

# MITOCHONDRIAL DNA MUTATIONS AND THEIR ROLE IN THE PROCESS OF TUMOR GROWTH

Potemina T.E.<sup>1</sup>, Guzikov E.V.<sup>2</sup> (Russian Federation)

Email: Potemina514@scientifictext.ru

<sup>1</sup>Potemina Tatyana Evgenievna - Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of  
DEPARTMENT,

DEPARTMENT OF PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY,  
FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER  
PROFESSIONAL EDUCATION VOLGA RESEARCH MEDICAL UNIVERSITY  
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION;

<sup>2</sup>Guzikov Eduard Valerievich – Assistant,  
DEPARTMENT OF PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY, ANESTHETIST,  
RESUSCITATOR, INTENSIVE CARE UNIT FOR NEWBORNS,  
STATE BUDGETARY INSTITUTION OF HEALTH CARE OF THE NIZHNY  
NOVGOROD REGION

NIZHNY NOVGOROD REGIONAL CHILDREN'S CLINICAL HOSPITAL,  
NIZHNY NOVGOROD

**Abstract:** *causes and mechanisms of cancer development are currently one of the urgent problems of medicine. The main option today is the mutation theory. According to this theory, a chemical or physical factor is carcinogenic only when it leads to the depolymerization of a DNA molecule. The theory of mutational carcinogenesis and the identification of a system of gene mutations leading to a particular type of tumor made it possible to develop a personalized, so-called targeted therapy of malignant tumors.*

**Keywords:** *carcinogenesis, gene mutations, oncogenes, protooncogenes, suppressor genes, mitochondria, targeted therapy.*

## МУТАЦИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК И ИХ РОЛЬ В ПРОЦЕССЕ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Потемина Т.Е.<sup>1</sup>, Гузиков Э.В.<sup>2</sup> (Российская Федерация)

<sup>1</sup>Потемина Татьяна Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой,

кафедра патологической физиологии,  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования

Приволжский исследовательский медицинский университет  
Министерства здравоохранения Российской Федерации;

<sup>2</sup>Гузиков Эдуард Валерьевич – ассистент,  
кафедра патологической физиологии,  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования

Приволжский исследовательский медицинский университет

*Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
врач анестезиолог-реаниматолог,  
отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных,  
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
Нижегородской области  
Нижегородская областная детская клиническая больница,  
г. Нижний Новгород*

**Аннотация:** *причины и механизмы развития рака в настоящее время являются одной из актуальных проблем медицины. Основным вариантом на сегодняшний день является мутационная теория. Согласно этой теории, химический или физический фактор является канцерогенным лишь тогда, когда он приводит к деполимеризации молекулы ДНК. Теория мутационного канцерогенеза и выявление системы генных мутаций, приводящих к тому или иному виду опухолей сделали возможным разработку персонализированной, так называемой таргетной терапии злокачественных опухолей.*

**Ключевые слова:** *канцерогенез, генные мутации, онкогены, протонкогены, гены-супрессоры, митохондрии, таргетная терапия.*

УДК 575.224.22

В середине двадцатых годов прошлого века немецкий биохимик Отто Варбург выяснил, что в присутствии кислорода срезы быстрорастущих опухолей потребляют глюкозу с необычайно высокой скоростью, по сравнению с нормальными клетками, и выделяют большое количество лактата [1,2]. 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 1966 году Варбург говорил, что «рак, больше чем другие болезни, имеет несчетное количество вторичных причин, нарушение клеточного дыхания - это только одна из многих причин. Суммируя в несколько слов, первичная причина рака - это замещение дыхания кислородом в нормальных клетках брожением сахара» [1]. Им было предложено несколько основных положений: нарушение дыхания клетки запускает процесс опухолевого роста; энергия гликолиза является основной для опухолевых клеток; переход на гликолитические рельсы является в этом случае необратимым.

Но дальнейшие исследования показали неоднозначность и неполное соответствие данной теории. Еще 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 [3]. 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.

Таким образом, роль типа обмена и конкретно митохондрий крайне важна для понимания развития опухолей. Митохондрии, помимо энергетической функции, генерируют активные формы кислорода (ROS), окислительно-восстановительные молекулы и метаболиты, регулируют клеточную передачу сигналов, гибель клеток и биосинтетический метаболизм. То есть это сложнейшие датчики клеточного стресса, ответственные, в том числе и за рост опухоли и выживанию в других неблагоприятных условиях, например, при истощении питательных веществ, гипоксии и лечении рака, и поэтому являются ключевыми игроками в опухолегенезе.

Установлено снижение экспрессии каталитической субъединицы митохондриальной АТФ-азы (бета-Р1-АТФ-азы), и этот процесс был тем более выражен, чем интенсивнее был аэробный гликолиз [4]. Признаком злокачественных опухолей данные авторы считают снижение биоэнергетического индекса – соотношения уровней экспрессии биоэнергетического белка (бета-Р1-АТФ-аза), митохондриального белка Hsp60 и гликолитического фермента дегидрогеназы 3-фосфоглицеринового альдегида. Подобный гликолитический генотип опухолевые клетки могут приобретать в результате супрессии образования энергии в митохондриях [5,6]. Интересен и факт, что даже при угнетении гликолиза, например, вследствие терапии, дисфункция митохондрий чаще всего остается неизменной [7].

При этом споры вокруг теории Варбурга до сих пор не перестают кипеть. Есть различные мнения о том, что митохондрии опухолевых клеток достаточно функциональны, имеют нормальные Р/О и АДФ/АТФ-отношения и хорошо окисляют «дыхательные» субстраты [8,9]. Более того, в некоторых опухолях потребление кислорода было даже большим, чем в нормальных тканях.

Детальный анализ функции митохондрий клеток медленно растущих гепатом не обнаружил существенных различий в параметрах тканевого дыхания в сравнении с нормальными гепатоцитами [10]. В то же время, митохондрии, изолированные из быстрорастущих гепатом, не были способны окислять гидроксипутират (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.

Главным вопросом до некоторых пор считался вопрос о том, какие же факторы являются пусковыми для любых изменений скорости как аэробных, так и анаэробных процессов. И вот достаточно недавно появились новые исследования о том, что в клетках опухоли на скорость гликолиза могут влиять точечные генетические мутации в митохондриях, приводящие к активации онкогенов или инактивации генов-онкосупрессоров.

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 достаточно давно обнаружены в различных злокачественных опухолях [11]. 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 [12]. 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 [13,14].

Много исследований посвящено активации 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 [15,16,17]. 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.

Также известно, что HIF-1 подавляет митохондриальное окислительное фосфорилирование посредством повышения экспрессии гена киназы-1

пируватдегидрогеназного ферментативного комплекса (ПДГК-1), которая фосфорилирует и инактивирует пируватдегидрогеназный комплекс (ПДГ), обеспечивающий превращение пирувата в ацетил-КоА и, снижает возможности работы его в цикле Кребса [18].

В литературе имеются данные [16,19,20], что транскрипционный фактор p53 влияет на тканевое дыхание посредством транскрипционной активации гена SCO2, который кодирует белок, необходимый для сборки митохондриального дыхательного комплекса - цитохромоксидазы, а также путем сохранения массы митохондрий и числа копий митохондриальной ДНК. Снижение функций p53 при мутации его гена тормозит тканевое дыхание. Это, а также снижение экспрессии гена TIGAR, кодирующего белок-регулятор гликолиза, ведет к активации гликолиза.

Chen W. с соавторами (2015) рассматривают p53 в опухолегенезе как фактор адаптации к метаболическому стрессу, увеличивают выживаемость опухолевых клеток [21]. Эти эффекты выживания частично достигаются за счет активизации митохондриальной ФАО и дыхания, позволяя раковым клеткам адаптироваться к условиям голодания. p53 также индуцирует апоптоз в ответ на стресс посредством взаимодействия с членами семейства Bcl-2 [22]. Таким образом, помимо эффектов на транскрипционную активность мутации p53 могут также способствовать выживанию рака через прямые митохондриальные функции.

Митохондриальный биогенез регулируется многими транскрипционными программами, которые координируют индукцию как митохондриальных, так и ядерно-локализованных генов, которые кодируют митохондриальные белки. Например, PGC-1 $\alpha$  является центральным регулятором биогенеза митохондрий через взаимодействия с множественными факторами транскрипции [23]. Уровни PGC-1 $\alpha$  часто выявляют зависимость опухоли от массы митохондрий с высокой экспрессией PGC-1 $\alpha$ , приводящей к зависимости от митохондриального дыхания. Эти авторы показали, что PGC-1 $\alpha$  действует как опухолевый супрессор у некоторых типов рака, причем избыточная экспрессия приводит к индукции апоптоза [23].

LaGory (2015) установил, что PGC-1 $\alpha$  понижает в опухолевых клетках при имеющейся гипоксии HIF-1 $\alpha$  – например, при карциноме почек, усиливая переход на гликолитический метаболизм в условиях низкого содержания кислорода. PGC-1 $\alpha$ -зависимый митохондриальный биогенез также может поддерживать самостоятельный рост раковых клеток, способствуя метастазированию [24]. Lamb R. с соавторами (2014) выявил повышенную регуляцию митохондриальных белков, участвующих в метаболизме и биогенезе [25]. Ингибирование PGC-1 $\alpha$  ведет к замедлению увеличения митохондриальной массы с установленной опухолеобразующей активностью в некоторых линиях рака молочной железы у пациентов [26]. Подобные данные получили в своих исследованиях *in vivo* LeBleu V.S. с соавторами (2014) [27]. Таким образом, PGC-1 $\alpha$ -зависимый митохондриальный биогенез может способствовать метастатической активности опухолей.

Известно, что ключевым активатором биогенеза митохондрий при раке является с-Мус - фактор транскрипции, регулирующий клеточный цикл, рост, метаболизм и апоптоз. Более 400 митохондриальных генов идентифицированы как мишени с-Мус, а исследования показали, что усиление либо потеря Мус соответствует увеличивает или уменьшает митохондриальную массу [28]. Повышенный митохондриальный биогенез из-за с-Мус повышает дыхание и биосинтез в клетках путем активизации обмена митохондрий для поддержки роста клеток, дополняя эффекты с-Мус на стимуляцию прогрессирования клеточного цикла и гликолитического метаболизма [29].

Другим регулирующим фактором для биогенеза митохондрий является mTOR, который имеет решающее значение для роста клеток и гомеостаза энергии.

Известно, что mTOR регулирует биогенез митохондрий как транскрипционно через активацию PGC-1 $\alpha$  / Yin Yang 1 (YY1), приводящую к экспрессии гена митохондрий, так и трансляционно посредством репрессии ингибирующих 4E-связывающих белков (4E-BP), которые подавляют трансляцию ядерно-кодированных митохондриальных белков [29].

Транскрипционные сети, регулирующие биогенез, влияют и на результаты лечения, так как именно с ними связаны биохимические изменения неопластических клеток, которые дают возможность приспособиться к применяемой терапии. Раковые клетки могут адаптировать свою митохондриальную функцию в зависимости от примененного лечения. Например, с-Мус -экспрессия гликолитического гена вызывает устойчивость к метформину в раковых клетках поджелудочной железы, которые активно используют дыхание митохондрий из-за экспрессии PGC-1 $\alpha$  [30].

Аналогично, с-Мус-зависимый митохондриальный биогенез обычно противопоставляется сигнальному пути HIF-1 $\alpha$ , но этот баланс изменяется во время онкогенной трансформации с-Мус-driven) [28,31]. Поэтому в разработке методов персонализирующей терапии опухолевого процесса огромное место должно занять изучение состояния митохондрий.

Очищение поврежденных митохондрий с помощью митофагии имеет решающее значение для клеточного оздоровления, поскольку дисфункциональные митохондрии могут усиливать окислительный стресс. Основным триггером для митофагии является ПЭТН-индуцированная предполагаемая киназа 1 (PINK1) / путь Паркина. Этот путь активируется при деполяризации митохондриальной мембраны, сигнале дисфункции митохондрий, которая возникает по нескольким причинам, включая отсутствие восстановительных эквивалентов, гипоксию и нарушение транспорта электронов. Альтернативный путь индукции митофагии осуществляется через гены-мишени HIF-1 $\alpha$  Bcl-2 и аденовирус E1B 19, которые ингибируют дыхание митохондрий во время гипоксических состояний, что может привести к чрезмерной ROS [32,33,34,35].

Таким образом, 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.

В качестве возражения о роли мутаций в формировании гликолитического генотипа A. D. Ortega et al [36] достаточно давно, еще в 2009 году, показал, что слишком незначительна частота мутирования каждого из вышеуказанных онкогенов и генов-онкосупрессоров – не более 50% - в сравнении с развитием гликолитического фенотипа, который отмечается с частотой более 97% в большинстве часто встречаемых карцином человека. А значит, должны быть и другие объяснения этого феномена.

Недавними исследованиями митохондриальной ДНК, взятой из 1675 биопсийных образцов тридцати различных видов злокачественных опухолей, вообще не удалось найти доказательств того, что найденные мутации митохондриальной ДНК способствуют развитию и распространению раковых клеток [37].

Гибкость, которую митохондрии дают опухолевым клеткам, включая изменения в использовании топлива, биоэнергетике, восприимчивости к клеточной смерти и окислительном стрессе, позволяет выживать в условиях неблагоприятных условий окружающей среды, таких как голодание и во время химиотерапевтических и целенаправленных методов лечения рака. Поэтому, чтобы эффективно лечить рак, следует также рассмотреть пути эвакуации к терапевтическим вмешательствам, предоставляемым митохондриями, - будущие исследования комбинированных методов лечения, которые устраняют эту гибкость, будут важны для продвижения лечения рака.

### **Заключение**

Теория мутационного канцерогенеза и выявление системы генных мутаций, приводящих к тому или иному виду опухолей сделали возможным разработку персонализированной, так называемой таргетной, терапии злокачественных опухолей. Колоссальным преимуществом данного направления является точное попадание в «мишень» и снижение риска побочных осложнений. Моноклональные антитела взаимодействуют с рецепторами, а также в значительной мере усиливают эффект радиотерапии, обеспечивая лучшее проникновение в клетку радиоактивных веществ.

Ингибиторы роста тормозят неконтролируемое деление клеток. Блокаторы ангиогенеза повреждают структуру сосудов, кровоснабжающих опухоль, угнетая ее трофику. Ингибиторы сигнальной трансдукции блокируют передачу сигнала внутри атипичных клеток, затрудняя их развитие. При раке кожи, прямой кишки и молочной железы, а также ряде опухолей иных локализаций, таргетные препараты включены в международные протоколы лечения [38,39].

Таким образом, исследование точечных генных мутаций, а также митохондриальных изменений в процессе опухолевого роста открывает новые возможности для применения прицельной таргетной терапии.

### *Список литературы / References*

1. *Warburg O.* On the origin of cancer cells / O. Warburg // *Science*, 1956. V. 123. № 3191. P. 309-314.
2. *Таганович А.Д.* Патологическая биохимия. М.: БИНОМ, 2013. 448 с.
3. *Ibsen K.H.* The Crabtree effect: a review // *Cancer Res.*, 1961 Aug. Vol. 21. P. 829-841.
4. *Copstead L.E., Banasik J.* Pathophysiology. Elsevier Saunders, 2013. P. 114-139.
5. *Куликов В.А., Беляева Л.Е.* Метаболическое перепрограммирование раковых клеток/ Вестник Витебского государственного медицинского университета. № 2. Том 12, 2013. 6 с.
6. *Lopez-Rios F.* Loss of the mitochondrial bioenergetic capacity underlies the glucose avidity of carcinomas // *Cancer Res.*, 2007. Vol. 67. № 19. P. 9013-9017.
7. *Birsoy K., Wang T., Chen W.W., Freinkman E., Abu-Remaileh M., Sabatini D.M.* An Essential Role of the Mitochondrial Electron Transport Chain in Cell Proliferation Is to Enable Aspartate Synthesis. // *Cell.*, 2015. 162, P. 540–551.
8. *Kasahara A., Scorrano L.* Mitochondria: from cell death executioners to regulators of cell differentiation. // *Trends Cell Biol.*, 2014. 24, 761–770.
9. *Weinhouse S., Krebsforsch Z.* The Warburg hypothesis fifty years later // *Klin. Onkol. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1976. Vol. 87. № 2. P. 115-126.
10. *Mishra P., Chan D.C.* Metabolic regulation of mitochondrial dynamics.// *J. Cell Biol.*, 2016. № 12. P. 379–387.
11. *Sullivan L.B., Chandel N.S.* Mitochondrial reactive oxygen species and cancer. // *Cancer Metab.*, 2014. V. 2. P. 17.
12. *Sullivan L.B., Martinez-Garcia E., Nguyen H., Mullen A.R., Dufour E. and al.* The protooncometabolite fumarate binds glutathione to amplify ROS-dependent signaling. // *Mol. Cell.*, 2013. V. 51. P. 236–248.
13. *Porporato P.E., Payen V.L., Pe'rez-Escuredo J., De Saedeleer C.J., Danhier P. et al.* A mitochondrial switch promotes tumor metastasis. // *Cell Rep.*, 2014. V. 8. P. 754–766.
14. *Birsoy K., Wang T., Chen W.W., Freinkman E., Abu-Remaileh M., Sabatini D.M.* An Essential Role of the Mitochondrial Electron Transport Chain in Cell

- Proliferation Is to Enable Aspartate Synthesis. // *Cell.*, 2015. V. 162. № 5. P. 40–551.
15. *Senft D., Ronai Z.A.* Regulators of mitochondrial dynamics in cancer. *Curr. Opin. // Cell Biol.*, 2016. V. 39. P. 43–52.
  16. *Куликов В.А.* Сигнальные каскады, онкогены, гены-онкосупрессоры и метаболизм раковой клетки // *Вестн. ВГМУ*, 2014. Т. 13. № 5. С. 6-15.
  17. *Mucaj V., Shay J.E., Simon M.C.* Effects of hypoxia and HIFs on cancer metabolism. // *Int. J. Hematol.*, 2012. V. 95. P. 464–470.
  18. *Dang C.V., Kim J.W., Gao P., Yustein J.* The interplay between MYC and HIF in cancer.// *Nat. Rev. Cancer.*, 2008. V. 8. 51–56.
  19. *Кумыкова З.Ю.* Роль гена p53 и кодируемого им белка в канцерогенезе человека и животных // *Вестник магистратуры*, 2014. № 5-1 (32). С. 18-20.
  20. *Bell E.L., Emerlin, B.M., Ricoul, S.J., Guarente L.* SirT3 suppresses hypoxia inducible factor 1a and tumor growth by inhibiting mitochondrial ROS production. // *Oncogene*, 2011. V. 30. 2986–2996.
  21. *Chen W., Wang H, Tao S, Zheng Y., Wu W. et al.* Tumor protein translationally controlled 1 is a p53 target gene that promotes cell survival. // *Cell Cycle*, 2013. V. 12. № 14. P. 617–633.
  22. *Martinou J.C., Youle R.J.* Mitochondria in apoptosis: Bcl-2 family members and mitochondrial dynamics. // *Dev. Cell*, 2011. № 21. P. 92–101.
  23. *Tan Z., Luo X., Xiao L., Tang M., Bode A.M. et al.* The Role of PGC1a in Cancer Metabolism and its Therapeutic Implications. // *Mol. Cancer Ther.*, 2016. V. 15. P. 774–782.
  24. *La Gory E.L., Wu C., Taniguchi C.M., Ding C.K., Chi J.T., A.J. et al.* Suppression of PGC-1a Is Critical for Reprogramming Oxidative Metabolism in Renal Cell Carcinoma. // *Cell Rep.*, 2015. № 12. P. 116–127.
  25. *Lamb R., Harrison H., Hulit J., Smith D.L., Lisanti M.P. et al.* Mitochondria as new therapeutic targets for eradicating cancer stem cells: Quantitative proteomics and functional validation via MCT1/2 inhibition. // *Oncotarget*, 2014. V. 5. P. 11029–11037.
  26. *De Luca A., Fiorillo M., Peiris-Page`s M., Ozsvari B., Smith D.L. et al.* Mitochondrial biogenesis is required for the anchorage-independent survival and propagation of stem-like cancer cells // *Oncotarget*, 2015. V. 6. P. 14777–14795.
  27. *LeBleu V.S., O’Connell J.T., Gonzalez Herrera K.N., Wikman H., Pantel K. et al.* Pgc-1alpha Mediates Mitochondrial Biogenesis and Oxidative Phosphorylation in Cancer Cells to Promote Metastasis. // *Nat. Cell. Biol.*, 2016. V. 16. P. 992–1003, 1001–1015.
  28. *Lee J.V., Carrer A., Shah S., Snyder N.W., Wei S. et al.* (2014). Akt-dependent metabolic reprogramming regulates tumor cell histone acetylation.// *Cell Metab.*, 2014. V. 20. P. 306–319.
  29. *Morita M., Gravel S.P., Hulea L., Larsson O., Pollak M. et al.* mTOR coordinates protein synthesis, mitochondrial activity and proliferation. // *Cell Cycle*, 2015. V.14. P. 473–480.

30. *Sancho P., Burgos-Ramos E., Tavera A., Bou Khei T., Jagust P. et al.* MYC/PGC-1a Balance Determines the Metabolic Phenotype and Plasticity of Pancreatic Cancer Stem Cells. // *Cell Metab.*, 2015. V. 22. P. 590–605.
31. *Guo J.Y., Chen H.Y., Mathew R., Fan J., Strohecker A.M. et al.* Activated Ras requires autophagy to maintain oxidative metabolism and tumorigenesis. // *Genes Dev.*, 2016. V. 25. P. 460–470.
32. *Guo J.Y., Karsli-Uzunbas G., Mathew R., Aisner S.C., Kamphorst J.J. et al.* Autophagy suppresses progression of K-ras-induced lung tumors to oncocytomas and maintains lipid homeostasis. // *Genes Dev.*, 2013. V. 27. P. 1461-1463.
33. *Hu Y.L., DeLay M., Jahangiri A., Molinaro A.M., Rose S.D, et al.* Hypoxia-induced autophagy promotes tumor cell survival and adaptation to antiangiogenic treatment in glioblastoma. // *Cancer Res.*, 2012. V. 72. P. 1773–1783.
34. *Mancias J.D., Kimmelman A.C.* (2016). Mechanisms of Selective Autophagy in Normal Physiology and Cancer. // *J. Mol. Biol.*, 2016. V. 428. P. 1659–1680.
35. *Chourasia A.H., Boland M.L., Macleod K.F.* (2015). Mitophagy and cancer. // *Cancer Metab.*, 2014. № 6. P. 329-339.
36. *Ortega A.D., Sanchez-Arago M., Giner-Sanchez D., Sanchez-Cenizo L., Willers I., Cuezva J.M.* Glucose avidity of carcinomas. // *Cancer Lett*, 2009. V 276. № 2. P.125-135.
37. *Ju Y.S., Alexandrov L.B., Gerstung M., Martincorena I., Nik-Zainal S. et al.* Origins and functional consequences of somatic mitochondrial DNA mutations in human cancer. // *eLife*, 2014. № 3. P.2-28.
38. *Ghosh J.C., Siegelin M.D., Vaira V., Faversani, A., Tavecchio M. et al.* Adaptive mitochondrial reprogramming and resistance to PI3K therapy. // *J. Natl. Cancer Inst.*, 2015. 107, dju502.
39. *Vyas S. and Chang P.* (2014). New PARP targets for cancer therapy. // *Nat. Rev. Cancer*, 2014. Vol. 14. P. 502–509.