochondrial dysfunctions in cancer: genetic defects and oncogenic signaling impinging on TCA cycle activity. *Cancer Lett.* 356 : 217—223.
- Di Carlo A., De Mori R., Martelli F., Pompilio G., Capogrossi M. C., Germani A. 2004. Hypoxia inhibits myogenic differentiation through accelerated MyoD degradation. *J. Biol. Chem.* 279 : 16 332—16 338.
- Dong Hoon Suh, Hee Seung Kimb, Boyun Kim, Yong Sang Song. 2014. Metabolic orchestration between cancer cells and tumor microenvironment as a co-evolutionary source of chemoresistance in ovarian cancer: a therapeutic implication. *Biochem. Pharmacol.* 92 : 43—54.
- Draoui N., Schicke O., Seront E., Bouzin C., Sonveaux P., Ri ant O., Feron O. 2014. Antitumor activity of 7-aminocarboxycoumarin derivatives, a new class of potent inhibitors of lactate influx but not efflux. *Mol. Cancer Ther.* 13 : 1410—1418.
- Duan Y., Zhao X., Ren W., Wang X., Yu K. F., Li D., Zhang X., Zhang Q. 2013. Antitumor activity of dichloroacetate on C6 glioma cell: *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Oncol. Targets Ther.* 6 : 189—198.
- Dwarakanath B., Jain V. 2009. Targeting glucose metabolism with 2-deoxy-D-glucose for improving cancer therapy. *Future Oncol.* 5 : 581—585.
- Dwarakanath B. S., Singh D., Banerji A. K., Sarin R., Venkataramana N. K., Jalali R., Vishwanath P. N., Mohanti B. K., Tripathi R. P., Kalia V. K., Jain V. 2009. Clinical studies for improving radiotherapy with 2-deoxy-D-glucose: present status and future prospects. *J. Cancer Res. Ther. Suppl.* 1 : S21—S26.
- Erler J. T., Bennewith K. L., Cox T. R., Lang G., Bird D., Kong A., Le Q. T., Giaccia A. J. 2009. Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche. *Cancer Cell.* 15 : 35—44.
- Erler J. T., Bennewith K. L., Nicolau M., Dornhofer N., Kong C., Le Q. T., Chi J. T., Jeffrey S. S., Giaccia A. J. 2006. Lysyl oxidase is essential for hypoxia-induced metastasis. *Nature.* 440 : 1222—1226.
- Estrella V., Chen T., Lloyd M., Wojtkowiak J., Cornell H. H., Ibrahim-Hashim A., Bailey K., Balagurunathan Y., Rothberg J. M., Sloane B. F., Johnson J., Gatenby R. A., Gillies R. J. 2013. Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion. *Cancer Res.* 73 : 1524—1535.
- Fanciulli M., Bruno T., Giovannelli A., Gentile F. P., Di Padova M., Rubiu O., Floridi A. 2000. Energy metabolism of human LoVo colon carcinoma cells: correlation to drug resistance and influence of lonidamine. *Clin. Cancer Res.* 6 : 1590—1597.
- Fantin V. R., St-Pierre J., Leder P. 2006. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. *Cancer Cell.* 9 : 425—434.
- Farooque A., Afrin F., Adhikari J. S., Dwarakanath B. S. 2009. Protection of normal cells and tissues during radio- and chemosensitization of tumors by 2-deoxy-D-glucose. *J. Cancer Res. Ther. Suppl.* 1 : S32—S35.
- Fath M. A., Diers A. R., Aykin-Burns N., Simons A. L., Hua L., Spitz D. R. 2009. Mitochondrial electron transport chain blockers enhance 2-deoxy-D-glucose induced oxidative stress and cell killing in human colon carcinoma cells. *Cancer Biol. Ther.* 8 : 1228—1236.
- Floridi O. 2009. Pyruvate into lactate and back: from the Warburg effect to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells. *Radiother. Oncol.* 92 : 329—333.
- Floridi A., Bruno T., Miccadei S., Fanciulli M., Federico A., Paggi M. G. 1998. Enhancement of doxorubicin content by the antitumor drug lonidamine in resistant Ehrlich ascites tumor cells through modulation of energy metabolism. *Biochem. Pharmacol.* 56 : 841—849.
- Gasparre G., Romeo G., Rugolo M., Porcelli A. M. 2011. Learning from oncocytic tumors: why choose inefficient mitochondria? *Biochim. biophys. acta.* 1807 : 633—642.
- Giang A. H., Raymond T., Brookes P., de Mesy Bentley K., Schwarz E., O'Keefe R., Eliseev R. 2013. Mitochondrial dysfunction and permeability transition in osteosarcoma cells showing the Warburg effect. *J. Biol. Chem.* 288 : 33 303—33 311.
- Gonzalez C. D., Alvarez S., Ropolo A., Rosenzvit C., Bagnes M. F., Vaccaro M. I. 2014. Autophagy, Warburg, and Warburg reverse effects in human cancer. *Biomed. Res. Int.* 2014 : 926729. doi: 10.1155/2014/926729.
- Gwak G. Y., Yoon J. H., Kim K. M., Kim W., Lee S. H., Jang J. J., Lee H. S. 2005. Hypoxia stimulates proliferation of human hepatoma cells through the induction of hexokinase II expression. *J. Hepatol.* 42 : 358—364.
- Harguindey S., Arranz J. L., Polo Orozco J. D., Rauch C., Fais S., Cardone R. A., Reshkin S. J. 2013. Cariporide and other new and powerful NHE1 inhibitors as potentially selective anticancer drugs—an integral olecular/biochemical/metabolic/clinical approach after one hundred years of cancer research. *Transl. Med.* 11 : 282. doi: 10.1186/1479-5876-11-282.
- Huang C. C., Wang S. Y., Lin L. L., Wang P. W., Chen T. Y., Hsu W. M., Lin T. K., Liou C. W., Chuang J. H. 2015. Glycolytic inhibitor 2-deoxyglucose simultaneously targets cancer and endothelial cells to suppress neuroblastoma growth in mice. *Dis. Model Mech.* 8 : 1247—1254.
- Hur H., Xuan Y., Kim Y. B., Lee G., Shim W., Yun J., Ham I. H., Han S. U. 2013. Expression of pyruvate dehydrogenase kinase-1 in gastric cancer as a potential therapeutic target. *Int. J. Oncol.* 42 : 44—54.
- Ishiguro T., Ishiguro M., Ishiguro R. 2012. Cotreatment with dichloroacetate and omeprazole exhibits a synergistic antiproliferative effect on malignant tumors. *Oncol. Lett.* 3 : 726—778.
- Issaq S. H., Teicher B. A., Monks A. 2014. Bioenergetic properties of human sarcoma cells help define sensitivity to metabolic inhibitors. *Cell Cycle.* 13 : 1152—1161.
- Iyer N. V., Kotch L. E., Agani F., Leung S. W., Laughner E., Wenger R. H. 1998. Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor1alpha. *Genes Develop.* 12 : 149—162.
- Ju R., Guo L., Li J., Zhu L., Yu X., Chen C., Chen W., Ye C., Zhang D. 2016. Carboxyamidotriazole inhibits oxidative phosphorylation in cancer cells and exerts synergistic anti-cancer effect with glycolysis inhibition. *Cancer Lett.* 370 : 232—241.
- Kalia V. K., Prabhakara S., Narayanan V. 2009. Modulation of cellular radiation responses by 2-deoxy-D-glucose and other glycolytic inhibitors: implications for cancer therapy. *J. Cancer Res. Ther. Suppl.* 1 : S57—S60.
- Kato Y., Lambert C. A., Colige A. C., Mineur P., Noel A., Frankenne F., Foidart J. M., Baba M., Hata R., Miyazaki K., Tsukuda M. 2005. Acidic extracellular pH induces matrix metalloproteinase-9 expression in mouse metastatic melanoma cells through the phospholipase D-mitogen-activated protein kinase signaling. *J. Biol. Chem.* 280 : 10 938—10 944.
- Kato Y., Nakayama Y., Umeda M., Miyazaki K. 1992. Induction of a 103-kDa gelatinase/type IV collagenase by acidic culture conditions in mouse metastatic melanoma cell lines. *J. Biol. Chem.* 267 : 11 424—11 430.
- Kim J. W., Dang C. V. 2005. Multifaceted roles of glycolytic enzymes. *Trends Biochem. Sci.* 30 : 142—150.

- Kim J. W., Tchernyshyov I., Semenza G. L., Dang C. V. 2006. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab.* 3 : 177—185.
- Korsmeyer S. J., Wei M. C., Saito M., Weiler S., Oh K. J., Schlesinger P. H. 2000. Pro-apoptotic cascade activates BID, which oligomerizes BAK or BAX into pores that result in the release of cytochrome c. *Cell Death Differ.* 7 : 1166—1173.
- Kotch L. E., Iyer N. V., Laughner E., Semenza G. L. 1999. Defective vascularization of HIF-1 α -null embryos is not associated with VEGF deficiency but with mesenchymal cell death. *Develop. Biol.* 209 : 254—267.
- Krasnov G. S., Dmitriev A. A., Lakunina V. A., Kirpiy A. A., Kudryavtseva A. V. 2013. Targeting VDAC-bound hexokinase II: a promising approach for concomitant anti-cancer therapy. *Expert Opin. Ther. Targets.* 17 : 1221—1233.
- Krishnamachary B., Berg-Dixon S., Kelly B., Agani F., Feldser D., Ferreira G., Iyer N., LaRusch J., Pak B., Taghavi P., Semenza G. L. 2003. Regulation of colon carcinoma cell invasion by hypoxia-inducible factor1. *Cancer Res.* 63 : 1138—1143.
- Lee K. A., Roth R. A., LaPres J. J. 2007. Hypoxia, drug therapy and toxicity. *Pharmacol. Ther.* 13 : 229—263.
- Lee M., Yoon J. H. 2015. Metabolic interplay between glycolysis and mitochondrial oxidation: the reverse Warburg effect and its therapeutic implication. *World J. Biol. Chem.* 6 : 148—161.
- Lee S. H., Lee M. Y., Han H. J. 2008. Short-period hypoxia increases mouse embryonic stem cell proliferation through cooperation of arachidonic acid and PI3K/Akt signalling pathways. *Cell Prolif.* 41 : 230—247.
- Le Floch R., Chiche J., Marchiq I., Naiken T., Ilc K., Murray C. M., Critchlow S. E., Roux D., Simon M. P., Pouyssegur J. 2011. CD147 subunit of lactate/H⁺ symporters MCT1 and hypoxia-inducible MCT4 is critical for energetics and growth of glycolytic tumors. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 108 : 16 663—16 668.
- Leontieva O. V., Blagosklonny M. V. 2014. M(o)TOR of pseudo-hypoxic state in aging: rapamycin to the rescue. *Cell Cycle.* 13 : 509—515.
- Leontieva O. V., Demidenko Z. N., Blagosklonny M. V. 2015. Dual mTORC1/C2 inhibitors suppress cellular geroconversion (a senescence program). *Oncotarget.* 6 : 23 238—23 248.
- Lester R. D., Jo M., Montel V., Takimoto S., Gonias S. L. 2007. uPAR induces epithelial-mesenchymal transition in hypoxic breast cancer cells. *J. Cell Biol.* 178 : 425—436.
- Lin Q., Lee Y. J., Yun Z. 2006. Differentiation arrest by hypoxia. *J. Biol. Chem.* 281 : 30 678—30 683.
- Lu C. L., Qin L., Liu H. C., Candas D., Fan M., Li J. J. 2015. Tumor cells switch to mitochondrial oxidative phosphorylation under radiation via mTOR-mediated hexokinase II inhibition — a Warburg-reversing effect. *PLoS ONE.* 10 : e0121046.
- Lu C. W., Lin S. C., Chen K. F., Lai Y. Y., Tsai S. J. 2008. Induction of pyruvate dehydrogenase kinase-3 by hypoxia-inducible factor-1 promotes metabolic switch and drug resistance. *J. Biol. Chem.* 283 : 28 106—28 114.
- Madhok B. M., Yeluri S., Perry S. L., Hughes A., Jayne D. G. 2010. Dichloroacetate induces apoptosis and cell-cycle arrest in colorectal cancer cells. *Br. J. Cancer.* 102 : 1746—1752.
- Majewski N., Nogueira V., Bhaskar P., Coy P. E., Skeen J. E., Gottlob K., Chandel N. S., Thompson C. B., Robey R. B., Hay N. 2004. Hexokinase-mitochondria interaction mediated by Akt is required to inhibit apoptosis in the presence or absence of Bax and Bak. *Mol. Cell.* 16 : 819—830.
- Mandal S., Lindgren A. G., Srivastava A. S., Clark A. T., Banerjee U. 2011. Mitochondrial function controls proliferation and early differentiation potential of embryonic stem cells. *Stem Cells.* 29 : 486—495.
- Marchiq I., Le Floch R., Roux D., Simon M. P., Pouyssegur J. 2015. Genetic disruption of lactate/H⁺ symporters (MCTs) and their subunit CD147/BASIGIN sensitizes glycolytic tumor cells to phenformin. *Cancer Res.* 75 : 171—180.
- Mathupala S. P., Ko Y. H., Pedersen P. L. 2009. Hexokinase-2 bound to mitochondria: cancer's stygian link to the «Warburg Effect» and a pivotal target for effective therapy. *Semin. Cancer Biol.* 19 : 17—24.
- Menendez J. A., Oliveras-Ferraros C., Cufi S., Corominas-Faja B., Joven J., Martin-Castillo B., Vazquez-Martin A. 2012. Metformin is synthetically lethal with glucose withdrawal in cancer cells. *Cell Cycle.* 11 : 2782—2792.
- Meynet O., Zunino B., Happpo L., Pradelli L. A., Chiche J., Jacquain M. A., Mondragón L., Tanti J. F., Taillan B., Garnier G., Reverso-Meinetti J., Mounier N., Michiels J. F., Michalak E. M., Carles M., Scott C. L., Ricci J. E. 2013. Caloric restriction modulates mcl-1 expression and sensitizes lymphomas to BH3 mimetic in mice. *Blood.* 122 : 2402—2411.
- Michalek R. D., Rathmell J. C. 2010. The metabolic life and times of a T-cell. *Immunol. Rev.* 236 : 190—202.
- Pavlidis S., Whitaker-Menezes D., Castello-Cros R., Flomenberg N., Witkiewicz A. K., Frank P. G., Casimiro M. C., Wang C., Fortina P., Addya S., Pestell R. G., Martinez-Outschoorn U. E., Sotgia F., Lisanti M. P. 2009. The reverse Warburg effect: aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma. *Cell Cycle.* 8 : 3984—4001.
- Piret J. P., Minet E., Cosse J. P., Ninane N., Debacq C., Raes M., Michiels C. 2005. Hypoxia-inducible factor-1-dependent overexpression of myeloid cell factor-1 protects hypoxic cells against tert-butyl hydroperoxide-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.* 280 : 9336—9344.
- Pradelli L. A., Bénétteau M., Chauvin C., Jacquain M. A., Marchetti S., Muñoz-Pinedo C., Auberger P., Pende M., Ricci J. E. 2010. Glycolysis inhibition sensitizes tumor cells to death receptors-induced apoptosis by AMP kinase activation leading to Mcl-1 block in translation. *Oncogene.* 29 : 1641—1652.
- Rehman J. 2010. Empowering self-renewal and differentiation: the role of mitochondria in stem cells. *J. Mol. Med. (Berlin).* 88 : 981—986.
- Ribeiro M. D., Silva A. S., Bailey K. M., Kumar N. B., Sellers T. A., Gatenby R. A., Ibrahim-Hashim A., Gillies R. J. 2012. Buffer therapy for cancer. *J. Nutr. Food Sci.* 2 : 6—21.
- Robertson S. E., Weaver V. M., Simon M. C. 2005. Hypoxia-inducible factor regulates alphavbeta3 integrin cell surface expression. *Mol. Biol. Cell.* 16 : 1901—1912.
- Robey I. F., Baggett B. K., Kirkpatrick N. D., Roe D. J., Dossescu J., Sloane B. F., Hashim A. I., Morse D. L., Raghunand N., Gatenby R. A., Gillies R. J. 2009. Bicarbonate increases tumor pH and inhibits spontaneous metastases. *Cancer Res.* 69 : 2260—2268.
- Rofstad E. K., Mathiesen B., Kindem K., Galappathi K. 2006. Acidic extracellular pH promotes experimental metastasis of human melanoma cells in athymic nude mice. *Cancer Res.* 66 : 6699—6707.
- Simons A. L., Mattson D. M., Dornfeld K., Spitz D. R. 2009. Glucose deprivation-induced metabolic oxidative stress and cancer therapy. *J. Cancer Res. Ther.* 5. Suppl. 1 : S2—S6.
- Sleeman J. P. 2012. The metastatic niche and stromal progression. *Cancer Metastasis Rev.* 31 : 429—440.
- Sonveaux P., Végran F., Schroeder T., Wergin M. C., Ver-rax J., Rabbani Z. N., De Saedeleer C. J., Kennedy K. M., Die-part C., Jordan B. F., Kelley M. J., Gallez B., Wahl M. L., Feron O., Dewhirst M. W. 2008. Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. *J. Clin. Invest.* 118 : 3930—3942.
- Sottnik J. L., Lori J. C., Rose B. J., Thamm D. H. 2011. Glycolysis inhibition by 2-deoxy-D-glucose reverts the metastatic phenotype *in vitro* and *in vivo*. *Clin. Exp. Metastasis.* 28 : 865—875.
- Sun R. C., Fadia M., Dahlstrom J. E., Parish C. R., Board P. G., Blackburn A. C. 2010. Reversal of the glycolytic phenotype by dichloroacetate inhibits metastatic breast cancer cell growth *in vitro* and *in vivo*. *Breast Cancer Res. Treat.* 120 : 253—260.
- Warburg O. 1956. On the origin of cancer cells. *Science.* 123 : 309—314.
- Wong C. C., Gilkes D. M., Zhang H., Chen J., Wei H., Chaturvedi P., Fraley S. I., Wong C. M., Khoo U. S., Ng I. O., Wirtz D., Semenza G. L. 2011. Hypoxia-inducible factor 1 is a master regula-

tor of breast cancer metastatic niche formation. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 108 : 16 369—16 374.

Xie J., Wang B. S., Yu D. H., Lu Q., Ma J., Qi H., Fang C., Chen H. Z. 2011. Dichloroacetate shifts the metabolism from glycolysis to glucose oxidation and exhibits synergistic growth inhibition with cisplatin in HeLa cells. Int. J. Oncol. 38 : 409—417.

Xuan Y., Hur H., Ham I. H., Yun J., Lee J. Y., Shim W., Kim Y. B., Lee G., Han S. U., Cho Y. K. 2014. Dichloroacetate attenuates hypoxia-induced resistance to 5-fluorouracil in gastric cancer through the regulation of glucose metabolism. Exp. Cell Res. 321 : 219—230.

Yamaguchi R., Perkins G. 2012. Finding a panacea among combination cancer therapies. Cancer Res. 72 : 18—23.

Yang S. Y., Song B. Q., Dai S. L., Yang K. X., Jin-Zhou, Shi K. W. 2014. Effects of hypoxia-inducible factor-1 α silencing on drug resistance of human pancreatic cancer cell line Patu8988/5-Fu. Hepatogastroenterology. 61 : 2395—2401.

Zhang Q., Gan H., Cheng Z., Zhao S., Chen C., Jiang C., Liu H., Jiang Z. 2014. 2-Deoxy-D-glucose combined with Taxol inhibits VEGF expression and induces apoptosis in orthotopically transplanted breast cancer in C3H mice. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 34 : 193—196.

Zhao T., Zhang C. P., Liu Z. H., Wu L. Y., Huang X., Wu H. T., Xiong L., Wang X., Wang X. M., Zhu L. L., Fan M. 2008. Hypoxia-driven proliferation of embryonic neural stem/progenitor cells-role of hypoxia-inducible transcription factor-1 α . FEBS J. 275 : 1824—1834.

Zhuang Y., Chan D. K., Haugrud A. B., Miskimins W. K. 2014. Mechanisms by which low glucose enhances the cytotoxicity of metformin to cancer cells both *in vitro* and *in vivo*. PLoS ONE. 9 : e108444.

Поступила 10 III 2016

HYPOXIA AND GLYCOLYSIS AS FACTORS DETERMINING THE MALIGNANT PHENOTYPE

V. A. Kobliakov

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

The review deals with the role of hypoxia and glycolysis in the development of cancer. Experimental results demonstrate that the function of glycolysis in tumour cells is not limited to providing energy. Glycolysis stimulates the activity of transcription factor HIF1 α . HIF1 α in complex with protein ARNT stimulates expression of numerous genes. There are genes encoding proteins of glycolysis, telomerase, P-glycoproteins, antiapoptotic proteins belonging to bcl2 family, inhibitor of pyruvate dehydrogenase — pyruvate dehydrogenase kinase, dedifferentiation genes and others. Inhibition of mitochondria respiratory chain by inhibiting of pyruvate dehydrogenase stimulates accumulation of pyruvate in the cell. Lactate dehydrogenase transforms pyruvate on lactate. Accumulation of lactate in tumour cells activates monocarboxylate transporter. As a result, lactate and proton are displayed in the intercellular space. There is a drop in the pH in tumour tissue. The low pH promotes the activity of various proteases that degrade intercellular matrix. The enhancement of invasion is observed in tumours area with low pH level. The restoration of normal pH level in tumour tissue inhibits invasion and metastasis. Thus, it is possible to conclude that hypoxia is a physiological state of cells that stimulates and maintains tumour process. Aerobic glycolysis (Warburg effect) stimulates tumour growth even in the case of sufficient oxygenation of the cells. Modern views on the mechanism of the Warburg effect is given. The possibility of using inhibitors of different stages of glycolysis as mono anticancer agents or in combination with conventional anticancer compounds is discussed.

Key words: glycolysis, hypoxia, HIF1 α , malignancy, Warburg effect.