

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

doi : 10.52485/19986173_2025_3_85

УДК 577.121.4:[612+616]

Тепляшина Е.А.

РОЛЬ СУКЦИНАТА В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА:**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ***ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет**имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, 660022, Россия,**г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1***Резюме.**

Центральным звеном энергетического метаболизма клетки выступают субстраты и ферменты цикла Кребса, а также электрон-транспортной цепи митохондрий. Метаболиты цикла Кребса присутствуют также в кровотоке и выполняют важные функции, находясь за пределами цикла. Цель настоящего обзора заключается в установлении новых представлений о механизмах действия сукцината при стрессовых ситуациях с учетом механизма субстратного фосфорилирования.

Для изучения научных достижений в области энергетического метаболизма использовались такие методы как системно-структурный и сравнительный. Использование обозначенных методов позволило представить авторскую схему, отображающую общие закономерности метаболических изменений сукцината при гипоксии, воспалении и опухолевом росте.

На основе имеющихся литературных данных представлены молекулярные механизмы действия сукцината, ассоциированные с развитием патологических состояний. Рассмотрены особенности действия фермента сукцинатдегидрогеназы. Установлено, что энергозависимые процессы доминируют в поддержании функциональных систем организма. Выявлены потенциальные молекулярные маркеры, отражающие реальную ценность в отслеживании динамики патологического процесса.

Сформулирован вывод о необходимости дальнейшего изучения роли сукцината в энергетическом гомеостазе клетки как для фундаментальной науки, так и для клинической медицины.

Ключевые слова: сукцинат, сукцинатдегидрогеназа, энергетический обмен, гипоксия, воспаление, опухолевый рост

Teplyashina E.A.

THE ROLE OF SUCCINATE IN METABOLISM REGULATION:**PHYSIOLOGICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS***Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka St.,**Krasnoyarsk, Russia, 660022***Abstract.**

The central link in the cell's energy metabolism are the substrates and enzymes of the Krebs cycle, as well as the electron transport chain of the mitochondria. Metabolites of the Krebs cycle are also present in the bloodstream and perform important functions outside the cycle. The aim of this review is to establish new concepts on the mechanisms of action of succinate in stress situations, taking into account the mechanism of substrate phosphorylation.

To study scientific achievements in the field of energy metabolism, such methods as system-structural and comparative were used. The use of the designated methods allowed us to present the author's scheme, displaying the general patterns of metabolic changes in succinate during hypoxia, inflammation and tumor growth.

Molecular mechanisms of succinate action associated with the development of pathological conditions have

been identified. The features of the action of the enzyme succinate dehydrogenase are considered. It has been established that energy-dependent processes dominate in maintaining the main functional systems of the body. Potential molecular markers that reflect real value in monitoring the dynamics of the pathological process have been identified.

A conclusion is formulated about the need for further study of the role of succinate in cellular energy homeostasis for both fundamental science and clinical medicine.

Keywords: *succinate, succinate dehydrogenase, energy metabolism, hypoxia, inflammation, tumor growth*

Введение.

Современный уровень развития фундаментальной науки предполагает необходимость обращения к истории основных химических и биохимических открытий, а также концептуальных достижений медицинской науки. Причем рассмотрение таких открытий допустимо осуществлять в тесном пересечении как химических, так и биологических исследований.

Научный интерес вызывают взаимопревращения молекул под действием катализируемых ферментов в биохимических реакциях цикла Кребса. Изучения роли сукцината как интермедиата цикла Кребса является важной областью исследований со стороны фундаментальной и клинической медицины.

Впервые сукцинат был выделен и идентифицирован немецким химиком G. Agricola в 1546 г. из янтаря методом сухой перегонки. Позже, в 1920 г. было установлено, что сукцинат (янтарная кислота при физиологическом pH крови) синтезируется в процессе окисления углеводов. Следующие научные открытия провел биохимик А. Szent-Gyorgyi. Они были связаны с изучением механизма окисления углеводов. В этом процессе сукцинат выполнял роль переносчика водорода при аэробном дыхании, а в 1937 г. немецким биохимиком Н.А. Krebs был открыт цикл лимонной кислоты, или цикл трикарбоновых кислот – один из фундаментальных процессов метаболизма [1]. Понимание ключевых механизмов обмена веществ является актуальным направлением в молекулярной биологии и выступает основой для решения многих медицинских вопросов.

Достаточно долгое время сукцинат рассматривали исключительно как промежуточный продукт цикла Кребса. Однако, согласно современным научным данным, синтез сукцината может проходить параметаболическим путем, то есть без участия ферментов [2]. Это можно наблюдать, например, в процессе окислительного стресса. При этом активность ферментов цикла Кребса значительно снижена, а такой метаболит как α -кетоглутарат синтезируется посредством реакции трансаминирования. Накопление этого метаболита в сочетании с полной инактивацией ключевого фермента α -кетоглутаратдегидрогеназы способствует неферментативному декарбоксилированию α -кетоглутарата, в результате которого образуется сукцинат [3].

При этом важно отметить, что в 1970 г. Г. Кребс высказал предположение о том, что некоторые интермедиаты цикла Кребса (сукцинат и фумарат) могут накапливаться в межклеточном пространстве в патологических условиях, например в условиях ишемического поражения. Исследования, проведенные с использованием изотопной ^{13}C -меткой, показали, что в условиях дефицита кислорода сукцинат, не являясь НАД-зависимым субстратом, свободно окисляется в дыхательной цепи. Также, при наличии пула фумарата в клетке возможен дополнительный биохимический путь «малат-фумарат-сукцинат», посредством которого поддерживается окислительное фосфорилирование в условиях полного отсутствия кислорода [4]. Таким образом, даже при недостаточном кровоснабжении, концентрация сукцината может поддерживаться или возрастать за счет альтернативных биохимических путей.

Транспорт сукцината из митохондриального матрикса в цитозоль осуществляется при помощи интегрального мембранного белка, который кодируется геном SLC25A10. Этот белок транспортирует малонат, малат и сукцинат через внутреннюю митохондриальную мембрану в обмен на фосфат, сульфат и тиосульфат посредством механизма антипорта. Этот механизм поставляет субстраты для таких биохимических процессов, как – цикл Кребса, глюконеогенез, орнитинный цикл, синтез жирных кислот. На следующем этапе при помощи белков поринов сукцинат проходит через мембрану митохондрий. Затем сукцинат выводится из цитозоля в кровоток [5]. Учитывая важную роль

сукцината и существования в этом контексте важного метаболического взаимодействия между субстрата цикла Кребса интересным для понимания является то, как сукцинат влияет на физиологические функции и на развитие патологических состояний.

Особенности строения сукцинатного рецептора GPR91.

В современной литературе всё чаще освещаются достаточно редкие функции, характерные для сукцината, выходящие за рамки его традиционной роли в метаболизме. Это связано с тем, что сукцинат является специфическим лигандом для рецептора, сопряженного с G-белком – GPR91 (SUCNR1). В структуре сукцинатного рецептора преобладают такие аминокислоты, как аргинин и гистидин. Связывание сукцината с GPR91 приводит к проявлению гормоноподобного действия данного метаболита в различных органах и тканях. Впервые GPR91 был идентифицирован в почках (клетки юкстагломерулярного аппарата), позже экспрессия этого рецептора была выявлена в печени, селезенке и кишечнике. Экспрессия сукцинатного рецептора характерна также для лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и дендритных клеток. Установлено, что GPR91 может запускать разнообразные внутриклеточные сигнальные пути, скорость которых во многом определяется концентрацией сукцината [6]. Таким образом может регулироваться иммунитет и тканевый гомеостаз.

В дополнение можно отметить, что физиологические функции сукцинатного рецептора обеспечивают устранение энергетического дефицита, вызванного кислородной недостаточностью.

В головном мозге SUCNR1 представлен двумя формами – Gαq- и Gαi-сопряженный рецептор. Активация Gαi-сопряженного рецептора осуществляется посредством ингибирования аденилатциклазного сигнального пути и запуска сигнальных каскадов протеиназ ERK1/2. Путь активации во многом зависит от концентрации сукцината. Указанные ферменты контролируют многие клеточные процессы, а именно – пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток, а также выработку факторов роста [7]. Эти научные данные позволят разработать новые перспективы для решения медико-биологических задач, направленных на расшифровку патогенеза заболеваний, связанных с воспалительным процессом.

Согласно исследованию, проведенному Krzak et al. в 2021 г. установлено, что сукцинатный рецептор может использоваться как маркёр патологических состояний, связанных с ишемией, гипоксией или воспалением [8]. Так, при возникновении гипоксии или ишемии выработка янтарной кислоты увеличивается, что позволяет рассматривать сукцинат как маркёр экстремального состояния. В этом случае посредством активации сукцинатного рецептора SUCNR1 запускаются адаптивные механизмы, действие которых направлено на восстановление энергетического и кислородного дефицита, ангиогенеза, пролиферации клеток, артериального давления [9]. При этом стимулируется выработка эндотелиального фактора роста (VEGF). Экспрессия этого фактора роста опосредуется выделением арахидоновой кислоты в клетке, с последующим высвобождением простагландина E2 под влиянием циклооксигеназы-2. В результате наблюдается активация рецепторов простагландина EP4. В целом эффект реваскуляризации клеток головного мозга направлен на снижение последствий после гипоксии или ишемии [10].

Таким образом, перечисленные клеточные процессы требуют значительного количества энергии. Следовательно, это указывает на прямую взаимосвязь между функциональной активностью сукцината и соответствующими метаболическими преобразованиями.

Молекулярно-биологическая характеристика сукцинатдегидрогеназы (СДГ).

Всё большее количество экспериментальных и клинических данных доказывают тесную взаимосвязь между энергетическими и обменными процессами [11, 12]. При этом митохондриальные ферменты имеют особое значение. Особого внимания заслуживает СДГ – ключевой фермент в регуляции аэробного дыхания, а также супрессор опухолевого процесса [13]. По классификации этот фермент относится к классу оксидоредуктаз. Механизмы регуляции этого фермента позволяют переключать клетку с одного метаболического пути на другой. Это связано с тем, что СДГ, с одной стороны, участвует в цикле Кребса и обеспечивает прямой перенос водорода с субстрата на

флавопротеин, не проявляя при этом НАД-активность, а с другой стороны – этот фермент участвует в передаче восстановленных эквивалентов дыхательной цепи на уровне убихинона [14]. Таким образом, можно сказать о том, что изучение активности этого фермента имеет решающее значение для поддержания биологической системы в функционально-активном состоянии.

СДГ является мембраносвязанным ферментом и имеет достаточно сложную структуру, включающую несколько субъединиц СДГ-А, СДГ-В, СДГ-С, СДГ-Д [15]. Также установлено, что такие митохондриальные белки, как СДГ-AF1 и СДГ-AF2, необходимы для сборки четвертичной глобулы фермента. Примечательно, что субъединицы СДГ-С и СДГ-Д обладают гидрофобными свойствами, благодаря которым фермент фиксируется на внутренней митохондриальной мембране и приобретает стабильность, а субъединицы СДГ-А и СДГ-В расположены во внеклеточном матриксе и гидрофильны по своей природе. В формировании каталитического центра фермента участвуют субъединицы А и В. СДГ-А содержит флавин-адениндинуклеотидный домен (FAD) и формирует сайт для взаимодействия фермента с субстратом. СДГ-В содержит три железо-серных кластера, которые обеспечивают транспорт двух электронов на убихинон в дыхательной цепи, расположенной в матриксе митохондрий. Субъединица В выполняет также связующую роль между остальными субъединицами ферментативного комплекса [16]. Следовательно, можно предположить, что железо-серные центры субъединицы В интересны с точки зрения перспективных разработок вакцин-кандидатов, направленных на индукцию клеточного иммунитета.

Регуляция каталитической активности СДГ играет важную роль в накоплении сукцината. Было доказано, что мутации в гене-фермента СДГ приводят к снижению активности этого фермента и к накоплению продукта реакции – сукцината [17]. Следовательно, это может косвенно влиять на увеличение синтеза активных форм кислорода в митохондриях. Примечательно и то, что аномальная экспрессия СДГ, вызванная дефектом субъединицы В (СДГ-В), свидетельствует о развитии нейроэндокринных опухолей и выступает важным прогностическим фактором. Таким образом, полифункциональные свойства, местоположение, функции и структура СДГ позволяют рассматривать этот фермент в качестве молекулы-мишени для выявления различных заболеваний.

Значение процесса сукцинирования белков в регуляции метаболизма.

Для регуляции многих метаболических процессов важное значение имеет процесс сукцинирования. Недавние исследования показали, что именно эта разновидность пост-трансляционной модификации белков способствует модуляции метаболизма путем воздействия на центральные биохимические процессы, такие, например, как цикл Кребса. При этом оказывается влияние на экспрессию генов или изменение активности ключевых ферментов [18].

Установлено, что сукцинат может играть двоякую роль и рассматривается как метаболическая и неметаболическая молекула в зависимости от его распределения. В митохондриях сукцинат участвует как в анаболических, так и в катаболических реакциях. В цитозоле повышенный уровень цитозольного сукцината может ускорять пост-трансляционную модификацию белков за счет сукцинирования [19].

Сукцинирование представляет собой одну из наиболее значимых разновидностей пост-трансляционной модификации белков. Сукцинирование имеет решающее значение в активации метаболических ферментов, эпигенетической регуляции злокачественного перерождения клеток, инвазивности и опухолевом росте клеток [20, 21]. Так, сукцинат усиливает сукцинирование белка Cdc42 с последующим подавлением его ГТФазной активности. Это приводит к угнетению пролиферации нервных стволовых клеток и негативно сказывается на восстановлении нейронов после ишемически-реперфузионного повреждения [22].

В реакциях этого типа сукцинил-КоА соединяется с белком посредством амидной связи. В связи с этим в белках может выявляться значительное количество сукцината. Процесс сукцинирования может протекать как в присутствии ферментов, так и самостоятельно. Во многих исследованиях отмечается, что сукцинил-КоА обладает достаточно высокой химической активностью. Процесс десукцинирования локализован в ядре и играет ключевую роль для процесса репарации ДНК [23].

Установлено, что регуляцию процессов сукцинилирования и десукцинилирования осуществляют белки сиртуины (sirtuins), известные как регуляторы многих физиологических функций. Сиртуины проявляют ферментативную активность – деацетилазную, деацилазную и АДФ-рибозилтрансферазную. Такая многофакторная регуляторная система сиртуинов охватывает клеточный метаболизм и функциональную активность митохондрий [24].

Процесс десукцинилирования катализируется высоконсервативным ядерным белком SIRT7, который также участвует в компактизации хроматина и поддержании стабильности генома [25]. Известны ещё ряд представителей этого класса белков, играющих важное значение для протекания биохимических процессов [26]. Так, ядерный белок SIRT1 подавляет гликолиз [27], а цитозольный белок SIRT3 активирует протеиновый комплекс – pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) инфламмасому [28].

Для регуляции физиологических функций крайне важно поддержание баланса между процессами сукцинилирования и десукцинилирования. Существует мнение о том, что нарушение равновесия между этими процессами может приводить к различным заболеваниям, включая воспалительные. Изучена роль цитозольного белка SIRT5 в инициации и развитии опухолей [29]. Преобладание сукцинилирования над десукцинилированием может изменять активность белка SIRT5 и косвенно влиять на рост опухолевых клеток [30].

Установлено, что скорость реакции сукцинилирования лизина значительно повышается во время опухолевого процесса, вероятно это связано с тем, что именно этот метаболический процесс регулирует энергетический метаболизм опухолевых клеток. Известно, что мутации в гене ключевого фермента ЦТК – изоцитратдегидрогеназы блокируют сукцинатдегидрогеназную реакцию и приводят к повышению уровня сукцинил-КоА, опосредуя метаболизм опухолевых клеток [31]. Интересно, что при гипоксии наблюдается преобладание сукцинилирования над десукцинилированием. Таким образом, регуляция данных процессов важна для понимания патобиохимических закономерностей заболеваний, связанных с гипоксией, воспалением или злокачественным ростом.

Роль сукцината в развитии патологических состояний.

Сложная динамика развития гипоксического поражения органов и тканей показывает вовлеченность в него множества функциональных и метаболических систем. Эти системы контролируют развитие патологического процесса и участие в нём сукцината на разных уровнях – организменном, клеточном и молекулярном [32]. При гипоксии наблюдается недостаточное поступление кислорода к тканям организма и/или нарушение утилизации его клетками. При этом нарушаются процессы биологического окисления и энергетического обмена и снижается активность митохондриальных ферментов, в том числе ферментов цикла Кребса [33]. В результате возникает дефицит энергии, преобладание катаболических реакций, снижение пула гликогена, усиление реакций протеолиза. Это приводит к метаболическому перепрограммированию клеток [34]. Данное наблюдение объясняет возникновение гипоксических очагов воспаления, а накопление сукцината усиливает воспалительную реакцию и иммунный ответ.

Считается, что накопление сукцината может возникать в результате мутаций гена СДГ и снижения его активности. Этот фермент способен стабилизировать структуру белка HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α) в активированных макрофагах, особенно это выражено при ингибировании активности фермента пролилгидроксилазы. Белок HIF-1 α является субъединицей гетеродимерного транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1. При этом стабильность этого фактора зависит от клеточного кислорода. В результате наблюдается индукция синтеза провоспалительного цитокина – интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β) за счет HIF-1-зависимого сигнального пути [35]. Усиление продукции цитокинов наблюдается за счет синергического взаимодействия с лигандами и фактором некроза опухоли- α (ФНО- α).

В основе многих патологических состояний, связанных с нарушением кровоснабжения паренхиматозного органа, с последующей реперфузией (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, повреждение почек) лежит образование активных форм кислорода митохондриями [36]. Это приводит к запуску каскада ферментативных реакций, накоплению сукцината и возникновению необратимых

эндотелиальных повреждений клеток. При ишемии гипоксические условия вызывают снижение митохондриального дыхания и накопление сукцината. Последующая реперфузия способствует окислению сукцината ферментом СДГ. Затем нарушается транспорт электронов в митохондриях и образуются активные формы кислорода. Таким образом развивается окислительное повреждение клеток и тканей. В целом это демонстрирует важность изучения взаимосвязи патологических состояний с развивающимися метаболическими нарушениями. Ведь именно на этом уровне закладываются регуляторные воздействия и формируются ответные реакции организма.

Интересная гипотеза была описана в исследованиях J. Eniafe и S. Jiang (2021 г.) в отношении расшифровки механизмов канцерогенеза у пациентов с феохромоцитомой и параганглиомой. Суть механизма сводилась к наличию мутаций в генах субъединиц фермента СДГ-В, СВГ-С, СДГ-Д. Параллельно у пациентов были выявлены нейроэндокринные и ненейроэндокринные новообразования различных локализаций [37]. Таким образом, подтверждается функция СДГ как супрессора опухолей, а также обосновывается онкогенная роль сукцината в качестве метаболита прогрессирования рака.

В условиях гипоксии накопление сукцината в макрофагах M1 ассоциировано с активацией Toll-подобного пути и соответствующего рецептора TLR4. При активации липополисахаридов (ЛПС) запускается TLR4 сигнальный путь, который нарушает работу цикла Кребса и стабилизирует фактор HIF-1 α . В результате наблюдается метаболическое перепрограммирование, способствующее накоплению сукцината [37]. В этом случае стоит отметить о два пути накопления сукцината. Первый путь ассоциирован с метаболизмом глутамина («ГАМК-шунт»), активация которого происходит за счет повышенного уровня ГАМК и её транспортеров. Второй путь связан с ингибированием фермента СДГ под влиянием различных факторов, например гипоксии или сниженного уровня НАД⁺, вызванного избыточным количеством ЛПС.

Ряд исследований указывает на вклад сукцината в стимулирование дендритных клеток. При этом сукцинат действует как хемокин, способствуя миграции дендритных клеток в лимфатические узлы. Также сукцинат способен стабилизировать HIF-1 α через сукцинатный рецептор в различных опухолях и активированных макрофагах [38]. Кроме того, были выявлены мутации в гене СДГ в различных типах рака. Косвенно это может указывать на возможные механизмы, приводящие к избыточному накоплению сукцината. Следовательно, этот метаболит может обладать опухолеобразованием и даже индуцировать пост-трансляционные модификации белков посредством сукцинилирования.

Подводя итог вышеизложенному, можно отметить, что участие сукцината в физиологических и патофизиологических процессах весьма разнообразно и возможно благодаря субстратному и рецепторному механизмам. При этом роль сукцината в энергетическом обмене клетки обусловлена не только участием в ферментативных реакциях цикла Кребса, но и обеспечением внутриклеточной передачи сигнала. Детальное изучение ключевых механизмов энергетического метаболизма важно для понимания биохимических процессов в норме, расшифровки патофизиологических механизмов, а также идентификации молекулярных молекул-маркеров метаболизма. На схеме 1 представлены ключевые патобиохимические взаимодействия сукцината и фермента СДГ, возникающие на фоне развития гипоксии, воспалительного процесса и злокачественного роста.

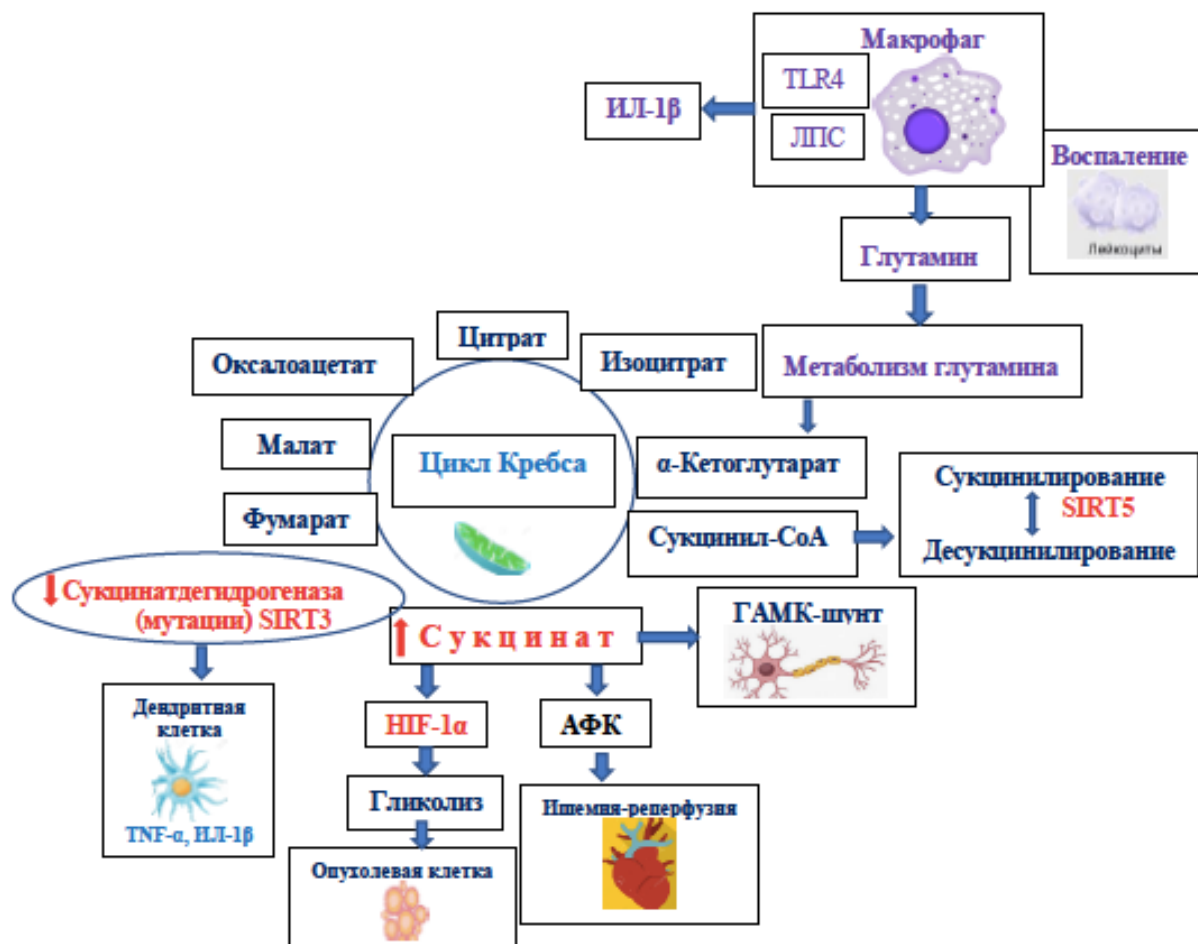


Схема 1. Ключевые патобиохимические взаимодействия сукцината и СДГ в развитии гипоксии, воспалительного процесса и злокачественного роста

Заключение.

Таким образом, цикл Кребса и дыхательная цепь митохондрий являются неотъемлемыми регуляторными процессами, обеспечивающими активацию компенсаторных клеточных механизмов. Это достигается благодаря:

- синтезу энергии в условиях дефицита кислорода, с участием сукцината и СДГ;
- сукцинатзависимой стабилизации фактора HIF-1 α с проявлением его транскрипционной активности;
- формированию сукцинатзависимой устойчивости организма к гипоксическим условиям.

Энергетический гомеостаз клетки находится в прямой зависимости от метаболизма сукцината. Небольшое его отклонение может вызвать существенное нарушение функций организма. Следовательно, изучение клеточных и молекулярных механизмов действия сукцината в норме и патологии достаточно важно для понимания патофизиологических механизмов, ассоциированных с воспалительным процессом, злокачественным перерождением клеток либо гипоксическим поражением клеток и тканей организма.

Сведения о вкладе автора.

Тепляшина Е.А. – сбор, анализ литературы и интерпретация данных по теме исследования, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи.

Сведения о финансировании и о конфликте интересов.

Написание научного обзора не имело внешнего финансирования. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствует научной специальности:

3.3.3. – Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Martínez-Reyes I., Chandel N. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nat Commun.* 2020. 11 (1): 102. doi:10.1038/s41467-019-13668-3.
2. Arnold P.K., Finley L.W.S. Regulation and function of the mammalian tricarboxylic acid cycle. *J Biol Chem.* 2023. 299 (2). 102838. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102838.
3. Liu X., Zhao G., Sun S., et al. Biosynthetic Pathway and Metabolic Engineering of Succinic Acid. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2022. 10. doi: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.843887>.
4. Zhang W., Lang R. Succinate metabolism: a promising therapeutic target for inflammation, ischemia/reperfusion injury and cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2023. 11:1266973. doi: 10.3389/fcell.2023.1266973.
5. Ahmed A., Iaconisi G.N., Molfetta D. Di, Coppola A.C., Singh A., Bibi A., Capobianco L., Palmieri L., Dolce V., Fiermonte G. *J. Mol. Sci.* 2025. 26 (1). 92. <https://doi.org/10.3390/jms26010092>.
6. Atallah R., Olschewski A., Heinemann A. Succinate at the crossroad of metabolism and angiogenesis: Roles of SDH, HIF1alpha and SUCNR1. *Biomedicines.* 2022. 10:3089. doi:10.3390/biomedicines10123089.
7. Shichkova P., Coggan J.S., Keller D. Brain Metabolism in Health and Neurodegeneration: The Interplay Among Neurons and Astrocytes. *Cells.* 2024. 13 (20). 1714. <https://doi.org/10.3390/cells13201714>.
8. Krzak G., Willis C.M., Smith J.A., Pluchino S., Peruzzotti-Jarrett L. Succinate receptor 1: an emerging regulator of myeloid cell function in inflammation. *Trends Immunol.* 2021. 42 (1). 45–58. doi: 10.1016/j.it.2020.11.004.
9. Guo Y., Cho S.W., Saxena D., Li X. Multifaceted Actions of Succinate as a Signaling Transmitter Vary with Its Cellular Locations. *Endocrinol Metab.* 2020. 35 (1). 36–43. doi: 10.3803/EnM.2020.35.1.36.
10. Eastin T.M., Dye J.A., Pillai P., et al. Delayed revascularization in acute ischemic stroke patients. *Front. Pharmacol.* 2023. 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1124263>.
11. Эльбекьян К.С., Маркарова Е.В., Унанян Л.С., и соавт. Сукцинатдегидрогеназа как новая мишень для связывания мелатонина в комплексном лечении сахарного диабета // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2022. Т. 26. № 3. С. 221–231. doi:10.22363/2313-0245-2022-26-3-221-231.
12. Шодиев Д.Р., Звягина В.И., Рябова М.Н., Марсянова Ю.А. Сукцинат-рецепторная система костно-хрящевой ткани у пациентов с метаболическим фенотипом остеоартрита. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2024. 27 (4). 42–49. <https://doi.org/10.29296/25877313-2024-04-06>.
13. Cao K., Xu J., Cao W., et al. Assembly of mitochondrial succinate dehydrogenase in human health and disease. *Free Radic Biol Med.* 2023. 207. 247–259. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.07.023.
14. Esteban-Amo M.J., Jimenez-Cuadrado P., Serrano-Lorenzo P. Succinate Dehydrogenase and Human Disease: Novel Insights into a Well-Known Enzyme. *Biomedicines.* 2024. 12 (9). 2050. doi: 10.3390/biomedicines12092050.
15. Wang Q., Li M., Zhou Y., Zhou Y., Yan J. Succinate dehydrogenase complex subunit C: Role in cellular physiology and disease. *Exp Biol Med.* 2023. 248 (3). 263–270. doi: 10.1177/15353702221147567.
16. Moosavi B., Berry E.A., Zhu X.L., Yang W.-C., Yang G.-Fu The assembly of succinate dehydrogenase: a key enzyme in bioenergetics. *Cell Mol Life Sci.* 2019. 76 (20). 4023–4042. doi: 10.1007/s00018-019-03200-7.
17. Benit P., Goncalves J., Knoury R.El., et al. Succinate Dehydrogenase, Succinate, and Superoxides: A Genetic, Epigenetic, Metabolic, Environmental Explosive Crossroad. *Biomedicine.* 2022. 10 (8). 1788. doi:10.3390/biomedicines10081788.
18. Hou X., Chen Y., Li X., et al. Protein succinylation: regulating metabolism and beyond. *Front Nutr.* 2024. 11. 1336057. doi: 10.3389/fnut.2024.1336057.

19. Mu R., Ma Z., Lu C., et al. Role of succinylation modification in thyroid cancer and breast cancer. *Am J Cancer Res.* 2021. 11 (10) : 4683–4699.
20. Yang Y., Tapias V., Acosta D., et al. Altered succinylation of mitochondrial proteins, APP and tau in Alzheimer's disease. *Nat Commun.* 2022. 13 : 159. doi: 10.1038/s41467-021-27572-2.
21. Huang L.Y., Ma J.-Y., Song J.-X., et al. Ischemic accumulation of succinate induces Cdc42 succinylation and inhibits neural stem cell proliferation after cerebral ischemia/reperfusion. *Neural Regen Res.* 2022. 18 (5). 1040–1045. doi: 10.4103/1673-5374.355821.
22. Zhang J., Han Zi-Q., Wang Y., He Q.-Yu Alteration of mitochondrial protein succinylation against cellular oxidative stress in cancer. *Mil Med Res.* 2022. 9:6. doi: 10.1186/s40779-022-00367-2.
23. Wu Q.J., Zhang T.N., Chen H.H., et al. Zheng G. The sirtuin family in health and disease. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2019. 51. 18–29. doi:10.1016/j.cbpa.2019.01.023.
24. Yang Y., Tapias V., Acosta D., et al. Altered succinylation of mitochondrial proteins, APP and tau in Alzheimer's disease. *Nat. Commun.* 2022. 13. 159. doi: 10.1038/s41467-021-27572-2.
25. Kosciuk T., Wang M., Hong J.Y., Lin H. Updates on the epigenetic roles of sirtuins. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2019. 5. 18–29. doi:10.1016/j.cbpa.2019.01.023.
26. Chen C., Zhou M., Ge Y., Wang X. SIRT1 and aging related signaling pathways. *Mech. Ageing Dev.* 2020. 187. doi: 10.1016/j.mad.2020.11.
27. Pande S., Raisuddin S. Molecular and cellular regulatory roles of sirtuin protein. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022. 7. 402. doi: 10.1038/s41392-022-01257-8.
28. Yang L., Ma X., He Y., et al. Sirtuin 5: a review of structure, known inhibitors and clues for developing new inhibitors. *Sci. China Life Sci.* 2017. 60 (3). 249–256. doi:10.1007/s11427-016-0060-7.
29. Ke Z., Shen K., Wang Li, et al. Emerging roles of mitochondrial sirtuin SIRT5 in succinylation modification and cancer development. *Front. Immunol.* 2025. 16. doi.org/10.3389/fimmu.2025.1531246.
30. Marquez J., Flores J., Kim, et al. Rescue of TCA Cycle Dysfunction for Cancer Therapy. *J Clin Med.* 2019. 8 (12). 2161. doi: 10.3390/jcm8122161.
31. Chen P.-S., Chiu W.-T., Hsu P.-L., et al. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases. *J Biomed Sci.* 2020. 27: 63: doi: 10.1186/s12929-020-00658-7.
32. Laird M., Ku J.C., Raiten J., et al. Mitochondrial metabolism regulation and epigenetics in hypoxia. *Frontiers in Physiology.* 2024. 15. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1393232>.
33. Zong Y., Liao P., Chen L., et al. Mitochondrial dysfunction: mechanism and advances in therapy. *Signal Transduction and targeted therapy.* 2024. 9. 124. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01839-8>.
34. Huang H., Li G., He Y., et al. Cellular succinate metabolism and signaling in inflammation: implications for therapeutic intervention. *Front. Immunol.* 2024. 15. 1–13. doi: 10.3389/fimmu.2024.1404441.
35. Dambrova M., Zuurbier C.J., Borutaite V., Liepinsh E., Makrecka-Kuka M. 2021. Energy substrate metabolism and mitochondrial oxidative stress in cardiac ischemia/reperfusion injury. *Free Radic. Biol. Med.* 2021. 165. 24–37. 10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.036.
36. Eniafe J., Jiang S. The functional roles of TCA cycle metabolites in cancer. *Oncogene.* 2021. 40 (19). 3351–3363. doi: 10.1038/s41388-020-01639-8.
37. Kim H.-J., Kim H., Lee J.-H., Hwangbo C. Toll-like receptor 4 (TLR4): new insight immune and aging. *Immun. Ageing.* 2023. 20 (67). doi: 10.1186/s12979-023-00383-3.
38. Huang X., Zhao L., Peng R. Hypoxia-inducible factor 1 and mitochondria: an intimate connection. *Biomolecules.* 13 (1). 50. doi:10.3390/biom13010050.

References:

1. Martínez-Reyes I., Chandel N. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nat Commun.* 2020. 11 (1): 102. doi:10.1038/s41467-019-13668-3.
2. Arnold P.K., Finley L.W.S. Regulation and function of the mammalian tricarboxylic acid cycle. *J Biol Chem.* 2023. 299 (2).102838. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102838.
3. Liu X., Zhao G., Sun S., et al. Biosynthetic Pathway and Metabolic Engineering of Succinic Acid. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2022. 10. doi: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.843887>.

4. Zhang W., Lang R. Succinate metabolism: a promising therapeutic target for inflammation, ischemia/reperfusion injury and cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2023. 11: 1266973. doi: 10.3389/fcell.2023.1266973.
5. Ahmed A., Iaconisi G.N., Molfetta D., Di Coppola A.C., Singh A., Bibi A., Capobianco L., Palmieri L., Dolce V., Fiermonte G. *Jnt. J. Mol. Shi.* 2025. 26 (1). 92. <https://doi.org/10.3390/ijms26010092>.
6. Atallah R., Olschewski A., Heinemann A. Succinate at the crossroad of metabolism and angiogenesis: Roles of SDH, HIF1alpha and SUCNR1. *Biomedicines.* 2022. 10: 3089. doi:10.3390/biomedicines10123089.
7. Shichkova P., Coggan J.S., Keller D. Brain Metabolism in Health and Neurodegeneration: The Interplay Among Neurons and Astrocytes. *Cells.* 2024. 13 (20). 1714. <https://doi.org/10.3390/cells13201714>.
8. Krzak G., Willis C.M., Smith J.A., Pluchino S., Peruzzotti-Jarretti L. Succinate receptor 1: an emerging regulator of myeloid cell function in inflammation. *Trends Immunol.* 2021. 42 (1). 45–58. doi: 10.1016/j.it.2020.11.004.
9. Guo Y., Cho S.W., Saxena D., Li X. Multifaceted Actions of Succinate as a Signaling Transmitter Vary with Its Cellular Locations. *Endocrinol Metab.* 2020. 35 (1). 36–43. doi: 10.3803/EnM.2020.35.1.36.
10. Eastin T.M., Dye J.A., Pillai P., et al. Delayed revascularization in acute ischemic stroke patients. *Front. Pharmacol.* 2023. 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1124263>.
11. Elbekyan K.S., Markarova E.V., Unanyan L.S., et al. Succinate dehydrogenase as a new target for melatonin binding in the complex diabetes mellitus treatment. // *RDN Journal of Medicine.* 2022. T. 26. № 3. C. 221–231. doi:10.22363/2313-0245-2022-26-3-221-231. In Russian.
12. Shodiev D.R., Zvyagina V.I., Ryabova M.N., Marsyanova Yu.A. Succinate-receptor system of bone and cartilage tissue in patients with metabolic phenotype of osteoarthritis. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2024. 27 (4). 42–49. <https://doi.org/10.29296/25877313-2024-04-06>. In Russian.
13. Cao K., Xu J., Cao W., et al. Assembly of mitochondrial succinate dehydrogenase in human health and disease. *Free Radic Biol Med.* 2023. 207. 247–259. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.07.023.
14. Esteban-Amo M.J., Jimenez-Cuadrado P., Serrano-Lorenzo P. Succinate Dehydrogenase and Human Disease: Novel Insights into a Well-Known Enzyme. *Biomedicines.* 2024. 12 (9). 2050. doi: 10.3390/biomedicines12092050.
15. Wang Q., Li M., Zhou Y., Zhou Y., Yan J. Succinate dehydrogenase complex subunit C: Role in cellular physiology and disease. *Exp Biol Med.* 2023. 248 (3). 263–270. doi: 10.1177/15353702221147567.
16. Moosavi B., Berry E.A., Zhu X.L., Yang W.-C., Yang G.-Fu The assembly of succinate dehydrogenase: a key enzyme in bioenergetics. *Cell Mol Life Sci.* 2019. 76 (20). 4023–4042. doi: 10.1007/s00018-019-03200-7.
17. Benit P., Goncalves J., Knoury R.El., et al. Succinate Dehydrogenase, Succinate, and Superoxides: A Genetic, Epigenetic, Metabolic, Environmental Explosive Crossroad. *Biomedicine.* 2022. 10 (8). 1788. doi.org/10.3390/biomedicines10081788.
18. Hou X., Chen Y., Li X., et al. Protein succinylation: regulating metabolism and beyond. *Front Nutr.* 2024. 11. 1336057. doi: 10.3389/fnut.2024.1336057.
19. Mu R., Ma Z., Lu C., et al. Role of succinylation modification in thyroid cancer and breast cancer. *Am J Cancer Res.* 2021. 11 (10):4683–4699.
20. Yang Y., Tapias V., Acosta D., Xu H., Chen H., Bhawal R. Altered succinylation of mitochondrial proteins, APP and tau in Alzheimer's disease. *Nat Commun.* 2022. 13: 159. doi: 10.1038/s41467-021-27572-2.
21. Huang L.Y., Ma J.-Y., Song J.-X., et al. Ischemic accumulation of succinate induces Cdc42 succinylation and inhibits neural stem cell proliferation after cerebral ischemia/reperfusion. *Neural Regen Res.* 2022. 18 (5). 1040–1045. doi: 10.4103/1673-5374.355821.
22. Zhang J., Han Zi-Q., Wang Y., He Q.-Yu Alteration of mitochondrial protein succinylation against cellular oxidative stress in cancer. *Mil Med Res.* 2022. 9: 6. doi: 10.1186/s40779-022-00367-2.
23. Wu Q.J., Zhang T.N., Chen H.H., et al. The sirtuin family in health and disease. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2019. 51. 18–29. doi:10.1016/j.cbpa.2019.01.023.

24. Yang Y., Tapias V., Acosta D., et al. Altered succinylation of mitochondrial proteins, APP and tau in Alzheimer's disease. *Nat. Commun.* 2022. 13. 159. doi: 10.1038/s41467-021-27572-2.
25. Kosciuk T., Wang M., Hong J.Y., Lin H. Updates on the epigenetic roles of sirtuins. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2019. 5. 18–29. doi:10.1016/j.cbpa.2019.01.023.
26. Chen C., Zhou M., Ge Y., Wang X. SIRT1 and aging related signaling pathways. *Mech. Ageing Dev.* 2020. 187. doi: 10.1016/j.mad.2020.11.
27. Pande S., Raisuddin S. Molecular and cellular regulatory roles of sirtuin protein. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022. 7. 402. doi: 10.1038/s41392-022-01257-8.
28. Yang L., Ma X., He Y., et al. Sirtuin 5: a review of structure, known inhibitors and clues for developing new inhibitors. *Sci. China Life Sci.* 2017. 60 (3). 249–256. doi:10.1007/s11427-016-0060-7.
29. Ke Z., Shen K., Wang Li, et al. Emerging roles of mitochondrial sirtuin SIRT5 in succinylation modification and cancer development. *Front. Immunol.* 2025. 16. doi.org/10.3389/fimmu.2025.1531246.
30. Marquez J., Flores J., Kim, et al. Rescue of TCA Cycle Dysfunction for Cancer Therapy. *J Clin Med.* 2019. 8 (12). 2161. doi: 10.3390/jcm8122161.
31. Chen P.-S., Chiu W.-T., Hsu P.-L., et al. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases. *J Biomed Sci.* 2020. 27: 63. doi: 10.1186/s12929-020-00658-7.
32. Laird M., Ku J.C., Raiten J., et al. Mitochondrial metabolism regulation and epigenetics in hypoxia. *Frontiers in Physiology.* 2024. 15. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1393232>.
33. Zong Y., Liao P., Chen L., et al. Mitochondrial dysfunction: mechanism and advances in therapy. *Signal Transduction and targeted therapy.* 2024. 9. 124. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01839-8>.
34. Huang H., Li G., He Y., et al. Cellular succinate metabolism and signaling in inflammation: implications for therapeutic intervention. *Front. Immunol.* 2024. 15. 1–13. doi: 10.3389/fimmu.2024.1404441.
35. Dambrova M., Zuurbier C. J., Borutaite V., Liepinsh E., Makrecka-Kuka M. 2021. Energy substrate metabolism and mitochondrial oxidative stress in cardiac ischemia/reperfusion injury. *Free Radic. Biol. Med.* 2021. 165. 24–37. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.036.
36. Eniafe J., Jiang S. The functional roles of TCA cycle metabolites in cancer. *Oncogene.* 2021. 40(19). 3351–3363. doi: 10.1038/s41388-020-01639-8.
37. Kim H.-J., Kim H., Lee J.-H., Hwangbo C. Toll-like receptor 4 (TLR4): new insight immune and aging. *Immun. Ageing.* 2023. 20 (67). doi: 10.1186/s12979-023-00383-3.
38. Huang X., Zhao L., Peng R. Hypoxia-inducible factor 1 and mitochondria: an intimate connection. *Biomolecules.* 13 (1). 50. doi:10.3390/biom13010050.

Информация об авторе:

Тепляшина Елена Анатольевна, к.биол.н., доцент кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, e-mail: elenateplyashina@mail.ru, SPIN – код: 2753-7070, ORCID ID: 0000-0001-7544-3779.

Author information:

Teplyashina E.A., Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry with courses in Medical, Pharmaceutical and Toxicological chemistry, e-mail: elenateplyashina@mail.ru, SPIN – код: 2753-7070, ORCID ID: 0000-0001-7544-3779.

Информация

Дата опубликования – 10.10.2025