

УДК 577.23

## ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ МЕЖДУ ГЛИКОЛИЗОМ И ДЫХАНИЕМ

### Обзор

© 2015 С.С. Соколов<sup>1</sup>, А.В. Балакирева<sup>2</sup>,  
О.В. Маркова<sup>1</sup>, Ф.Ф. Северин<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,  
НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, 119991 Москва;  
факс: +7(495)939-0338, электронная почта: severin@belozersky.msu.ru

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,  
факультет биоинженерии и биоинформатики,  
119991 Москва; факс: +7(495)939-4195

Поступила в редакцию 25.12.14  
После доработки 26.01.15

Существуют два основных пути синтеза АТФ: гликолиз и окислительное фосфорилирование. Как правило, оба пути не бывают одновременно полностью активированы в одной клетке. В этом обзоре мы обсуждаем механизмы ингибирования дыхания гликолизом (эффекты Варбурга и Крэбтри). Каковы причины существования этой отрицательной обратной связи? Известно, что одновременная максимальная активация обоих процессов может приводить к генерации активных форм кислорода. Использование окислительного фосфорилирования более эффективно с энергетической точки зрения, а гликолиз, по-видимому, относительно более надежен и ориентирован на синтез биомассы. Возможно, поэтому покоящиеся клетки используют преимущественно окислительное фосфорилирование, а быстро пролиферирующие – гликолиз.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гликолиз, окислительное фосфорилирование, митохондрия, эффект Крэбтри.

В процессе гликолиза из одной молекулы глюкозы образуются две молекулы пируватной кислоты и восстанавливаются две молекулы NAD<sup>+</sup>, а также фосфорилируются две молекулы ADP [1]. Окисление пирувата и NADH в ходе цикла Кребса и окислительного фосфорилирования приводит к образованию еще 28–30 молекул АТФ. Таким образом, с энергетической точки зрения в аэробных условиях основной функцией гликолиза является не получение АТФ, а преобразование глюкозы и других гексоз в субстрат для цикла Кребса и окислительного фосфорилирования [2]. Скорость и направление гликолиза в основном определяются регуляцией ферментов, осуществляющих необратимые стадии: гексокиназы, фосфофрук-

токиназы-1 и пируваткиназы. Избыток субстратов цикла трикарбоновых кислот, например, ацетил-КоА и цитрата, а также АТФ, осуществляет обратную связь, ингибируя активность фосфофруктокиназы-1, регулируя скорость гликолиза под потребность дыхательной цепи в субстратах [3].

Однако большинство клеток обладают механизмами, нарушающими такую регуляцию, а именно эффектом Крэбтри и эффектом Варбурга. Эффект Крэбтри был назван по имени первооткрывателя Герберта Крэбтри [4] и описывает обратимый феномен дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, заключающийся в том, что при высокой концентрации глюкозы дрожжи продуцируют этанол в процессе брожения в аэробных условиях, вместо того чтобы проходить через цикл трикарбоновых кислот, характерный для других дрожжей в аэробных условиях, например, *Kluyveromyces*. Эффект Крэбтри характерен не только для дрожжей *S. cerevisiae*, но и для многих опухолевых, зараженных вирусом и просто пролиферирующих клеток. Аналогичное явление, обнаруженное на раковых клетках, получи-

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; VDAC – потенциал-зависимый анионный канал (voltage-dependent anionchannel); FCCP – карбонил цианид-4-(трифлуорометокси)фенилгидразон (carbonyl cyanide-4-(trifluoromethoxy)phenylhydrazine); YP – дрожжевой экстракт-пептон (yeast extract-peptone).

\* Адресат для корреспонденции.

ло название эффект Варбурга. Было замечено, что в раковых клетках в присутствии кислорода наблюдается подавление дыхания и накопление лактата, образующегося в результате анаэробного гликолиза, что говорит о том, что энергетика раковой клетки основана на гликолизе [5].

Итак, дыхание может ингибировать гликолиз, а гликолиз — дыхание. Возникает вопрос: почему клетка, как правило, не использует оба процесса одновременно на полную мощность? На наш взгляд наиболее вероятное объяснение заключается в следующем. Активное дыхание при высоком соотношении АТФ/АДР (в случае активного гликолиза) может привести к гиперполяризации митохондрий: в этом случае мембранный потенциал не расходуется на синтез АТФ. Как следствие резко увеличивается образование АФК в дыхательной цепи [6]. Интересно, что некоторые линии раковых клеток, для роста которых необходим высокий уровень АФК, используют этот механизм для их генерации. Тем не менее, даже в этом случае не происходит одновременной активации дыхания и гликолиза: вместо повышения уровня АТФ/АДР такие раковые клетки ингибируют митохондриальную АТФ-синтазу, таким образом предотвращая диссипацию мембранного потенциала митохондрий и, как следствие, вызывая их гиперполяризацию [7].

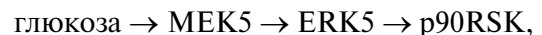
Клеточный метаболизм покоящихся и пролиферирующих клеток значительно различается. Раковые и другие активно делящиеся, например, эмбриональные [8], клетки часто демонстрируют повышенный уровень гликолиза даже в присутствии физиологических количеств кислорода [5, 9]. Возможно, переход пролиферирующих клеток на гликолиз, при котором пируват, вместо того чтобы входить в цикл Кребса, окисляется до лактата, направляет питательные вещества на включение в биомассу, а не на разложение на углекислый газ и воду [10]. Другое объяснение: ориентация пролиферирующих клеток на гликолиз связана с тем, что неожиданная гипоксия не приведет к резкому падению уровня АТФ и, как следствие, митотической катастрофе. Кроме того, повреждение активно работающей митохондрии часто приводит к резкому повышению генерации АФК. Не исключено, что подавление дыхательной активности митохондрий — своеобразная страховка от их повреждений [11, 12].

Аналогичная ситуация происходит и у дрожжей *S. cerevisiae*: в присутствии глюкозы они метаболизируют продукты гликолиза до этанола и набирают биомассу значительно быстрее, чем при росте на неферментируемых источниках углерода. Как же происходит переключение метаболизма с дыхания на гликолиз в пролифериру-

ющих клетках? Как было сказано выше, высокое соотношение АТФ/АДР в числе прочих факторов ингибирует гликолиз [13, 14]. Поэтому первым шагом переключения на гликолиз должно быть снижение уровня цитоплазматического АТФ. Варбург полагал, что причиной снижения соотношения АТФ/АДР является первичное повреждение митохондрий в раковых клетках [5]. Однако более поздние работы показали, что митохондрии, выделенные из опухолевых клеток, способны осуществлять окислительное фосфорилирование так же, как и митохондрии нормальных клеток [15, 16]. Предполагается, что «выключение» митохондрий в опухолевых клетках обратимо и осуществляется через закрытие потенциал-зависимого анионного канала (VDAC) избытком свободного тубулина [17]. VDAC является единым общим каналом в наружной митохондриальной мембране для транспорта метаболитов. Было показано, что избыток свободного тубулина, возникающий в раковых клетках, способен закрывать VDAC, тормозя работу митохондрий, тем самым снижая соотношение АТФ/АДР в цитоплазме [18].

Повышение концентрации тубулина в быстро пролиферирующих клетках связано с тем, что микротрубочки в митозе значительно более динамичны, чем в интерфазе: необходимы быстрый рост и сокращение микротрубочек для установления контакта с центромерными участками хромосом [19]. Переключение с дыхания на гликолиз позволяет опухолевым клеткам не зависеть от уровня кислорода в тканях, а также помогает избежать апоптоза [20]. Для усиления скорости гликолиза такие клетки могут сверхэкспрессировать высокоаффинные глюкозные транспортеры Glut1 и Glut3 [21].

Имеются данные о том, что при диабете, когда уровень глюкозы высок, p90RSK (p90 14 ribosomalS6 kinase) может являться блокатором некоторых митохондриальных ответов на высокую концентрацию глюкозы в каскаде:



где MEK5 и ERK5 — члены семейства MAP-киназ, участвующих во многих путях пролиферации клеток, включая опухолевые [22]. Также было показано, что p90RSK влияет на p53, являющийся важным регулятором работы митохондрий. Была обнаружена связь между эффектом Крэбтри и морфологией митохондрий: фрагментация митохондрий и генерация АФК в ответ на высокую концентрацию глюкозы [23]. Возможно, фрагментация митохондрий является промежуточным шагом между активацией p90RSK и ингибированием дыхания [24].

Сравнительный анализ транскриптомов штаммов *S. cerevisiae*, растущих либо на глюкозе, либо на галактозе, показал, что факторы транскрипции Bas1p, Pho2p и Gcn4p играют центральную роль в регуляции эффекта Крэбтри. Bas1p и Pho2p ответственны за распределение метаболических потоков, ассоциированных с переключением использования галактозы на глюкозу. Так, при высоком содержании глюкозы Bas1 сверхэкспрессирован. Кроме того, мутации в гене *RAS2* снижают эффект Крэбтри и скорость роста на глюкозе путем уменьшения активности Gcn4p [25].

Эффект Варбурга в раковых клетках и эффект Крэбтри в дрожжах обладают рядом схожих черт: супрессивный эффект на окислительный метаболизм, возросший уровень брожения несмотря на присутствие кислорода. Клетки обоих типов сверхэкспрессируют все гликолитические ферменты в ответ на глюкозу. Различие заключается лишь в том, что в раковых клетках сверхэкспрессируется цитоплазматическая лактатдегидрогеназа, что приводит к накоплению лактата, в то время как в дрожжах сверхэкспрессируется пируватдекарбоксилаза, приводящая к появлению ацетальдегида, который алкогольдегидрогеназа восстанавливает в этанол [26].

Механизм развития эффекта Крэбтри до сих пор неизвестен. Изначально предполагалось, что он может возникать из-за конкуренции адениннуклеотидного транспортера с ферментами гликолиза за ADP [27], однако последующие исследования показали, что это не так, константа Михаэлиса к ADP у адениннуклеотидного транспортера примерно в 100 раз ниже, чем у ферментов гликолиза [28]. Поскольку в некоторых линиях клеток эффект Крэбтри можно было предотвратить добавлением избыточного внеклеточного фосфата, предполагалось, что он может быть ингибитором данного эффекта [29]. Это согласовывалось с тем, что уровень фосфата снижался в опухолевых клетках при добавлении глюкозы [30]. Термодинамический фосфатный потенциал АТР/АДР\*Р, величина которого определяет течение метаболических процессов в клетке [28], может иметь большое значение в развитии эффекта Крэбтри [31].

Предполагается, что еще одним регулятором эффекта Крэбтри являются ионы  $Ca^{2+}$  [32]. В опухолевых клетках Эрлиха было замечено устойчивое возрастание цитоплазматической концентрации свободного  $Ca^{2+}$  в присутствии глюкозы, а также практически полное ингибирование АТРазной активности в митохондриях этих клеток при микромолярных концентрациях  $Ca^{2+}$ . Оказалось, что  $Ca^{2+}$  связывается с белко-

вым ингибитором  $F_0F_1$ -АТРазы, подавляя синтез АТР и дыхание [33].

Концентрация кислорода также влияет на эффект Крэбтри. Было показано, что увеличение концентрации кислорода в среде с 1,2 до 2,7 мкМ приводит к смене метаболизма дрожжей с ферментативного на смешанный, респираторно-ферментативный. При этом происходит активация цикла трикарбонных кислот и переноса NADH из митохондрий в цитоплазму. Значит, высокие концентрации кислорода стимулируют дыхание, несмотря на высокие концентрации сахара. Тем не менее в этих условиях ферментативная продукция этанола все равно остается основным путем окисления клеточного NADH, и поэтому авторы работы предполагают, что именно торможение митохондриального окисления NADH является основной причиной эффекта Крэбтри [34].

Дрожжи *Pichia guilliermondii*, у которых отсутствует эффект Крэбтри, в норме не обладают смешанным метаболизмом в аэробных условиях. Однако их изучение показало, что нарушение в гене *CAT8*, кодирующем глобальный транскрипционный активатор, приводит к двадцатикратному увеличению продукции этанола в сравнении с диким типом в процессе аэробного брожения глюкозы. Оказалось, что экспрессия генов ферментов цикла трикарбонных кислот, дыхательной цепи и активаторов дыхания, например, Nap4, была репрессирована в штамме с неактивным *CAT8*, в то время как гены брожения были сверхэкспрессированы. Таким образом, можно простой генетической манипуляцией инициировать эффект Крэбтри [35].

Интересной гипотезой является предположение о том, что один из интермедиатов гликолиза при определенных условиях может ингибировать дыхание и являться медиатором эффекта Крэбтри. Одним из кандидатов на такую роль является фруктозо-1,6-дифосфат. В физиологических концентрациях фруктозо-1,6-дифосфат способен снижать активность митохондриальных комплексов III и IV [36]. Было показано, что эффект Крэбтри можно моделировать на выделенных митохондриях из нормальной печени крыс с помощью инкубирования их в присутствии фруктозо-1,6-дифосфата в концентрациях, сходных с измеренными в клетках гепатомы [36]. Это также демонстрирует, что для проявления эффекта Крэбтри не требуется нарушения митохондрий, индукция возможна с помощью обратимой регуляции.

Каким образом фруктозо-1,6-дифосфат взаимодействует с митохондриями? Было показано, что глюкозо-6-фосфат и фруктозо-1,6-дифосфат взаимодействуют с митохондриальным

неспецифическим каналом (ScMUC): глюкозо-6-фосфат, связываясь с каналом, способствует его частичному открытию, что приводит к утечке протонов, разобщению электрон-транспортной цепи и ускоренному потреблению кислорода. Фруктозо-1,6-дифосфат, наоборот, способствует закрытию канала (ScMUC) и снижению уровня потребления кислорода. Причем фруктозо-1,6-дифосфат обращает эффект глюкозо-6-фосфата, замедляя дыхание, что делает фруктозо-1,6-дифосфат основным модулятором неспецифического канала (ScMUC) и самого эффекта Крэбтри [37].

Мы решили проверить гипотезу о подавлении митохондрий фруктозо-1,6-дифосфатом, используя штамм дрожжей с инактивированным геном фосфоглицератмутазы (*Δgpm1*). Фосфоглицератмутаза – фермент гликолиза, катализирующий обратимый перенос фосфатной группы с С-2 на С-3 глицерола и приводящий к образованию 2-фосфоглицериновой кислоты (рис. 1). Штамм *Δgpm1* способен расти на смеси глицерина и ацетата (либо этанола) в качестве источников углерода. В этом случае ацетат (либо этанол) включается в метаболизм «ниже» фосфоглицератмутазы и входит в цикл Кребса, а глицерин – «выше», через глицеральдегид-3-фосфат и используется для глюконеогенеза [38]. Было показано, что добавление глюкозы ингибирует рост клеток *Δgpm1* [39]. Авторы предположили, что причина ингибирования – глюкозная репрессия. Известно, что в присутствии глюкозы дрожжи *S. cerevisiae* подавляют биогенез митохондрий на уровне транскрипции, что получило название глюкозная репрессия. Действительно, подавление энергетической функции должно быть летальным для клеток *Δgpm1*, т.к. активно действующий фрагмент цепи гликолиза в этом штамме не способен генерировать АТФ при росте на смеси глицерина и ацетата (рис. 1). Мы подтвердили данные Папини с соавт. [38], а также показали, что галактоза, как и глюкоза, подавляет рост штамма *Δgpm1* (рис. 2). Поскольку галактоза не активирует глюкозную репрессию [40], можно предположить, что в этом случае подавление роста происходит только за счет эффекта Крэбтри. Поскольку в штамме *Δgpm1* катаболизм шестиуглеродных сахаров блокирован на стадии фосфоглицерата, добавление таких субстратов должно приводить к накоплению фруктозо-1,6-дифосфата (рис. 1).

Неожиданно мы обнаружили, что ни галактоза (данные не приведены), ни глюкоза не подавляют скорости потребления кислорода клетками *Δgpm1* (таблица). В то же время при добавлении глюкозы к клеткам дикого типа активна-

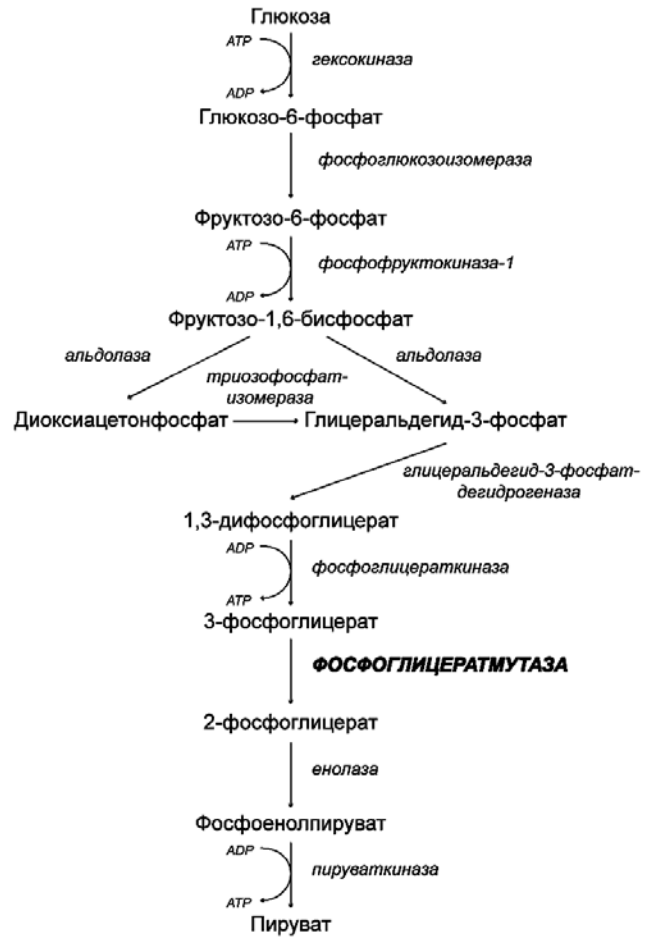
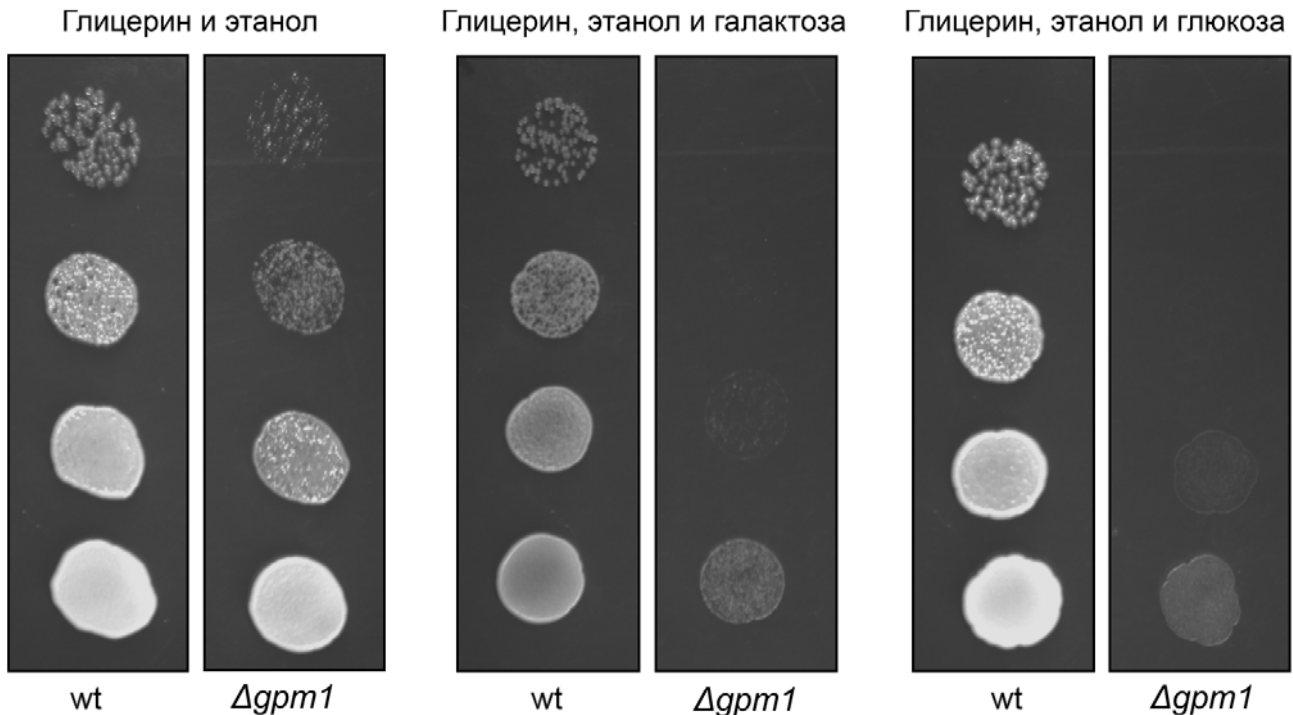


Рис. 1. Схема гликолиза

Скорость потребления кислорода клетками дрожжей

Вещества, добавленные к суспензии клеток в УР	Скорость потребления кислорода, нмоль O <sub>2</sub> /2 × 10 <sup>7</sup>	
	дикий тип	<i>Δgpm1</i>
Глюкоза	4 ± 0,8	2 ± 0,8
Глюкоза + этанол	21 ± 1,5	3,2 ± 0,9
Глюкоза + этанол + FCCP	32 ± 1,5	19,7 ± 0,7
Глюкоза + этанол + FCCP	66 ± 3,5	47 ± 1,5

Примечание. Метод измерения скорости дыхания на целых клетках. Глюкоза и этанол использовались в концентрации 0,2%, FCCP – 2 мкМ. Условия и анализ измерений – как описано Ацейтуно с соавт. [34], с модификациями: клетки были выращены в среде УР с добавлением этанола и глицерина в качестве источников углерода, для истощения внутренних субстратов дыхания перед началом измерений клетки выдерживались 45 мин с динитрофенолом (2 мМ) при комнатной температуре.



**Рис. 2.** Сравнение роста колоний штаммов *Δgpm1* и дикого типа (wt) на средах, содержащих ацетат и глицерин; ацетат, глицерин и галактозу; ацетат, глицерин и глюкозу. Штаммы были выращены на твердой среде YP/глицерин/ацетат и ресуспендированы в воде в концентрации  $10^7$  клеток/мл, а затем высеяны по 10 мкл на указанные твердые среды в виде последовательных 10-кратных разведений. Колонии сфотографированы через три дня инкубации при 30°. Ацетат, глицерин, галактоза и глюкоза в средах использовались в концентрации 1%

ция дыхания развивается очень быстро — за несколько секунд (данные не приводятся). Эти данные говорят против фруктозо-1,6-дифосфата как интермедиата эффекта Крэбтри в штамме *Δgpm1*. Необходимо отметить, что в литературе описаны и относительно медленные механизмы развития эффекта Крэбтри — за счет изменения активности факторов транскрипции [41]. Возможно, нечто подобное имеет место и в нашей экспериментальной системе. В настоящее время

мы проводим скрининг генов, нарушение которых позволит штамму *Δgpm1* расти в присутствии галактозы. Мы надеемся, что результаты этой работы будут полезны для понимания механизма подавления функции митохондрий при активации гликолиза.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 14-24-00107).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barer, A.P. (1931) A study of glycolysis, *J. Clin. Invest.*, **10**, 507–520.
2. Vitols, E., and Linnane, A.W. (1961) Studies on the oxidative metabolism of *Saccharomyces cerevisiae*. II. Morphology and oxidative phosphorylation capacity of mitochondria and derived particles from baker's yeast, *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **9**, 701–710.
3. van den Brink, J., Canelas, A.B., van Gulik, W.M., Pronk, J.T., Heijnen, J.J., de Winde, J.H., and Daran-Lapujade, P. (2008) Dynamics of glycolytic regulation during adaptation of *Saccharomyces cerevisiae* to fermentative metabolism, *Appl. Environ. Microbiol.*, **74**, 5710–5723.
4. Crabtree, H.G. (1928) The carbohydrate metabolism of certain pathological overgrowths, *Biochem. J.*, **22**, 1289–1298.
5. Warburg, O. (1956) On the origin of cancer cells, *Science*, **123**, 309–314.
6. Korshunov, S.S., Skulachev, V.P., and Starkov, A.A. (1997) High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria, *FEBS Lett.*, **416**, 15–18.
7. Martinez-Reyes, I. and Cuezva, J.M. (2014) The H(+)-ATP synthase: a gate to ROS-mediated cell death or cell survival, *Biochim. Biophys. Acta*, **1837**, 1099–1112.

8. Krisher, R.L. and Prather, R.S. (2012) A role for the Warburg effect in preimplantation embryo development: metabolic modification to support rapid cell proliferation, *Mol. Reprod. Dev.*, **79**, 311–320.
9. Harvey, A.J., Kind, K.L., and Thompson, J.G. (2002) REDOX regulation of early embryo development, *Reproduction*, **123**, 479–486.
10. Vander Heiden, M.G., Cantley, L.C., and Thompson, C.B. (2009) Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation, *Science*, **324**, 1029–1033.
11. Zorov, D.B., Juhaszova, M., and Sollott, S.J. (2014) Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release, *Physiol. Rev.*, **94**, 909–950.
12. Slavov, N., Macinskas, J., Caudy, A., and Botstein, D. (2011) Metabolic cycling without cell division cycling in respiring yeast, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 19090–19095.
13. Hers, H.G., and Van Schaftingen, E. (1982) Fructose 2,6-bisphosphate 2 years after its discovery, *Biochem. J.*, **206**, 1–12.
14. Mor, I., Cheung, E.C., and Vousden, K.H. (2011) Control of glycolysis through regulation of PFK1: old friends and recent additions, *Cold. Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, **76**, 211–216.
15. Nakashima, R.A., Paggi, M.G., and Pedersen, P.L. (1984) Contributions of glycolysis and oxidative phosphorylation to adenosine 5'-triphosphate production in AS-30D hepatoma cells, *Cancer Res.*, **44**, 5702–5706.
16. Singletery, J., Sreedhar, A., and Zhao, Y. (2014) Components of cancer metabolism and therapeutic interventions, *Mitochondrion*, **17**, 50–55.
17. Maldonado, E.N., Patnaik, J., Mullins, M.R., and Lemasters, J.J. (2010) Free tubulin modulates mitochondrial membrane potential in cancer cells, *Cancer Res.*, **70**, 10192–10201.
18. Rostovtseva, T.K., and Bezrukov, S.M. (2008) VDAC regulation: role of cytosolic proteins and mitochondrial lipids, *J. Bioenerg. Biomembr.*, **40**, 163–170.
19. Mitchison, T.J. (1988) Microtubule dynamics and kinetochore function in mitosis, *Annu. Rev. Cell Biol.*, **4**, 527–549.
20. Schlisio, S. (2009) Neuronal apoptosis by prolyl hydroxylation: implication in nervous system tumours and the Warburg conundrum, *J. Cell Mol. Med.*, **13**, 4104–4112.
21. Macheda, M.L., Rogers, S., and Best, J.D. (2005) Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer, *J. Cell Physiol.*, **202**, 654–662.
22. Zhou, G., Bao, Z.Q., and Dixon, J.E. (1995) Components of a new human protein kinase signal transduction pathway, *J. Biol. Chem.*, **270**, 12665–12669.
23. Yu, T., Sheu, S.S., Robotham, J.L., and Yoon, Y. (2008) Mitochondrial fission mediates high glucose-induced cell death through elevated production of reactive oxygen species, *Cardiovasc. Res.*, **79**, 341–351.
24. Redman, E.K., Brookes, P.S., and Karcz, M.K. (2013) Role of p90(RSK) in regulating the Crabtree effect: implications for cancer, *Biochem. Soc. Trans.*, **41**, 124–126.
25. Martinez, J.L., Bordel, S., Hong, K.K., and Nielsen, J. (2014) Gcn4p and the Crabtree effect of yeast: drawing the causal model of the Crabtree effect in *Saccharomyces cerevisiae* and explaining evolutionary trade-offs of adaptation to galactose through systems biology, *FEMS Yeast Res.*, **14**, 654–662.
26. Diaz-Ruiz, R., Rigoulet, M., and Devin, A. (2011) The Warburg and Crabtree effects: on the origin of cancer cell energy metabolism and of yeast glucose repression, *Biochim. Biophys. Acta*, **1807**, 568–576.
27. Gatt, S., and Racker, E. (1959) Regulatory mechanisms in carbohydrate metabolism. I. Crabtree effect in reconstructed systems, *J. Biol. Chem.*, **234**, 1015–1023.
28. Veech, R.L., Lawson, J.W., Cornell, N.W., and Krebs, H.A. (1979) Cytosolic phosphorylation potential, *J. Biol. Chem.*, **254**, 6538–6547.
29. Koobs, D.H. (1972) Phosphate mediation of the Crabtree and Pasteur effects, *Science*, **178**, 127–133.
30. Rodriguez-Enriquez, S., Juarez, O., Rodriguez-Zavala, J.S., and Moreno-Sanchez, R. (2001) Multisite control of the Crabtree effect in ascites hepatoma cells, *Eur. J. Biochem.*, **268**, 2512–2519.
31. Sussman, I., Erecinska, M., and Wilson, D.F. (1980) Regulation of cellular energy metabolism: the Crabtree effect, *Biochim. Biophys. Acta*, **591**, 209–223.
32. Evtodienko, Iu.V., and Teplova, V.V. (1996) Biological role and mechanisms of realization of the Crabtree effect in rapidly proliferating cells. The role of Ca<sup>2+</sup> ions, *Biokhimiia*, **61**, 1995–2004.
33. Wojtczak, L. (1996) The Crabtree effect: a new look at the old problem, *Acta Biochim. Pol.*, **43**, 361–368.
34. Aceituno, F.F., Orellana, M., Torres, J., Mendoza, S., Slater, A.W., Melo, F., and Agosin, E. (2012) Oxygen response of the wine yeast *Saccharomyces cerevisiae* EC1118 grown under carbon-sufficient, nitrogen-limited enological conditions, *Appl. Environ. Microbiol.*, **78**, 8340–8352.
35. Qi, K., Zhong, J.J., and Xia, X.X. (2014) Triggering respiratory metabolism in the crabtree-negative yeast *Pichia guilliermondii* by disrupting the CAT8 gene, *Appl. Environ. Microbiol.*, **80**, 3879–3887.
36. Diaz-Ruiz, R., Averet, N., Araiza, D., Pinson, B., Uribe-Carvajal, S., Devin, A., and Rigoulet, M. (2008) Mitochondrial oxidative phosphorylation is regulated by fructose 1,6-bisphosphate. A possible role in Crabtree effect induction, *J. Biol. Chem.*, **283**, 26948–26955.
37. Rosas-Lemus, M., Uribe-Alvarez, C., Chiquete-Felix, N., and Uribe-Carvajal, S. (2014) In *Saccharomyces cerevisiae* fructose-1,6-bisphosphate contributes to the Crabtree effect through closure of the mitochondrial unspecific channel, *Arch. Biochem. Biophys.*, **555–556**, 66–70.
38. Papini, M., Nookaew, I., Scalcinati, G., Siewers, V., and Nielsen, J. (2010) Phosphoglycerate mutase knock-out mutant *Saccharomyces cerevisiae*: physiological investigation and transcriptome analysis, *Biotechnol. J.*, **5**, 1016–1027.
39. Trumbly, R.J. (1992) Glucose repression in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*, *Mol. Microbiol.*, **6**, 15–21.
40. Conrad, M., Schothorst, J., Kankipati, H.N., Van Zeebroeck, G., Rubio-Teixeira, M., and Thevelein, J.M. (2014) Nutrient sensing and signaling in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*, *FEMS Microbiol. Rev.*, **38**, 254–299.
41. Swerdlow, R.H., Lezi, E., Aires, D., and Lu, J. (2013) Glycolysis-respiration relationships in a neuroblastoma cell line, *Biochim. Biophys. Acta*, **1830**, 2891–2898.

## NEGATIVE FEEDBACK OF GLYCOLYSIS AND OXIDATIVE PHOSPHORYLATION: MECHANISMS AND REASONS FOR IT

S. S. Sokolov<sup>1</sup>, A. V. Balakireva<sup>2</sup>, O. V. Markova<sup>1</sup>, F. F. Severin<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> *M. V. Lomonosov Moscow State University, A. N. Belozersky Institute  
of Physico-Chemical Biology Moscow 119991, Russia;  
fax: +7(495)939-0338, E-mail: severin@belozersky.msu.ru*

<sup>2</sup> *M. V. Lomonosov Moscow State University, Department  
of Bioengineering and Bioinformatics, Moscow 119991,  
Russia; fax: +7(495)939-4195*

Received December 25, 2014

Received January 26, 2015

There are two main pathways of ATP biosynthesis: glycolysis and oxidative phosphorylation. As a rule, both pathways are not fully active in a single cell. In this review, we discuss mechanisms of glycolytic inhibition of respiration (Warburg and Crabtree effects). What are the reasons for the existence of this negative feedback? It is known that maximal activation of both processes can cause generation of reactive oxygen species. Oxidative phosphorylation is more efficient from the energy point of view, while glycolysis is safer and also favors biomass synthesis. Possibly, this is the reason why quiescent cells are mainly using oxidative phosphorylation, while quickly proliferating ones use glycolysis.

*Key words:* glycolysis, oxidative phosphorylation, mitochondria, Crabtree effect