

БИОЭНЕРГЕТИКА ФИБРОЗА

Обзор

© 2021 Э.И. Якупова^{1,2}, Д.Б. Зоров^{1,3*}, Е.Ю. Плотников^{1,3*}

¹ НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991 Москва, Россия;
электронный адрес: zorov@belozersky.msu.ru; plotnikov@belozersky.msu.ru

² Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, 142290 Пущино, Московская обл., Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, 117997 Москва, Россия

Поступила в редакцию 22.10.2021

После доработки 16.11.2021

Принята к публикации 16.11.2021

Известно, что развитие фиброза сопровождается многими заболеваниями, являясь как причиной, так и следствием повреждения органов и тканей. Замещение функциональной ткани фиброзным рубцом может приводить к нарушению функционирования органов, что часто угрожает жизни больного. Разработка эффективных способов ограничения развития или лечения фиброза требует понимания всех аспектов его патогенеза в различных органах: от эпителиально-мезенхимальной трансформации до экспансии фибробластов. Причиной фиброза могут быть травма, ишемические повреждения, воспаление, и многие другие состояния, характеризующиеся повторяющимися циклами повреждения и восстановления ткани. Энергетический метаболизм является основой жизнедеятельности всех клеток организма, и именно его нарушения связаны с развитием многих заболеваний, поэтому, как неоднократно было показано, воздействие на него может быть основой терапии таких патологических процессов, как ишемия/реперфузия, эпилепсия, диабет, рак и неврологические расстройства. Развитие фиброза также связано с перестройками биоэнергетики клетки. В данной работе мы проанализировали, какие изменения энергетического метаболизма наблюдаются при развитии фиброза, и оценили возможность влияния на энергетический метаболизм в качестве подхода антифиброзной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фиброз, фибробласты, энергетический метаболизм, гликолиз, дыхание, коллаген.

DOI: 10.1134/???

ВВЕДЕНИЕ

Замещение функциональной ткани фиброзным рубцом сопровождается множеством заболеваний, являясь как причиной, так и следствием повреждения органов и тканей [1–4]. Процесс развития фиброза, так называемый фиброгенез, обычно состоит из двух стадий. В большинстве случаев фиброза первая стадия инициируется разрушением паренхиматозных и стромальных клеток органа, при котором гибель клеток вызывается различными повреждающими агентами и механизмами [3, 4]. При этом запускаются

реакции репарации и ангиогенеза для восстановления трёхмерной структуры и клеточного состава ткани. На первой стадии развивается иммунный ответ и острое воспаление, что характеризуется активацией резидентных макрофагов, нейтрофилов и дендритных клеток [5, 6]. Продукция этими клетками в очаге повреждения цитокинов и хемокинов приводит к локальной активации фибробластов, превращающихся в миофибробласты, обладающие способностью участвовать в образовании внеклеточного матрикса (ВКМ) и дополнительно увеличивать продукцию провоспалительных цитокинов, хемокинов и ангиогенных факторов. Отличительной чертой этих клеток является высокая экспрессия α -актина гладких мышц (α -SMA). В активированные миофибробласты могут превращаться и другие популяции клеток под воздействием трансформирующего фактора роста β (TGF- β), уровень которого увеличивается при развитии фиброза [7]. К таким клеткам относятся: резидентные фибробласты ткани,

Принятые сокращения: ВКМ – внеклеточный матрикс; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; КД – кетогенная диета; ОЖК – окисление жирных кислот; ОКП – ограничение калорийности питания; ATF4 – активирующий фактор транскрипции 4; 3-BgPA – 3-бромпируват; PHGDH – фосфоглицератдегидрогеназа; PPAR – рецептор, активируемый пролифератором пероксисом; TGF- β – трансформирующий фактор роста β .

* Адресат для корреспонденции.

циркулирующие фиброциты костного мозга, различные субпопуляции эпителиальных и эндотелиальных клеток (которые приобретают фенотип миофибробластов в процессе, называемом эпителиально-мезенхимальным переходом), а также другие мезенхимальные клетки, такие как перициты и резидентные мезенхимальные клетки [8].

Активированные миофибробласты в норме инициируют заживление ран и других повреждений структуры ткани, секретируя компоненты ВКМ (коллаген I/III, фибронектин и ламинин). Параллельно в клетках синтезируются белки семейства матриксных металлопротеаз (ММР), которые контролируют уровень секреции компонентов ВКМ для предотвращения чрезмерного его образования [9, 10]. При сохранении повреждающего стимула стойкое воспаление может усугубить гибель клеток органа, и продукты этой гибели, а также массивное высвобождение цитокинов провоцируют следующую стадию фиброгенеза. При этом сами миофибробласты выделяют аутокринные факторы для поддержания активации с неконтролируемой секрецией и образованием ВКМ в ткани, что в конечном итоге приводит к образованию рубцов и дисфункции органа [3, 4].

Известно, что воздействия, влияющие на энергетический обмен организма и контролируемые переключение доминирующих путей энергообеспечения клетки, обладают защитным эффектом при развитии патологических процессов, обеспечивая их замедление или обращение вспять. К таким воздействиям относятся низкоуглеводная и кетогенная диета (КД), ограничение калорийности питания (ОКП), а также фармакологические миметики таких алиментарных интервенций. Эти воздействия уже сейчас рассматриваются как перспективные терапевтические подходы при ишемии/реперфузии органов [11, 12], эпилепсии [13], диабете [14], онкологических заболеваниях [15, 16], острых и хронических воспалительных процессах [17] и нейродегенеративных заболеваниях [18]. Отметим, что некоторые из данных патологий так или иначе связаны с развитием фиброза, являясь либо основой патогенеза заболевания, либо следствием повреждения ткани в острой фазе болезни. Несомненно, уменьшение повреждения органа во время патологии должно приводить к уменьшению развития последующего фиброза, и в этом смысле данные воздействия можно рассматривать как противофиброзные. Однако намного важнее оценить возможность влияния на энергетический метаболизм с целью уменьшения рубцовой трансформации ткани уже после повреждения.

Ниже будут рассмотрены особенности энергетического метаболизма в различных клетках при активации профибротических изменений, а также возможные пути воздействия на биоэнергетику для уменьшения развития фиброза в органах при различных заболеваниях.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ ПРИ ФИБРОЗЕ

В норме клеточный анаболизм (синтез биомолекул) и катаболизм (распад биомолекул) взаимно сбалансированы и находятся под строгим контролем различных систем, в том числе и биоэнергетики. Развитие фиброза можно отнести к сдвигу равновесия в соединительнотканых клетках в сторону анаболизма, поскольку основная роль в развитии фиброза принадлежит гиперпродукции белковых молекул ВКМ миофибробластами. Для обеспечения в миофибробластах повышенных пролиферации и синтеза белка при фиброзе необходимы серьезные метаболические изменения. Показано, что увеличение содержания коллагена в фибробластах сопровождается увеличением экспрессии генов, отвечающих за контроль гликолиза и подавлением генов, ответственных за окисление жирных кислот (ОЖК) [19]. Активация фибробластов увеличивает уровень ключевых гликолитических ферментов, таких как гексокиназа 2 и лактатдегидрогеназа (ЛДГ) [20], которые, как считается, увеличивают пролиферацию клеток [20] и синтез коллагена [21]. В результате усиления гликолитического пути образуется больше пирувата, который превращается в ацетил-КоА в митохондриальном матриксе [20] и поступает в цикл лимонной кислоты, что может увеличивать уровень таких метаболитов как сукцинат, которые, по ряду свидетельств, как раз способствуют фиброзу [22].

Наоборот, катаболический фенотип фибробластов и деградация ВКМ ассоциированы с повышенной активностью путей окисления жирных кислот [19, 23]. Показано, что внутриклеточное ОЖК подавляется при тубулоинтерстициальном фиброзе у мышей и людей, а его восстановление защищает от фиброза [24]. При понижении окисления жирных кислот во время фиброзного повреждения почек активируется гликолиз, что, как описано выше, и могло являться причиной усиленного прогрессирования фиброза [25].

Важно отметить, что была продемонстрирована не просто корреляция определенного типа энергетического метаболизма с анаболической/катаболической активностью фиброблас-

тов, а прямая причинно-следственная связь между этими процессами. Так, воздействие на сигнальные пути PPAR, активирующее окисление жирных кислот, приводило к снижению синтеза ВКМ, интернализации внеклеточных молекул коллагена и их лизосомальной деградации. Аналогичным эффектом обладало ингибирование гликолиза в фибробластах, приводя к снижению транскрипции гена коллагена даже в условиях нормальной (не усиленной) активности путей ОЖК. Поскольку эффективность гликолиза как источника АТФ невысока, он может иметь большую, по сравнению с окислительным фосфорилированием, значимость для мало васкуляризованных и потенциально гипоксичных тканей, таких как соединительная ткань и фиброзный рубец. Однако, помимо обеспечения механизма генерирования энергии, гликолиз производит побочные продукты, которые регулируют фиброз, например лактат. Снижение внеклеточного pH вследствие транспорта молочной кислоты из клетки монокарбоксилатным транспортёром способствует дифференцировке фибробластов за счёт активации TGF- β 1, поскольку кислый pH индуцирует переход так называемого латентного внеклеточного TGF- β 1 в активную форму [26], кроме того, сам лактат может служить дополнительным источником энергии для этих клеток [26, 27].

Вторым важным для фиброза продуктом гликолиза является 3-фосфоглицериновая кислота. Поскольку именно коллаген является одним из главных составляющих ВКМ, считается, что усиление гликолитического пути энергетического обмена может способствовать выработке ВКМ именно через обеспечение синтеза коллагена. Предполагается, что это связано с тем, что треть аминокислотного состава коллагена представлена глицином, который частично вырабатывается из продуктов метаболизма глюкозы [28]. Так, один из путей синтеза глицина в организме проходит через серин, который, в свою очередь, производится из 3-фосфоглицериновой кислоты, образующейся в гликолизе. Хотя считается, что данный путь синтеза глицина не может покрыть всю потребность организма в коллагене [29], известно, что профибротический ростовой фактор TGF- β индуцирует экспрессию *de novo* ферментов пути синтеза серина и глицина, таких как фосфоглицератдегидрогеназа (PHGDH), фосфосерин аминотрансфераза 1 (PSAT1), фосфосеринфосфатаза (PSPH) и серингидроксиметилтрансфераза 2 (SHMT2) [21, 28, 30]. Было показано, что TGF- β 1 также увеличивает продукцию активирующего фактора транскрипции 4 (ATF4), главного регулятора транскрипции компонентов

метаболизма аминокислот [30]. Этот фактор может обеспечивать связь сигнализации, активируемой TGF- β 1, и метаболизма клетки, поскольку продукция ATF4 способствует транскрипции генов, кодирующих ферменты пути биосинтеза серина и глицина, а также транспортёра глюкозы 1 (GLUT1). Другой активируемый TGF- β 1 путь связан с транскрипционным фактором Smad3 и регуляцией комплекса mTORC1 [30], который является известным сенсором метаболического статуса клетки (недостатка питательных веществ и энергетических субстратов), обеспечивая ещё один механизм метаболической регуляции функций миофибробластов при фиброзе [30].

Также известно, что обработка культивируемых фибробластов TGF- β 1 приводит к повышенной экспрессии гликолитического фермента 6-фосфофрукто-2-киназы/фруктозо-2,6-бисфосфатазы 3 [31], а подавление гликолиза с помощью ингибитора фосфофруктокиназы, 3-(3-Пиридинил)-1-(4-пиридинил)-2-пропен-1-он (ЗРО), препятствовало повышению синтеза белков ВКМ [32]. Аналогично, ингибитор PHGDH (NCT-503) снижает индуцированный TGF- β синтез белка коллагена [28]. Использование ещё одного ингибитора гликолиза, 3-бромпирувата (3-BrPA), также приводило к уменьшению индуцированной TGF- β продукции коллагена в клеточной линии фибробластов почки NRK-49F *in vitro* [32]. При этом с помощью молекулярного докинга было доказано, что 3-BrPA взаимодействует прежде всего с ферментами аэробного гликолиза, снижая их активность, поэтому показанные антифибротические эффекты можно однозначно связать именно с этим механизмом.

Наконец, ещё одним следствием усиления гликолиза является потенциальное изменение экспрессии ряда генов. Этот процесс обеспечивается через ацетилирование гистонов, основным источником ацетильной группы для которого является ацетил-КоА, образующийся из пирувата [33]. Теоретически усиление гликолиза могло бы приводить к повышению количества образующегося пирувата, а значит оно потенциально способно увеличивать ацетилирование различных белков. Однако было показано, что при развитии хронического фиброза происходит инактивация пируватдегидрогеназного комплекса (ПДК) в митохондриях [34], вызывая соответствующее снижение синтеза ацетил-КоА. В результате TGF- β 1 вызывает в фибробластах выраженное сокращение запасов ацетил-КоА, что ведёт к снижению ацетилирования лизина гистонов, а также многих ещё не идентифицированных белков в фибробластах почек

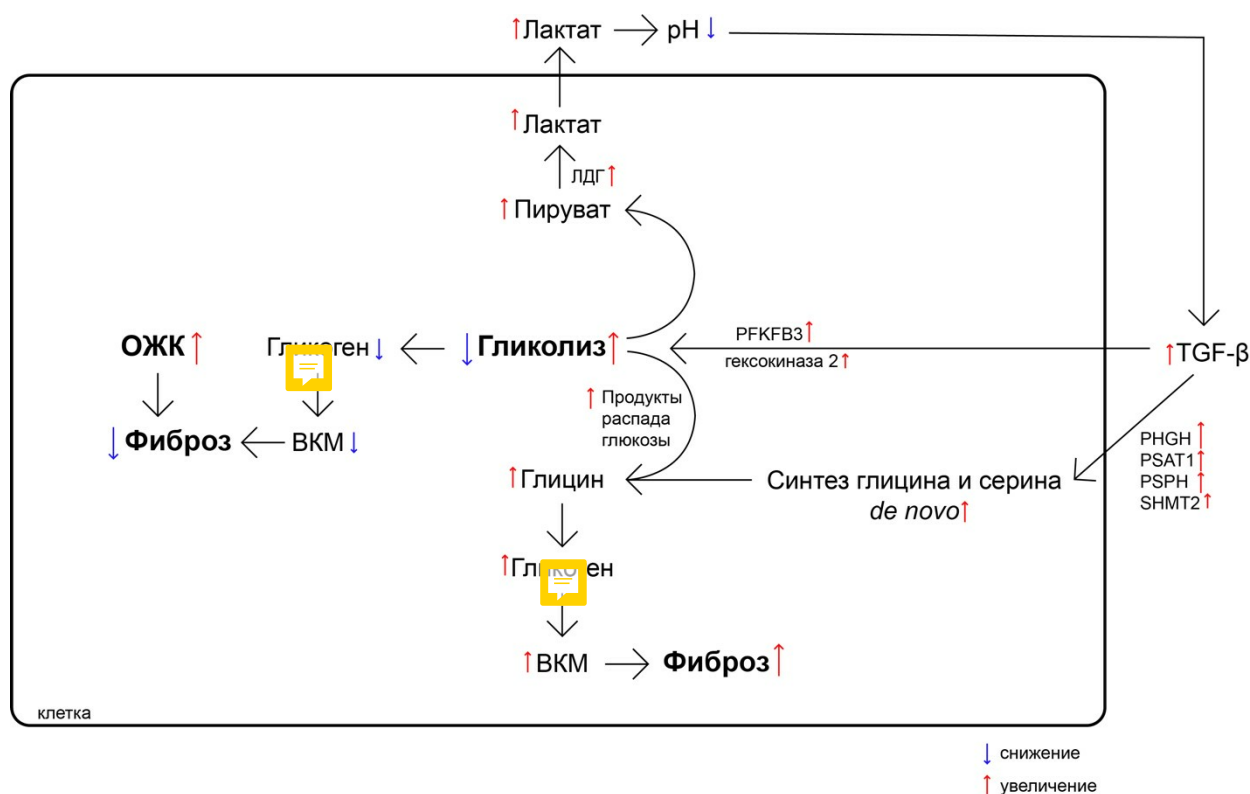


Рис. 1. Сдвиг в сторону того или иного пути энергетического метаболизма влияет на развитие фиброза. При повышении ОЖК фиброз уменьшается, как и при понижении активности гликолиза за счёт уменьшения продукции коллагена и ВКМ в целом. Активация гликолиза увеличивает развитие фиброза за счёт поставки продуктов распада глюкозы в систему синтеза глицина, а далее синтеза глютамина/ВКМ. TGF-β увеличивает активность ферментов синтеза глицина и серина *de novo*. Поставка пирувата гликолизом и увеличение активности ЛДГ повышает содержание лактата, что понижает pH, и, как следствие, индуцирует TGF-β, который вызывает повышение экспрессии ряда ферментов.

крыс [34]. Таким образом, регуляторное ацетилирование обеспечивает связь между изменениями клеточного метаболизма и эпигенетической регуляцией транскрипции и функций белков [35].

Обобщённая схема влияния энергетики клетки на развитие фиброза представлена на рис. 1.

Важно отметить, что параллельно со сдвигом метаболизма в сторону гликолиза при фиброзе происходит активация метаболизма глутамин (деградации его до глутамата в процессе глутаминолиза), причём эти изменения напрямую связаны с действием на фибробласты TGF-β⁺. Показано *in vitro*, что метаболизм глутамин усиливается при воздействии TGF-β⁺ на фибробласт-подобные клетки лёгких [36–38] и кожи [39]. Роль усиления глутаминолиза до конца неясна. С одной стороны, предполагается что это может быть альтернативный путь обеспечения энергией, поскольку гликолиз не может полностью удовлетворить потребности в синтезе АТФ. Усиление глутаминолиза характерно для многих активно пролиферирующих клеток,

в том числе опухолевых [40]. С другой стороны, как и в случае гликолиза, не менее важным может быть обеспечение за счёт глутаминолиза синтеза коллагена, поскольку пролин, составляющий вместе с глицином до 57% аминокислот коллагена, напрямую продуцируется из глутамата [41].

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ФИБРОЗ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ

Хотя исследования *in vitro* являются простой и часто используемой моделью для изучения фиброза (табл. 1), ряд исследователей отмечают некоторые ограничения работы на клеточных культурах: 1) культуры клеток не воспроизводят полностью патофизиологию тканевого фиброза *in vivo*, что было подтверждено при сравнении профилей экспрессии генов [42]; 2) монослойные клеточные культуры не дают представления о трёхмерном фиброзном микроокружении [43]; 3) миофибробласты из идиопатического лёгоч-

Таблица 1. Моделирование фиброза *in vitro*

Клеточная линия/модель	Способ активации фиброза	Ключевые результаты работы	Ссылки
Фибробласты лёгких плода человека (IMR-90 клетки)	инкубация клеток в присутствии TGF- β 1	обработка клеток TGF- β 1 стимулирует аэробный гликолиз; TGF- β 1-индуцированное метаболическое перепрограммирование является зависимым от митоген-активируемой протеинкиназы p38	[47]
Первичная культура фибробластов, выделенная из фиброзных почек (3 дня после односторонней обструкции мочеточника) (UUOF) и нормальных почек (NRKF) самцов крыс Sprague-Dawley	инкубация клеток в присутствии TGF- β 1	TGF- β 1 подавляет биосинтез ацетил-КоА посредством регуляции комплекса пируватдегидрогеназы (ПДК)	[34]
Первичные звездчатые клетки печени	инкубация клеток в присутствии TGF- β 1	ингибирование Ацетил-КоА карбоксилазы снижает активацию TGF- β -стимулированных первичных звёздчатых клеток печени; такое ингибирование препятствовало метаболическому переключателю, необходимому для индукции гликолиза и окислительного фосфорилирования во время активации; показано, что клетки нуждаются в липогенезе <i>de novo</i> для активации	[48]
Выделенные фибробласты из нормальной кожи и кожи из келоидных рубцов	образцы пациентов с келоидным рубцом	келоидные фибробласты продемонстрировали сдвиг своего метаболического фенотипа с окислительного фосфорилирования на аэробный гликолиз; анализ генов и белков показал, что экспрессия гликолитических ферментов повышена в келоидных фибробластах по сравнению с нормальными фибробластами; кроме того, наблюдался более высокий приток глюкозы и продукция лактата в келоидных фибробластах, а их пролиферация подавлялась дозозависимым и зависящим от времени образом после ингибирования гликолиза 2-дезоксиглюкозой	[49]
Линия фибробластов легких человека MRC-5; миофибробласты лёгких пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ)	инкубация клеток в присутствии TGF- β 1	дифференцировка миофибробластов лёгких сопровождается усилением гликолитического пути энергетического обмена; повышенная экспрессия гликолитического фермента 6-фосфофрукто-2-киназы/фруктозо-2,6-бисфосфатазы 3 (PFKFB3) связана с усилением гликолиза, который наблюдался при обработке клеток фибробластов TGF- β 1; эти изменения коррелировали со степенью дифференцировки фибробластов в миофибробласты; ингибирование PFKFB3 способствует обратной дифференцировке миофибробластов от пациентов с ИЛФ	[31]
Изолированные мезенхимальные клетки, выделенные из подушек лап мышей C3H или B6; культура первичных фибробластов кожи человека	три вида воздействия: гипоксия (2% O ₂), присутствие TGF- β 1 или тромбоцитарного фактора роста BB (PDGF BB)	все три способа активации фибробластов были связаны с подавлением генов передачи сигналов рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR), и с активацией генов гликолиза, тогда как PPAR является индуктором пути ОЖК; генетическое перепрограммирование клеток (с помощью CRISPR-Cas9) для подавления ОЖК вызывало повышение внеклеточных уровней фибронектина, коллагена-1 и PAI1; подавление гликолиза, наоборот, снижает уровень белков ВКМ	[19]
Культура первичных фибробластов лёгких человека	инкубация клеток в присутствии TGF- β 1	TGF- β индуцирует экспрессию гликолитических генов и увеличивает гликолитический поток; TGF- β индуцирует экспрессию ферментов пути синтеза <i>de novo</i> серина и глицина, что необходимо для продукции коллагена	[21]
Нормальные фибробласты лёгких человека (Lonza); фибробласты NIH-3T3	инкубация клеток в присутствии TGF- β 1	обработка фибробластов ингибитором PHGDH (NCT-503) снижает индуцированный TGF- β 1 синтез коллагена	[28]

Клеточная линия/модель	Способ активации фиброза	Ключевые результаты работы	Ссылки
Культура первичных фибробластов человека; клеточная линия рHLE, экспрессирующая доминантно-негативную мутантную форму белка 4E-BP1	инкубация клеток в присутствии TGF-β ⁺	TGF-β ⁺ увеличивает продукцию активирующего фактора транскрипции 4 (ATF4), главного регулятора транскрипции метаболизма аминокислот; ATF4 усиливает транскрипцию генов, кодирующих ферменты пути биосинтеза серина и глицина <i>de novo</i> , и транспортера глюкозы 1 (GLUT1); индуцированная TGF-β ⁺ продукция ATF4 зависела от кооперации между канонической передачей сигналов TGF-β ⁺ через Smad3 и активацией комплекса mTORC1 и его нижележащей мишени, эукариотического фактора инициации трансляции 4E-связывающего белка 1 (4E-BP1)	[30]

ного фиброза (ИЛФ) представляют собой очень гетерогенную популяцию, что не учитывается в моделях *in vitro* [44–46].

Поэтому несмотря на положительные эффекты подавления гликолиза, полученные на клеточных моделях фиброза, такие подходы должны быть проверены *in vivo*. Таких работ пока очень мало (табл. 2), и их результаты не поз-

воляют дать однозначный ответ об анти-фиброзной эффективности подавления гликолиза.

Уже упоминавшийся 3-BrPA оказался довольно эффективным при экспериментальном фиброзе у животных. Его использование в качестве ингибитора гликолиза при внутрибрюшинном введении мышам с унилатеральной обструкцией мочеточников существенно подав-

Таблица 2. Моделирование фиброза *in vivo*

Модель	Способ активации фиброза	Ключевые результаты работы	Ссылки
Фиброз кожи, индуцируемый гамма-облучением задней конечности мышей C3H/HeJ или мышей B6.129S1-Cd36tm1Mfe/J; фиброз кожи человека после лучевой терапии (первичные фибробласты)	у мышей после облучения и людей, больных раком и получавших лучевую терапию, наблюдаются признаки фиброза кожи	транскриптомный анализ показал, что во время гипоксии наиболее значимо подавляются гены белков, участвующих в окислительном фосфорилировании, ОЖК и цикле трикарбоновых кислот; в фибробластах пациентов с фиброзом кожи наблюдалось значительное усиление процессов гликолиза, включая усиление транспорта глюкозы и подавление глюконеогенеза	[19]
Индукцированный лёгочный фиброз у мышей C57BL/6	мышам интратрахеально вводили блеомицин или TGF-β ⁺	ингибирование гликолиза с помощью ЗРО (ингибитор PFKFB3) приводило к снижению лёгочного фиброза у мышей с индукцией фиброза; отмечалось увеличение лактата в лёгких	[31]
Ткани лёгких, полученные от пациентов с ИЛФ при трансплантации лёгких	ИЛФ	экспрессия ферментов пути синтеза серина <i>de novo</i> активируется во время фиброза <i>in vivo</i>	[21]
Индукцированный лёгочный фиброз у мышей C57BL/6	интратрахеально вводили раствор блеомицина	у мышей, получавших ингибитор фосфоглицератдегидрогеназы (PHGDH), через 7 дней после интратрахеального введения блеомицина наблюдалось ослабление фиброза лёгких	[28]
4 модели неалкогольного стеатогепатита мышей и крыс	модели фиброза печени грызунов, вызвали диетой или гепатотоксином, диэтилнитрозамином	ингибирование ацетил-КоА <i>in vivo</i> значительно снижает фиброз в 4 моделях неалкогольного стеатогепатита	[48]



Рис. 2. Схематическое изображение влияния баланса биоэнергетических путей на фиброз.

ляло фиброзное повреждение почек и выработку интерстициального коллагена, причём этот эффект был дозозависимым [32].

Хотя в ряде работ было показано, что ингибирование ферментов может использоваться для противомембранной терапии (табл. 2), этот подход также не лишён недостатков [50]: 1) делеция гена *Phgdh* у мышей вызывает эмбриональную летальность из-за множественных дефектов развития, особенно в центральной нервной системе [51]; 2) низкомолекулярный ингибитор PHGDH, NCT-503, нуждается в тестировании на биодоступность, в том числе на проникновение через гематоэнцефалический барьер, если планируется его применение по предотвращению фиброза в головном мозге; 3) необходимы исследования, оценивающие долгосрочные эффекты ингибирования PHGDH и других ферментов гликолиза [50], поскольку фиброз развивается в течение длительного времени, а значит и применение таких веществ должно быть довольно продолжительным; 4) хотя ингибирование PHGDH может оказаться полезным для уменьшения накопления коллагена во время фиброгенеза за счёт снижения доступности глицина, оно также может приводить к снижению уровня глутамата, необходимого для поддержания окислительно-восстановительного гомеостаза в тканях, что актуально, в частности, для лёгких [52], характеризующихся, с одной стороны, высоким содержанием коллагена и высокой вероятностью развития фиброза [53], а с другой — высокой вероятностью окислительного стресса из-за повышенного парциального давления кислорода в ткани.

Исследования также показывают, что ингибирование дифференцировки в миофибробласты возможно путём обеднения среды глутамином, также, как и ингибирование глутаминазы в покоящихся звёздчатых клетках печени [54].

В контексте метаболических модуляций фиброза можно отметить, что одним из способов повлиять на энергетический метаболизм организма являются манипуляции характера питания (алиментарные подходы), наиболее известными и изученными из которых являются КД и ОКП. ОКП, как известно, облегчает патологические процессы [12, 17, 55, 56], в частности,

возрастные заболевания [55, 56], к которым относится острое и хроническое повреждение почек [12]. Во время ОКП активируются многочисленные сигнальные пути, включая те, которые влияют на рост, метаболизм, аутофагию, реакцию на окислительные вызовы, стресс, регенерацию и воспаление [57]. Благоприятные эффекты КД также описаны [11, 12–16, 18], но есть исследования, в которых предупреждается, что мы должны с осторожностью использовать КД, например, потому что она может увеличить сердечный фиброз [58]. Было показано, что в сердечной ткани пациентов с фибрилляцией предсердий выявляется повышение содержания бета-оксибутирата, кетогенных аминокислот и глицина [59]. В исследовании, имитирующем КД у крыс посредством введения экзогенного β -оксибутирата, было продемонстрировано снижение биогенеза митохондрий и усиление сердечного фиброза [58]. Как ОКП, так и КД влияют на процесс развития фиброза, а влияют ли они на уже сформировавшийся фиброз, до сих пор неизвестно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на ограниченное количество экспериментальных данных, современные представления сводятся к идее, что гликолитический путь энергетического метаболизма может быть критической точкой регуляции синтеза коллагена и развития фиброза при различных патологиях. Было показано, что ингибирование некоторых ферментов гликолиза приводит к уменьшению фиброза как в клеточных моделях, так и у животных. Кроме того, важным является соотношение различных путей энергообеспечения клетки (рис. 2), поскольку показано, что, например, подавление пути ОЖК приводит к повышению синтеза белков ВКМ даже при неизменной активности гликолиза.

На сегодняшний день подход, связанный с влиянием на энергетический обмен для уменьшения эффектов фиброза, представляется перспективной стратегией, однако имеет свои ограничения, что требует более глубокого экспериментального анализа.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-75-30009).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Plotnikov, E. Y., Brezgunova, A. A., Pevzner, I. B., Zorova, L. D., Manskikh, V. N., et al. (2018) Mechanisms of LPS-induced acute kidney injury in neonatal and adult rats, *Antioxidants*, **7**, 105, doi: 10.3390/antiox7080105.
- Popkov, V. A., Andrianova, N. V., Manskikh, V. N., Silachev, D. N., Pevzner, I. B., et al. (2018) Pregnancy protects the kidney from acute ischemic injury, *Sci. Rep.*, **8**, 14534, doi: 10.1038/s41598-018-32801-8.
- Henderson, N. C., Rieder, F., and Wynn, T. A. (2020) Fibrosis: from mechanisms to medicines, *Nature*, **587**, 555-566, doi: 10.1038/s41586-020-2938-9.
- Weiskirchen, R., Weiskirchen, S., and Tacke, F. (2019) Organ and tissue fibrosis: molecular signals, cellular mechanisms and translational implications, *Mol. Aspects Med.*, **65**, 2-15, doi: 10.1016/j.mam.2018.06.003.
- Martin, P., and Leibovich, S. J. (2005) Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly, *Trends Cell Biol.*, **15**, 599-607, doi: 10.1016/j.tcb.2005.09.002.
- Wynn T. A., and Ramalingam, T. R. (2012) Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease, *Nat. Med.*, **18**, 1028-1040, doi: 10.1038/nm.2807.
- Zeisberg, M., and Kalluri, R. (2013) Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 1. Common and organ-specific mechanisms associated with tissue fibrosis, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **304**, 216-225, doi: 10.1152/ajpcell.00328.2012.
- Di Carlo, S. E., and Peduto, L. (2018) The perivascular origin of pathological fibroblasts, *J. Clin. Invest.*, **128**, 54-63, doi: 10.1172/JCI93558.
- Giannandrea, M., and Parks, W. C. (2014) Diverse functions of matrix metalloproteinases during fibrosis, *Disease Models Mechanisms*, **7**, 193-203, doi: 10.1242/dmm.012062.
- Yue, L., Shi, Y., Su, X., Ouyang, L., Wang, G., et al. (2021) Matrix metalloproteinases inhibitors in idiopathic pulmonary fibrosis: medicinal chemistry perspectives, *Eur. J. Med. Chem.*, **224**, 113714, doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113714.
- Lin, J., Huang, Z., Liu, J., Huang, Z., Liu, Y., et al. (2020) Neuroprotective effect of ketone metabolism on inhibiting inflammatory response by regulating macrophage polarization after acute cervical spinal cord injury in rats, *Front. Neurosci.*, **14**, 583611, doi: 10.3389/fnins.2020.583611.
- Andrianova, N. V., Zorova, L. D., Pevzner, I. D., Popkov, V. A., Chernikov, V. P., et al. (2020) Resemblance and differences in dietary restriction nephroprotective mechanisms in young and old rats, *Aging (Albany. NY)*, **12**, 18693-18715, doi: 10.18632/aging.103960.
- Neal, E. G., Chaffe, H., Schwartz, R. H., Lawson, M. S., Edwards, N., et al. (2008) The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial, *Lancet Neurol.*, **7**, 500-506, doi: 10.1016/S1474-4422(08)70092-9.
- Nielsen, J. V., and Joensson, E. A. (2008) Low-carbohydrate diet in type 2 diabetes: stable improvement of body-weight and glycemic control during 44 months follow-up, *Nutr. Metab.*, **5**, 14, doi: 10.1186/1743-7075-5-14.
- Allen, B. G., Bhatia, S. K., Buatti, J. M., Brandt, K. E., Lindholm, K. E., et al. (2013) Ketogenic diets enhance oxidative stress and radio-chemo-therapy responses in lung cancer xenografts, *Clin. Cancer Res.*, **19**, 3905-3913, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0287.
- Otto, C., Kaemmerer, U., Illert, B., Muehling, B., Pfetzer, N., et al. (2008) Growth of human gastric cancer cells in nude mice is delayed by a ketogenic diet supplemented with omega-3 fatty acids and medium-chain triglycerides, *BMC Cancer*, **8**, 122, doi: 10.1186/1471-2407-8-122.
- González, O. A., Tobia, C., Ebersole, J. L., and Novak, M. J. (2012) Caloric restriction and chronic inflammatory diseases, *Oral Diseases*, **18**, 16-31, doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01830.x.
- Stafstrom C. E., and Rho, J. M. (2012) The ketogenic diet as a treatment paradigm for diverse neurological disorders, *Front. Pharmacol.*, **3**, 59, doi: 10.3389/fphar.2012.00059.
- Zhao, X., Psarianos, P., Ghorraie, L. S., Yip, K., Goldstein, D., et al. (2019) Metabolic regulation of dermal fibroblasts contributes to skin extracellular matrix homeostasis and fibrosis, *Nat. Metab.*, **1**, 147-157, doi: 10.1038/s42255-018-0008-5.
- Liu, G., and Summer, R. (2019) Cellular metabolism in lung health and disease, *Annu. Rev. Physiol.*, **81**, 403-428, doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114640.
- Nigdelioglu, R., Hamanaka, R. B., Meliton, A. Y., O'Leary, E., Wittet, L. J., et al. (2016) Transforming Growth Factor (TGF)- β promotes *de novo* serine synthesis for collagen production, *J. Biol. Chem.*, **291**, 27239-27251, doi: 10.1074/jbc.M116.756247.
- Park, S. Y., Le, C. T., Sung, K. Y., Choi, D. H., and Cho, E. H. (2018) Succinate induces hepatic fibrogenesis by promoting activation, proliferation, and migration, and inhibiting apoptosis of hepatic stellate cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **496**, 673-678, doi: 10.1016/j.bbrc.2018.01.106.
- Rabinowitz, J. D., and Mutlu, G. M. (2019) A metabolic strategy to reverse fibrosis? *Nat. Metab.*, **1**, 12-13, doi: 10.1038/s42255-018-0013-8.
- Kang, H. M., Ahn, S.H., Choi, P., Ko, Yi-An, Han, S. H., et al. (2015) Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development, *Nat. Med.*, **21**, 37-46, doi: 10.1038/nm.3762.
- Wei, Q., Su, J., Dong, G., Zhang, M., Huo, Y., et al. (2019) Glycolysis inhibitors suppress renal interstitial fibrosis via divergent effects on fibroblasts and tubular cells, *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.*, **316**, F1162-F1172, doi: 10.1152/ajprenal.00422.2018.
- Kottmann R. M., Kulkarni, A. A., Smolnycki, K. A., Lyda, E., et al. (2012) Lactic acid is elevated in idiopathic pulmonary fibrosis and induces myofibroblast differentiation via pH-dependent activation of transforming growth factor- β , *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **186**, 740-751, doi: 10.1164/rccm.201201-0084OC.
- Faubert, B., Kulkarni, A. A., Smolnycki, K. A., Lyda, E., Dahanayake, T., et al. (2017) Lactate Metabolism in human lung tumors, *Cell*, **171**, 358-371.e9, doi: 10.1016/j.cell.2017.09.019.
- Hamanaka, R. B., Nigdelioglu, R., Meliton, A. Y., Tian, Y., Witt, L. J., et al. (2018) Inhibition of phosphoglycerate dehydrogenase attenuates bleomycin-induced

- pulmonary fibrosis, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **58**, 585-593, doi: 10.1165/rcmb.2017-0186OC.
29. Meléndez-Hevia, E., De Paz-Lugo, P., Cornish-Bowden, A., and Cárdenas, M. L. (2009) A weak link in metabolism: the metabolic capacity for glycine biosynthesis does not satisfy the need for collagen synthesis, *J. Biosci.*, **34**, 853-872, doi: 10.1007/s12038-009-0100-9.
 30. Selvarajah, B., Azuelos, I., Platé, M., Guillotin D., Fortyet E. J., et al. (2019) MTORC1 amplifies the ATF4-dependent de novo serine-glycine pathway to supply glycine during TGF-1-induced collagen biosynthesis, *Sci. Signal.*, **12**, eaav3048, doi: 10.1126/scisignal.aav3048.
 31. Xie, N., Tan, Z., Banerjee, S., Cui, H., Ge, J., et al. (2015) Glycolytic reprogramming in myofibroblast differentiation and lung fibrosis, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **192**, 1462-1474, doi: 10.1164/rccm.201504-0780OC.
 32. Yu, H., Zhu, J., Chang, L., Liang, C., Li, X., et al. (2021) 3-Bromopyruvate decreased kidney fibrosis and fibroblast activation by suppressing aerobic glycolysis in unilateral ureteral obstruction mice model, *Life Sci.*, **272**, 119206, doi: 10.1016/j.lfs.2021.119206.
 33. Kori, Y., Sidoli, S., Yuan, Z. F., Lund, P. J., Zhao, X., et al. (2017) Proteome-wide acetylation dynamics in human cells, *Sci. Rep.*, **7**, 10296, doi: 10.1038/s41598-017-09918-3.
 34. Smith, E. R., and Hewitson, T. D. (2020) TGF-beta1 is a regulator of the pyruvate dehydrogenase complex in fibroblasts, *Sci. Rep.*, **10**, 17914, doi: 10.1038/s41598-020-74919-8.
 35. Hewitson, T. D., and Smith, E. R. (2021) A metabolic reprogramming of glycolysis and glutamine metabolism is a requisite for renal fibrogenesis – why and how? *Front. Physiol.*, **12**, 645857, doi: 10.3389/fphys.2021.645857.
 36. Bernard, K., Logsdon, N. J., Benavides, G. A., Sanders, Y., Zhang, J., et al. (2018) Glutaminolysis is required for transforming growth factor-β1-induced myofibroblast differentiation and activation, *J. Biol. Chem.*, **293**, 1218-1228, doi: 10.1074/jbc.RA117.000444.
 37. Ge, J., Cui, H., Xie, Na, Banerjee S., Guo, S., et al. (2018) Glutaminolysis promotes collagen translation and stability via α-ketoglutarate-mediated mTOR activation and proline hydroxylation, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **58**, 378-390, doi: 10.1165/rcmb.2017-0238OC.
 38. Hamanaka, R. B., O'Leary, E. M., Witt, L. J., Tian, Y., Gökalp, G. A., et al. (2019) Glutamine metabolism is required for collagen protein synthesis in lung fibroblasts, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **61**, 597-606, doi: 10.1165/rcmb.2019-0008OC.
 39. Henderson, J., Duffy, L., Stratton, R., Ford, D., O'Reilly, S. (2020) Metabolic reprogramming of glycolysis and glutamine metabolism are key events in myofibroblast transition in systemic sclerosis pathogenesis, *J. Cell Mol. Med.*, **24**, 14026-14038, doi: 10.1111/jcmm.16013.
 40. Fernandez-de-Cossio-Diaz, J., and Vazquez, A. (2017) Limits of aerobic metabolism in cancer cells, *Sci. Rep.*, **7**, 13488, doi: 10.1038/s41598-017-14071-y.
 41. Li, P., and Wu, G. (2018) Roles of dietary glycine, proline, and hydroxyproline in collagen synthesis and animal growth, *Amino Acids*, **50**, 29-38, doi: 10.1007/s00726-017-2490-6.
 42. Minicis, S., Seki, E., Uchinami, H., Kluwe, J., Zhang, Y., et al. (2007) Gene expression profiles during hepatic stellate cell activation in culture and *in vivo*, *Gastroenterology*, **132**, 1937-1946, doi: 10.1053/j.gastro.2007.02.033.
 43. Sacchi, M., Bansal, R., and Rouwkema, J. (2020) Bioengineered 3D models to recapitulate tissue fibrosis, *Trends Biotechnol.*, **38**, 623-636, doi: 10.1016/j.tibtech.2019.12.010.
 44. Akamatsu, T., Arai, Y., Kosugi, I., Kawasaki, H., Meguro, S., et al. (2013) Direct isolation of myofibroblasts and fibroblasts from bleomycin-injured lungs reveals their functional similarities and differences, *Fibrogenes Tissue Repair*, **6**, 15, doi: 10.1186/1755-1536-6-15.
 45. Wynn, T. A. (2011) Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis, *J. Exp. Med.*, **208**, 1339-1350, doi: 10.1084/jem.20110551.
 46. Kis, K., Liu, X., and Hagoood, J. S. (2011) Myofibroblast differentiation and survival in fibrotic disease, *Expert Rev. Mol. Med.*, **13**, e27, doi: 10.1017/s1462399411001967.
 47. Bernard, K., Logsdon, N. J., Ravi, S., Xie, Na, Persons, B. P., et al. (2015) Metabolic reprogramming is required for myofibroblast contractility and differentiation, *J. Biol. Chem.*, **290**, 25427-25438, doi: 10.1074/jbc.M115.646984.
 48. Bates J., Vijayakumar, A., Ghoshal, S., Marchand, B., Yi, S., et al. (2020) Acetyl-CoA carboxylase inhibition disrupts metabolic reprogramming during hepatic stellate cell activation, *J. Hepatol.*, **73**, 896-905, doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.037.
 49. Li, Q., Qin, Z., Nie, F., Bi, H., Zhao, R., et al. (2018) Metabolic reprogramming in keloid fibroblasts: aerobic glycolysis and a novel therapeutic strategy, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **496**, 641-647, doi: 10.1016/j.bbrc.2018.01.068.
 50. Bernard, K. (2018) Collagen biosynthesis in pulmonary fibrosis: unraveling the metabolic web, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **58**, 545-546, doi: 10.1165/rcmb.2017-0350ED.
 51. Yoshida, K., Furuya, S., Osuka, S., Mitoma, J., Shinoda, Y., et al. (2004) Targeted disruption of the mouse 3-phosphoglycerate dehydrogenase gene causes severe neurodevelopmental defects and results in embryonic lethality, *J. Biol. Chem.*, **279**, 3573-3577, doi: 10.1074/jbc.C300507200.
 52. Hecker, L., Logsdon, N. J., Kurundkar, D., Kurundkar, A., Bernard, K., et al. (2014) Reversal of persistent fibrosis in aging by targeting Nox4-Nrf2 redox imbalance, *Sci. Transl. Med.*, **6**, 231ra47, doi: 10.1126/scitranslmed.3008182.
 53. Tsukui, T., Sun, K.-H., Wetter, J. B., Wilson-Kanamori, J. R., Hazelwood, L. A., et al. (2020) Collagen-producing lung cell atlas identifies multiple subsets with distinct localization and relevance to fibrosis, *Nat. Commun.*, **11**, 1920, doi: 10.1038/s41467-020-15647-5.
 54. Du, K., Hyun, J., Premont, R. T., Choi, S. S., Michelotti, G. A., et al. (2018) Hedgehog-YAP signaling pathway regulates glutaminolysis to control activation of hepatic stellate cells, *Gastroenterology*, **154**, 1465-1479.e1413, doi: 10.1053/j.gastro.2017.12.022.
 55. Robertson, L. T., and Mitchell, J. R. (2013) Benefits of short-term dietary restriction in mammals, *Exp. Gerontol.*, **48**, 1043-1048, doi: 10.1016/j.exger.2013.01.009.
 56. Spingler, S. R., (2010) Caloric restriction: from soup to nuts, *Ageing Res. Rev.*, **9**, 324-353, doi: 10.1016/j.arr.2009.10.003.
 57. López-Lluch, G., and Navas, P. (2016) Calorie restriction as an intervention in ageing, *J. Physiol.*, **594**, 2043-2060, doi: 10.1113/JP270543.
 58. Ribarič, S. (2012) Diet and aging, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2012**, 741468, doi: 10.1155/2012/741468.
 59. Xu, S., Tao, H., Cao, W., Cao, Li, Lin, Y., et al. (2021) Ketogenic diets inhibit mitochondrial biogenesis and induce cardiac fibrosis, *Signal Transduct. Target. Ther.*, **6**, 54, doi: 10.1038/s41392-020-00411-4.

BIOENERGETICS OF THE FIBROSIS

Review

E. I. Yakupova^{1,2}, D. B. Zorov^{1,3*}, and E. Y. Plotnikov^{1,3*}

¹ *Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, 119991 Moscow, Russia; E-mail: zorov@belozersky.msu.ru; plotnikov@belozersky.msu.ru*

² *Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, 142290 Pushchino, Moscow Region, Russia*

³ *Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 117997 Moscow, Russia*

It is known that the development of fibrosis is associated with many diseases, being both a cause and effect of damage to organs and tissues. Replacement of functional tissue with a scar can lead to organ dysfunction, which is often a life-threatening condition. The development of effective approaches for the prevention or treatment of fibrosis requires an in-depth understanding of all aspects of its pathogenesis, from epithelial-mesenchymal transformation to fibroblast proliferation. Fibrosis can be induced by trauma, ischemic injury, inflammation, and many other conditions accompanied by repeated cycles of tissue damage and repair. Energetic metabolism is the basis of the functioning of all cells in the body and its impairment can be the target for the therapy of such pathological processes as ischemia/reperfusion, epilepsy, diabetes, cancer, and neurological disorders. The emergence of fibrosis is also associated with the features of the cell bioenergetics, and in our study, we tried to analyze what changes in the energetic metabolism are observed during fibrosis development and evaluate the possibility of affecting energetic metabolism as an anti-fibrotic approach.

Keywords: fibrosis, fibroblasts, energy metabolism, glycolysis, respiration, collagen

