

# Пептид на основе VDAC1: перспективы использования в лечении патологий печени и поджелудочной железы

**В.Н. Николенко**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>, [vn.nikolenko@yandex.ru](mailto:vn.nikolenko@yandex.ru)

**Н.А. Ризаева**<sup>1,2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4033-1202>, [rizaevan@yandex.ru](mailto:rizaevan@yandex.ru)

**А.А. Болотская**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5867-1152>, [NastasiaBolotskaia@mail.ru](mailto:NastasiaBolotskaia@mail.ru)

**К.В. Булыгин**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2017-3596>, [bulygin\\_k\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:bulygin_k_v@staff.sechenov.ru)

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

## Резюме

Болезни, связанные с поражением таких жизненно важных органов пищеварительной системы, как печень и поджелудочная железа, являются актуальной проблемой всемирного здравоохранения. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой эпидемию мирового масштаба, проблема сахарного диабета 2-го типа (СД2) с каждым годом становится острее, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является третьей по частоте причиной смерти от злокачественных новообразований во всем мире. Несмотря на прогресс в идентификации факторов риска, на данный момент не существует общепринятой стратегии полного излечения от названных патологий. Митохондрии, выполняя многочисленные функции, являются ключевыми органеллами клетки. VDAC1 – канал в наружной мембране митохондрий – участвует в регуляции энергетического гомеостаза клетки, клеточного стресса, концентрации ионов  $Ca^{2+}$  и играет важнейшую роль в митохондриально-опосредованном апоптозе, а также взаимодействует более чем с сотней белков. Многочисленные функции канала делают пептиды, содержащие последовательность VDAC1, привлекательными с точки зрения их использования для терапии. В данной статье рассматривается пептид на основе VDAC1 (R-Tf-D-LP4) как перспективный метод лечения метаболических нарушений, приводящий возможные механизмы, через которые пептид влияет на метаболизм жиров и углеводов. R-Tf-D-LP4 способен восстанавливать нормальную морфологию печени, уменьшая проявления жировой дистрофии гепатоцитов, явления воспаления и фиброза, замедлять рост ГЦК путем индукции апоптоза и приводить уровень глюкозы в крови близко к нормальному благодаря восстановлению нормальной морфологической структуры поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** митохондрии, VDAC1, R-Tf-D-LP4, неалкогольная жировая болезнь печени, гепатоцеллюлярная карцинома, сахарный диабет 2-го типа

**Для цитирования:** Николенко В.Н., Ризаева Н.А., Болотская А.А., Булыгин К.В. Пептид на основе VDAC1: перспективы использования в лечении патологий печени и поджелудочной железы. *Медицинский совет.* 2022;16(7):92–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-92-97>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## VDAC1-based peptide as potential treatment for pathologies of the liver and pancreas

**Vladimir N. Nikolenko**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>, [vn.nikolenko@yandex.ru](mailto:vn.nikolenko@yandex.ru)

**Negorya A. Rizaeva**<sup>1,2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4033-1202>, [rizaevan@yandex.ru](mailto:rizaevan@yandex.ru)

**Anastasia A. Bolotskaia**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5867-1152>, [NastasiaBolotskaia@mail.ru](mailto:NastasiaBolotskaia@mail.ru)

**Kirill V. Bulygin**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2017-3596>, [bulygin\\_k\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:bulygin_k_v@staff.sechenov.ru)

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

## Abstract

Diseases associated with damage to such vital organs of the digestive system as the liver and pancreas are an urgent problem of world health. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a worldwide epidemic; the problem of type 2 diabetes (T2D) mellitus becomes more acute every year; hepatocellular carcinoma (HCC) is the third leading cause of cancer death worldwide. In spite of progress in identifying risk factors, at the moment there is no generally accepted strategy for a complete cure for these pathologies. Mitochondria, with multiple functions, are key cell organelles. VDAC1, a channel in the outer membrane of mitochondria, is involved in the regulation of cell energy homeostasis, cellular stress,  $Ca^{2+}$  concentration, plays an important role in mitochondria-mediated apoptosis, and also interacts with more than 100 proteins. Numerous channel functions make peptides containing the VDAC1 sequence attractive for therapeutic use. In this article, we consider the VDAC1-based peptide (R-Tf-D-LP4) as a promising method for the treatment of metabolic disorders, and we present possible mechanisms by which

the peptide affects the metabolism of fats and carbohydrates. R-Tf-D-LP4 is able to restore normal liver morphology (reducing manifestations of fatty degeneration of hepatocytes, inflammation and fibrosis), is able to slow down the growth of hepatocellular carcinoma by inducing apoptosis and bring blood glucose levels close to normal due to restoration of the normal morphological structure of the pancreas.

**Keywords:** mitochondria, VDAC1, R-Tf-D-LP4, non-alcoholic fatty liver disease, hepatocellular carcinoma, type 2 diabetes mellitus

**For citation:** Nikolenko V.N., Rizaeva N.A., Bolotskaia A.A., Bulygin K.V. VDAC1-based peptide as potential treatment for pathologies of the liver and pancreas. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(7):92–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-92-97>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), являясь эпидемией мирового масштаба, может стать в скором времени основной формой хронического заболевания печени [1]. НАЖБП, включающая прогрессирующий неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), стеатоз, фиброз и цирроз, является наиболее распространенной причиной, приводящей к нарушениям функций печени [2], причем распространенность НАЖБП выше у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа (СД2), и связана с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями [3]. Наряду с НАЖБП гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) представляет собой основную форму первичного рака у взрослых и является третьей по частоте причиной смерти от рака во всем мире [2].

Многочисленные эксперименты показали, что митохондрии играют важную роль в патогенезе стеатогепатита, а также в патологиях поджелудочной железы [4, 5]. Исследования, связанные с изучением митохондриальных каналов, определяют совершенно новую терапию заболеваний с плохим прогнозом [6, 7]. В данной статье рассматриваются перспективы использования пептида R-Tf-D-LP4 на основе VDAC1 (voltage dependent anion channel 1 – потенциал-зависимый анионный канал 1) в терапии НАЖБП, ГЦК и СД2.

## СТРОЕНИЕ R-TF-D-LP4

Пептид R-Tf-D-LP4 содержит последовательность, полученную из VDAC1, – LP4. Последовательность слита с пептидом, способным взаимодействовать с рецептором трансферритина человека (hTfR).

VDAC1 – канал, расположенный в наружной митохондриальной мембране (НММ), – участвует в регуляции энергетического гомеостаза клетки, клеточного стресса [8], регуляции концентрации ионов  $Ca^{2+}$  [9, 10] и митохондриально-опосредованного апоптоза [8]. С учетом разнообразия ролей, которые VDAC1 играет в клеточном метаболизме и апоптозе, а также его взаимодействий более чем с сотней белков [11, 12], модуляция таких взаимодействий с помощью пептидов на основе VDAC1 представляет собой перспективный метод лечения метаболических нарушений.

hTfR2 в высокой степени экспрессируется в гепатоцитах [13], а также при некоторых видах злокачественных

опухолей [14]. Аминокислотные последовательности, полученные из VDAC1, находятся в D-конфигурации [12], что обеспечивает их более высокую биодоступность. Кроме того, они менее иммуногенны, чем соответствующие L-пептиды. Используется ретропоследовательность пептида, так как это позволяет сохранить схожесть боковых цепей с аналогичными в L-конфигурации [15].

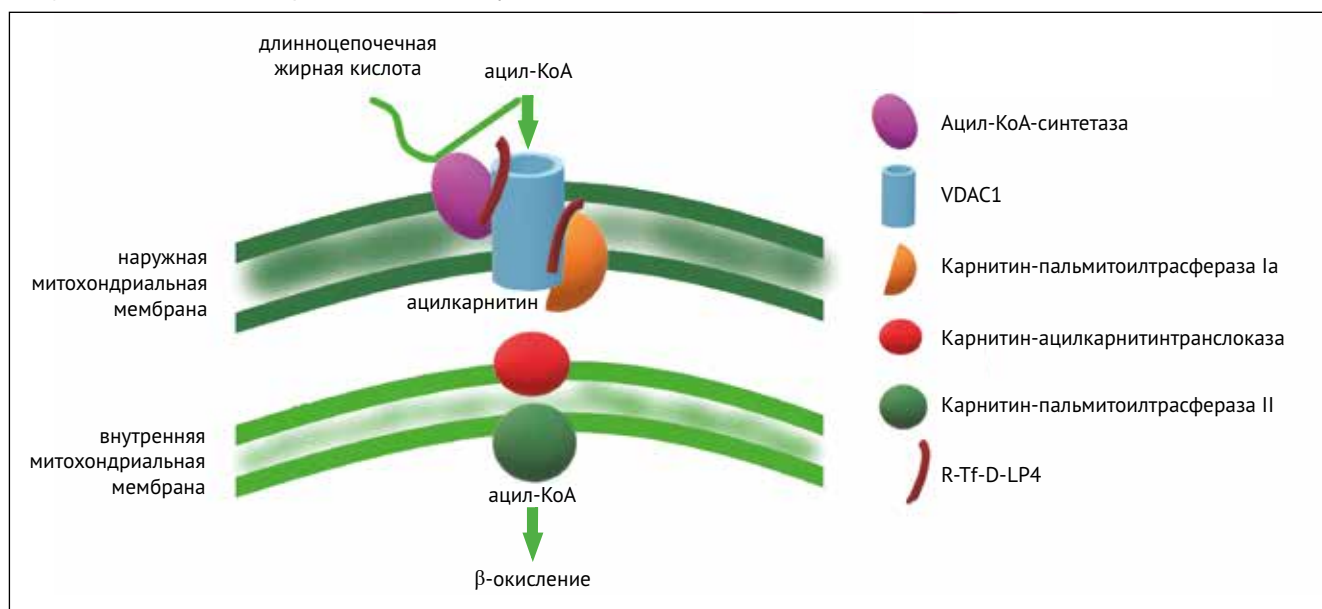
## VDAC1 КАК УЧАСТНИК $\beta$ -ОКИСЛЕНИЯ

VDAC1, являясь каналом в НММ, необходимым для транспорта холестерина внутрь митохондрий, является частью комплекса для транспорта длинноцепочечных жирных кислот через НММ [16, 17]. VDAC1 имеет якорный сайт для ацил-КоА-синтетазы (ACSL), связанной с НММ, и для карнитин-пальмитоилтрансферазы Ia (CPT1a), которая обращена в трансмембранное пространство. Комплекс ацил-КоА переносится через НММ посредством VDAC1, далее CPT1, заменяя молекулы КоА на карнитин, способствует образованию ацилкарнитина [16, 17]. Ацилкарнитин переносится через внутреннюю митохондриальную мембрану (ВММ) карнитин-ацилкарнитин транслоказой, превращается обратно в ацил-КоА под действием карнитин-пальмитоилтрансферазы II (CPT2), ассоциированной с ВММ и вступает в процесс  $\beta$ -окисления в матриксе митохондрий [18]. Считается, что R-Tf-D-LP4 взаимодействует с теми же ферментами, что и VDAC1 и тем самым увеличивает транслокацию длинноцепочечных жирных кислот внутрь митохондрий и способствует их вступлению в процесс  $\beta$ -окисления (*рис.*).

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ R-TF-D-LP4 В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

НАЖБП характеризуется избыточным накоплением жирных кислот и триглицеридов в цитоплазме, хроническим диффузным поражением печени, приводящим к фиброзу. Фиброзные прослойки в печени изменяют физиологическую архитектуру печеночной ткани, влияя на ее нормальную функцию [19]. Известно, что в патологических условиях звездчатые клетки, активируясь, начинают экспрессировать  $\alpha$ -SMA, вырабатывать коллаген и десмин, что при продолжительном воздействии повреждающего фактора приводит к циррозу.

● **Рисунок.** Схема, объясняющая механизм усиления  $\beta$ -окисления под действием пептида на основе VDAC1 R-Tf-D-LP4  
 ● **Figure.** Scheme explaining the mechanism of  $\beta$ -effect enhancement under the action of VDAC1-based peptide R-Tf-D-LP4



По данным S. Pittala et al. [20], пептид R-Tf-D-LP4 в значительной степени устраняет жировую дистрофию гепатоцитов, явления воспаления и фиброза печени на моделях НАСГ/НАЖБП. Как следствие, происходит восстановление нормальных показателей холестерина и триглицеридов в крови.

Рассмотрим основные механизмы, лежащие в основе этого действия.

Пептид вызывает снижение уровня  $\alpha$ -SMA (маркера фиброза) и уровня мРНК (матричная рибонуклеиновая кислота) ТФР- $\beta$  (трансформирующий фактор роста  $\beta$ ), участвующего в процессах фиброобразования – индуктора синтеза коллагена I и III [19]. Кроме того, пептид способен снижать уровни мРНК провоспалительных генов интерлейкина (ИЛ) 1b и ИЛ-6 и инфильтрацию макрофагами. Интересно, что пептид не только останавливает прогрессирование болезни, но и обращает ее вспять. Очевидно, что снижение повреждения печени приводит и к нормализации функциональных маркеров в крови, уровней холестерина и триглицеридов [20].

Пептид способен влиять как на углеводный, так и на жировой обмен, стимулируя катаболические пути: митохондриальный транспорт липидов и окисление жирных кислот, метаболизм углеводов и термогенез, при этом подавляя синтез липидов. Например, усиление катаболических процессов после обработки пептидом отражалось в повышенной экспрессии белков UCP1 и UCP2 [20], участвующих в термогенезе. Согласно одной из точек зрения, увеличение продукции разобщающих белков можно рассматривать как защиту от ожирения [21].

R-Tf-D-LP4 способен увеличивать экспрессию прикрепленного к НММ СРТ1а (роль которого уже рассматривалась), PPAR- $\gamma$  (рецептор, активируемый пролифератором пероксисом), участвующего в регуляции  $\beta$ -окисления жирных кислот и PPAR- $\alpha$  [20]. PPAR- $\alpha$  представляет собой ядерный рецептор, активируемый лигандом, кото-

рый модулирует транскрипцию определенных генов-мишеней, участвующих в окислении липидов, их транспорте, сборке липопротеинов и кетогенезе [22]. Уровни мРНК ACSL1 и ACSL5, присутствующих в НММ и катализирующих образование ацил-КоА из жирных кислот [23], также повышались в печени мышей, демонстрирующей модель НАЖБП, под действием пептида [20].

Уровни SIRT1 и SIRT6 – ключевых ферментов регуляции транскрипции [24] – увеличивались под действием R-Tf-D-LP4. Деацетилируя SREBP1C, PGC1a и FoxO-1, SIRT1 участвует в поддержании гомеостаза липидов и глюкозы, секреции инсулина и энергетического баланса. Рассмотрим подробнее данные механизмы.

Так, SIRT1-опосредованное деацетилирование SREBP1C подавляет его активность [24]. А SREBP1C, в свою очередь, является ключевым фактором транскрипции, который регулирует гены в путях синтеза липидов *de novo* и гликолиза и способствует возникновению стеатоза печени и инсулинорезистентности. Соответственно, активация передачи сигналов SIRT1 приводит к ингибированию биосинтеза жирных кислот, одновременно способствуя их  $\beta$ -окислению и активируя AMPK (АМФ-активируемая протеинкиназа) [25]. AMPK является центральным регулятором клеточного метаболизма, факторов транскрипции [26]. AMPK посредством фосфорилирования превращает ацетил-КоА-карбоксилазу в неактивную форму, таким образом, способствует  $\beta$ -окислению жирных кислот и снижению их синтеза [27].

PGC1 $\alpha$  косвенно участвует в метаболизме липидов, при этом избыточная экспрессия PGC1 $\alpha$  в печени приводит к усилению  $\beta$ -окисления жирных кислот и снижению накопления триацилглицерина [28].

Как видно из вышеизложенного, пептид повышает экспрессию генов, связанных с окислением жирных кислот. Обратное действие он оказывает на гены, кодирующие белки, участвующие в синтезе липидов.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕПТИДА В ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

В настоящее время терапевтические возможности в лечении ГЦК очень ограничены, печальна и выживаемость после постановки этого диагноза. Такое положение вещей требует немедленного внедрения новаторских терапевтических стратегий. Как уже отмечалось, митохондрии занимают центральное место в жизни и смерти клеток, играя решающую роль в выработке клеточной энергии и метаболизме, поддержании гомеостаза ионов кальция, пролиферации, дифференцировке и гибели клеток; при этом дисфункция митохондрий связана со многими заболеваниями, включая злокачественные опухоли [29, 30].

Опухолевые клетки используют различные стратегии для обхода апоптоза, включая подавление митохондриального апоптотического пути за счет сверхэкспрессии таких антиапоптотических белков, как Bcl-2 и гексокиназы (ГК-I, ГК-II), тем самым предотвращая высвобождение цитохрома С из митохондрий [31].

Роль VDAC1 в митохондриально-опосредованном апоптозе заключается в высвобождении апоптотических факторов в цитозоль и в регуляции апоптоза посредством взаимодействия с про- и антиапоптотическими белками. VDAC1 напрямую взаимодействует с Bcl-2 и Bcl<sub>XL</sub>, что приводит к защите клетки от апоптоза [32]. Также ГК-I и ГК-II взаимодействуют с VDAC1 и при сверхэкспрессии предотвращают апоптоз [32–35]. Такие белки высоко экспрессируются при многих злокачественных заболеваниях и придают устойчивость к химиотерапии [36, 37]. Таким образом, обретает смысл стратегия, основанная на минимизации механизмов самозащиты этих клеток. К таковой относится и конструирование пептидов на основе VDAC1, которые препятствуют активности белков выживания Bcl-2, Bcl<sub>XL</sub> и ГК. В частности, пептид R-Tf-D-LP4 обладает тройным механизмом действия: нарушением энергетического баланса, метаболизма, нарушением действия антиапоптотических белков и запуском апоптоза [38]. Согласно результатам, описанным S. Pittala et al. [39], в трех моделях ГЦК у мышей, а именно химически индуцированной с использованием диэтилнитрозамина, метаболически индуцированной с использованием диеты с высоким содержанием жиров и с использованием подкожных ксенотрансплантатов клеток Hep-G2 (клеточная линия ГЦК человека), пептид значительно уменьшал морфологические проявления патологии: значительно уменьшилось количество и размер опухолевых узлов.

Лечение рака печени R-Tf-D-LP4 опосредуется изменением метаболической активности опухолевых клеток, индукцией апоптоза, остановкой пролиферации клеток и снижением проявления воспалительной активности и процессов фиброобразования, т. е. изменением микроокружения опухоли.

S. Pittala et al. сообщают о повышении уровня цитоплазматического цитохрома С [39], что, по-видимому, приводит к запуску митохондриального пути апоптоза в клет-

ках опухоли. Так, активация каспазы-9 осуществляется посредством образования апоптосомы – мультимерного комплекса, состоящего из Араф-1, цитохрома С и кофактора. Апоптосома содержит 7 молекул Араф-1, которые имеют 7 доменов CARD в центральном диске. Домен WD40 служит регуляторным доменом Араф-1: он блокирует молекулу в автоингибируемой конформации. Араф-1 необходимы цитохром С и дАТФ (дезоксиаденозинтрифосфат) для олигомеризации и образования апоптосом [40].

Пептид на основе VDAC1 R-Tf-D-LP4 не только взаимодействует с ГК и отделяет фермент от своего сайта связывания на VDAC1, но также влияет на общую биоэнергетику клетки, снижая уровни клеточного АТФ. Также у мышей, получавших Tf-D-LP4, наблюдалось заметное снижение уровней гликолитических ферментов ГК-I, ГК-II, ЛДГ (лактатдегидрогеназы), ферментов цикла Кребса (цитратсинтаза) и ферментов окислительного фосфорилирования [39]. Это согласуется с исследованиями, предполагающими, что опухолевые клетки используют как гликолиз, так и окислительное фосфорилирование.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕПТИДА В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА


В настоящее время общепризнано, что НАЖБП связана с СД2. Часто НАЖБП и СД2 сосуществуют и действуют синергетически, приводя к неблагоприятным клиническим исходам, когда наличие НАЖБП приводит к развитию СД2 и способствует развитию диабетических осложнений [41]. Поэтому рассмотренные ранее механизмы, позволяющие печени приобретать нормальную морфологию, также лежат и в основе терапии СД2.

Удивителен эффект пептида по восстановлению нормального уровня глюкозы в крови у мышей, демонстрирующей модель СД2, который во многом можно объяснить кроме как устранением патологии печени увеличением количества островков Лангерганса, нормализацией их размера и выработки инсулина за счет того, что под действием R-Tf-D-LP4 количество β-клеток способно увеличиваться [42]. Имеется несколько точек, объясняющих источник этих клеток, однако одна из ведущих предполагает, что образование новых островков вызвано дифференцировкой клеток-предшественников или стволовых клеток в β-клетки [43]. Дифференцировка же клеток, по-видимому, связана со способностью пептида увеличивать экспрессию PDX1. Именно этот белок является ключевым регулятором экспрессии инсулина, он также важен для нормального развития поджелудочной железы, наиболее вероятно, путем регуляции созревания и дифференцировки общих клеток-предшественников поджелудочной железы [44, 45].

Как было отмечено, R-Tf-D-LP4 приводит к SIRT1-зависимому деацетилированию FoxO-1. Этот немаловажный механизм также лежит в основе положительного действия пептида на функцию поджелудочной железы. Так, деацетилированный FoxO-1 защищает β-клетки, ограничивая утилизацию митохондриями липидов и, соответственно, ограничивает окисления жирных кислот в β-клетках [46].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пептид R-Tf-D-LP4 способен полностью устранять жировую дистрофию гепатоцитов, воспалительные явления, фиброз, замедлять деление клеток ГЦК в трех различных моделях, восстанавливать секрецию инсулина поджелудочной железой путем увеличения количества островков с инсулин-продуцирующими  $\beta$ -клетками. Разработка и использо-

вание пептидов на основе VDAC1 являются перспективным направлением в терапии заболеваний, которые в настоящее время вылечить не представляется возможным. R-Tf-D-LP4 показал высокую эффективность (вплоть до полного устранения патологии) на моделях НАЖБП, ГЦК, СД2. 

Поступила / Received 21.10.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 15.11.2021  
Принята в печать / Accepted 17.11.2021

## Список литературы / References

1. Neuschwander-Tetri B.A. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2017;15(1):45. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0806-8>.
2. Law K., Brunt E.M. Nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2010;14(4):591–604. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2010.07.006>.
3. Lomonaco R., Sunny N.E., Bril F., Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: current issues and novel treatment approaches. *Drugs.* 2013;73(1):1–14. <https://doi.org/10.1007/s40265-012-0004-0>.
4. Zhang E., Mohammed Al-Amily I., Mohammed S., Luan C., Asplund O., Ahmed M. et al. Preserving Insulin Secretion in Diabetes by Inhibiting VDAC1 Overexpression and Surface Translocation in  $\beta$  Cells. *Cell Metab.* 2019;29(1):64–77.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.09.008>.
5. Pessayre D. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(1 Suppl.):S20–27. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04640.x>.
6. Wallace D.C. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet.* 2005;39:359–407. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.39.110304.095751>.
7. Reina S., De Pinto V. Anti-Cancer Compounds Targeted to VDAC: Potential and Perspectives. *Curr Med Chem.* 2017;24(40):4447–4469. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170530073238>.
8. Shoshan-Barmatz V., Krelin Y., Chen Q. VDAC1 as a Player in Mitochondria-Mediated Apoptosis and Target for Modulating Apoptosis. *Curr Med Chem.* 2017;24(40):4435–4446. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170616105200>.
9. Fang D., Maldonado E.N. VDAC Regulation: A Mitochondrial Target to Stop Cell Proliferation. *Adv Cancer Res.* 2018;138:41–69. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2018.02.002>.
10. Karachitos A., Jordan J., Kmita H. VDAC-Targeted Drugs Affecting Cytoprotection and Mitochondrial Physiology in Cerebrovascular and Cardiovascular Diseases. *Curr Med Chem.* 2017;24(40):4419–4434. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170530073238>.
11. Shoshan-Barmatz V., Ben-Hail D., Admoni L., Krelin Y., Tripathi S.S. The mitochondrial voltage-dependent anion channel 1 in tumor cells. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1848(10 Pt B):2547–2575. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2014.10.040>.
12. Prezma T., Shteinfein A., Admoni L., Raviv Z., Sela I., Levi I., Shoshan-Barmatz V. VDAC1-based peptides: novel pro-apoptotic agents and potential therapeutics for B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cell Death Dis.* 2013;4(9):e809. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.316>.
13. Anderson E.R., Shah Y.M. Iron homeostasis in the liver. *Compr Physiol.* 2013;3(1):315–330. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120016>.
14. Daniels T.R., Bernabeu E., Rodríguez J.A., Patel S., Kozman M., Chiappetta D.A. et al. The transferrin receptor and the targeted delivery of therapeutic agents against cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1820(3):291–317. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.07.016>.
15. Shteinfein-Kuzmine A., Amsalem Z., Arif T., Zooravlov A., Shoshan-Barmatz V. Selective induction of cancer cell death by VDAC1-based peptides and their potential use in cancer therapy. *Mol Oncol.* 2018;12(7):1077–1103. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12313>.
16. Lee K., Kerner J., Hoppel C.L. Mitochondrial carnitine palmitoyltransferase 1a (CPT1a) is part of an outer membrane fatty acid transfer complex. *J Biol Chem.* 2011;286(29):25655–25662. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.228692>.
17. Tonazzi A., Giangregorio N., Console L., Indiveri C. Mitochondrial carnitine/acylcarnitine translocase: insights in structure/ function relationships. Basis for drug therapy and side effects prediction. *Mini Rev Med Chem.* 2015;15(5):396–405. <https://doi.org/10.2174/1389557515051408142032>.
18. Martel C., Allouche M., Espositi D.D., Fanelli E., Boursier C., Henry C. et al. Glycogen synthase kinase 3-mediated voltage-dependent anion channel phosphorylation controls outer mitochondrial membrane permeability during lipid accumulation. *Hepatology.* 2013;57(1):93–102. <https://doi.org/10.1002/hep.25967>.
19. Friedman S.L. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(8):425–436. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.97>.
20. Pittala S., Krelin Y., Kuperman Y., Shoshan-Barmatz V. A Mitochondrial VDAC1-Based Peptide Greatly Suppresses Steatosis and NASH-Associated Pathologies in a Mouse Model. *Mol Ther.* 2019;27(10):1848–1862. <https://doi.org/10.1016/j.yjth.2019.06.017>.
21. Feldmann H.M., Golozoubova V., Cannon B., Nedergaard J. UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. *Cell Metab.* 2009;9(2):203–209. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.12.014>.
22. Brocker C.N., Patel D.P., Velenosi T.J., Kim D., Yan T., Yue J. et al. Extrahepatic PPAR $\alpha$  modulates fatty acid oxidation and attenuates fasting-induced hepatosteatosis in mice. *J Lipid Res.* 2018;59(11):2140–2152. <https://doi.org/10.1194/jlr.M088419>.
23. Pittala S., Krelin Y., Kuperman Y., Shoshan-Barmatz V. A Mitochondrial VDAC1-Based Peptide Greatly Suppresses Steatosis and NASH-Associated Pathologies in a Mouse Model. *Mol Ther.* 2019;27(10):1848–1862. <https://doi.org/10.1016/j.yjth.2019.06.017>.
24. Ponugoti B., Kim D.H., Xiao Z., Smith Z., Miao J., Zang M. et al. SIRT1 deacetylates and inhibits SREBP-1C activity in regulation of hepatic lipid metabolism. *J Biol Chem.* 2010;285(44):33959–33970. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.122978>.
25. Hou X., Xu S., Maitland-Toolan K.A., Sato K., Jiang B., Ido Y. et al. SIRT1 regulates hepatocyte lipid metabolism through activating AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem.* 2008;283(29):20015–20026. <https://doi.org/10.1074/jbc.M802187200>.
26. Sanli T., Steinberg G.R., Singh G., Tsakiridis T. AMP-activated protein kinase (AMPK) beyond metabolism: a novel genomic stress sensor participating in the DNA damage response pathway. *Cancer Biol Ther.* 2014;15(2):156–169. <https://doi.org/10.4161/cbt.26726>.
27. Fullerton M.D., Galic S., Marcinko K., Sikkema S., Pulnikunnil T., Chen Z.P. et al. Single phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin. *Nat Med.* 2013;19(12):1649–1654. <https://doi.org/10.1038/nm.3372>.
28. Morris E.M., Meers G.M., Booth F.W., Fritsche K.L., Hardin C.D., Thyfault J.P., Ibdah J.A. PGC-1 $\alpha$  overexpression results in increased hepatic fatty acid oxidation with reduced triacylglycerol accumulation and secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(8):G979–992. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00169.2012>.
29. Grasso D., Zampieri L.X., Capelôa T., Van de Velde J.A., Sonveaux P. Mitochondria in cancer. *Cell Stress.* 2020;4(6):114–146. <https://doi.org/10.15698/cst2020.06.221>.
30. Zong W.X., Rabinowitz J.D., White E. Mitochondria and Cancer. *Mol Cell.* 2016;61(5):667–676. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.02.011>.
31. Shoshan-Barmatz V., Mizrahi D. VDAC1: from structure to cancer therapy. *Front Oncol.* 2012;2:164. <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00164>.
32. Arbel N., Shoshan-Barmatz V. Voltage-dependent anion channel 1-based peptides interact with Bcl-2 to prevent antiapoptotic activity. *J Biol Chem.* 2010;285(9):6053–6062. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.082990>.
33. Arzoine L., Zilberberg N., Ben-Romano R., Shoshan-Barmatz V. Voltage-dependent anion channel 1-based peptides interact with hexokinase to prevent its anti-apoptotic activity. *J Biol Chem.* 2009;284(6):3946–3955. <https://doi.org/10.1074/jbc.M803614200>.
34. Abu-Hamad S., Zaid H., Israelson A., Nahon E., Shoshan-Barmatz V. Hexokinase-I protection against apoptotic cell death is mediated via interaction with the voltage-dependent anion channel-1: mapping the site of binding. *J Biol Chem.* 2008;283(19):13482–13490. <https://doi.org/10.1074/jbc.M708216200>.
35. Zaid H., Abu-Hamad S., Israelson A., Nathan I., Shoshan-Barmatz V. The voltage-dependent anion channel-1 modulates apoptotic cell death. *Cell Death Differ.* 2005;12(7):751–760. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401599>.
36. Lincet H., Icard P. How do glycolytic enzymes favour cancer cell proliferation by nonmetabolic functions? *Oncogene.* 2015;34(29):3751–3759. <https://doi.org/10.1038/ncr.2014.320>.
37. Kontos C.K., Christodoulou M.I., Scorilas A. Apoptosis-related BCL2-family members: Key players in chemotherapy. *Anticancer Agents Med Chem.* 2014;14(3):353–374. <https://doi.org/10.2174/18715206113139990091>.

38. Shteinfein-Kuzmine A., Arif T., Krelin Y., Tripathi S.S., Paul A., Shoshan-Barmatz V. Mitochondrial VDAC1-based peptides: Attacking oncogenic properties in glioblastoma. *Oncotarget*. 2017;8(19):31329–31346. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15455>.
39. Pittala S., Krelin Y., Shoshan-Barmatz V. Targeting Liver Cancer and Associated Pathologies in Mice with a Mitochondrial VDAC1-Based Peptide. *Neoplasia*. 2018;20(6):594–609. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2018.02.012>.
40. Shakeri R., Kheirollahi A., Davoodi J. Apaf-1: Regulation and function in cell death. *Biochimie*. 2017;135:111–125. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.02.001>.
41. Adams L.A., Waters O.R., Knuiman M.W., Elliott R.R., Olynyk J.K. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(4):861–867. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.67>.
42. Pittala S., Levy I., De S., Kumar Pandey S., Melnikov N., Hyman T., Shoshan-Barmatz V. The VDAC1-based R-Tf-D-LP4 Peptide as a Potential Treatment for Diabetes Mellitus. *Cells*. 2020;9(2):481. <https://doi.org/10.3390/cells9020481>.
43. Romer A.I., Sussel L. Pancreatic islet cell development and regeneration. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(4):255–264. <https://doi.org/10.1097/MED.000000000000174>.
44. Kim S.K., Hebrok M. Intercellular signals regulating pancreas development and function. *Genes Dev*. 2001;15(2):111–127. <https://doi.org/10.1101/gad.859401>.
45. Jonsson J., Carlsson L., Edlund T., Edlund H. Insulin-promoter-factor 1 is required for pancreas development in mice. *Nature*. 1994;371(6498):606–609. <https://doi.org/10.1038/371606a0>.
46. Kim-Muller J.Y., Kim Y.J., Fan J., Zhao S., Banks A.S., Prentki M., Accili D. FoxO1 Deacetylation Decreases Fatty Acid Oxidation in  $\beta$ -Cells and Sustains Insulin Secretion in Diabetes. *J Biol Chem*. 2016;291(19):10162–10172. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.705608>.

### Информация об авторах:

**Николенко Владимир Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; [vn.nikolenko@yandex.ru](mailto:vn.nikolenko@yandex.ru)

**Ризаева Негория Алигаевна**, к.м.н., доцент кафедры анатомии человека, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; доцент кафедры нормальной и топографической анатомии, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; [rizaevan@yandex.ru](mailto:rizaevan@yandex.ru)

**Болотская Анастасия Александровна**, международная школа «Медицина Будущего», Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [NastasiaBolotskaia@mail.ru](mailto:NastasiaBolotskaia@mail.ru)

**Бульгин Кирилл Владимирович**, к.м.н., доцент кафедры анатомии человека, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; доцент кафедры нормальной и топографической анатомии, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; [bulygin\\_k\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:bulygin_k_v@staff.sechenov.ru)

### Information about the authors:

**Vladimir N. Nikolenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of the Department of Normal and Topographic Anatomy, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; [vn.nikolenko@mail.ru](mailto:vn.nikolenko@mail.ru)

**Negorya A. Rizaeva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Human Anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Associate Professor of the Department of Normal and Topographic Anatomy, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; [rizaevan@yandex.ru](mailto:rizaevan@yandex.ru)

**Anastasia A. Bolotskaia**, International School "Medicine of the Future", Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [NastasiaBolotskaia@mail.ru](mailto:NastasiaBolotskaia@mail.ru)

**Kirill V. Bulygin**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Human Anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Associate Professor of the Department of Normal and Topographic Anatomy, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; [bulygin\\_k\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:bulygin_k_v@staff.sechenov.ru)