

## ОБЗОР

УДК 577.121.4



# Сигнальная роль отдельных митохондриальных метаболитов в регулировании митохондриального гомеостаза

В.И. Звягина<sup>1,\*</sup> , А.М. Шитикова<sup>1,2</sup> , М.М. Атрощенко<sup>2</sup> , Ю.А. Марсянова<sup>1,2</sup> ,  
Э.С. Бельских<sup>3</sup> , Д.О. Мельников<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Кафедра биологической химии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава РФ, Россия, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9;

<sup>2</sup>Всероссийский научно-исследовательский институт коневодства, Россия, 391105, Рязанская обл., п. Дивово, д. 20;

<sup>3</sup>Кафедра факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава РФ, Россия, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

\*e-mail: vizvyagina@yandex.ru

Настоящий обзор систематизирует современные данные о сигнальной роли митохондриальных метаболитов в регуляции митохондриального гомеостаза, с акцентом на их влияние на адаптацию клетки к стрессовым факторам, включая возрастные изменения. Митохондрии выступают не только как источники энергии, но и как ключевые сенсоры и регуляторы, опосредующие антероградную и ретроградную сигнализацию через метаболиты, такие как цитрат, сукцинат, лактат и L-карнитин. Цитрат и сукцинат участвуют в эпигенетических модификациях, включая ацетилирование и сукцинирование белков, влияя на экспрессию генов и метаболическую адаптацию, с потенциальными применениями в терапии онкологических и возраст-ассоциированных заболеваний. Лактат, традиционно рассматриваемый как продукт анаэробного метаболизма, функционирует как сигнальная молекула, модулирующая рецепторные каскады (GPR81), лактирование гистонов и окислительное фосфорилирование в митохондриях. L-карнитин обеспечивает метаболическую гибкость, поддерживая баланс ацил-KoA/KoA, удаляя токсичные метаболиты и повышая биодоступность оксида азота, что демонстрирует его протективные эффекты в моделях гипергомоцистеинемии и дефицита NO. Понимание этих механизмов открывает перспективы для идентификации биомаркеров митохондриальной дисфункции и разработки терапевтических стратегий, направленных на восстановление гомеостаза в контексте старения, метаболических расстройств и геронтологических синдромов.

**Ключевые слова:** митохондрии, цитрат, сукцинат, лактат, L-карнитин, NO, возрастная дисфункция

DOI: 10.55959/MSU0137-0952-16-80-3-7

## Введение

До недавнего времени метаболизм рассматривался как пассивный процесс, адаптирующийся к потребностям клетки [1]. Однако исследования последнего десятилетия показали, что метаболиты служат не только субстратами для биохимических реакций, но и выполняют роль сигнальных молекул, опосредуя свои функции через метаболические пути и через влияние на активность регуляторных белков. При этом митохондрии играют крайне важную роль в реализации этих процессов [1, 2]. Наряду с этим детальные механизмы ответа митохондрий на стрессовые стимулы, особенно роль отдельных метаболитов как сигнальных агентов, остаются разрозненными и продолжают исследоваться как в фундаментальном,

так и в прикладном аспекте [1–3]. Понимание закономерностей изменения митохондриального метаболизма на разных стадиях прогрессирования заболеваний или старения крайне важно для поиска биомаркеров митохондриальных нарушений, которые смогут помочь в оценке течения заболеваний и патологических состояний [4]. Митохондриальная дисфункция, характеризующаяся окислительным повреждением и нарушением биоэнергетики, ускоряет клеточное старение и способствует патогенезу геронтологических синдромов, включая хрупкость и когнитивный упадок [5]. С другой стороны, накопление знаний о молекулярных и клеточных механизмах митохондриальных расстройств может способствовать развитию корректирующих терапевтических подходов [6].

В этом контексте целью данного обзора является систематизация данных о сигнальной роли ряда митохондриальных метаболитов в регулировании митохондриального гомеостаза и их значении в контексте возрастных метаболических нарушений.

### Пути передачи сигналов с участием митохондрий

Хорошо известно, что в ответ на изменяющиеся потребности клетки регуляция происходит на нескольких уровнях, включая транскрипционную и трансляционную активность, а также посттрансляционные модификации. Эти изменения могут приводить к повышению эффективности митохондрий либо за счет увеличения их количества или объема, усиления экспрессии белковых субъединиц, участвующих в окислительном фосфорилировании, либо посредством изменений в сопряжении тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. Эта регуляторная гибкость управляется как антероградными (от ядра к митохондриям), так и ретроградными (от митохондрий к ядру) сигнальными путями [7].

Антероградная сигнализация опирается на транскрипцию и транспорт продуктов генов, связанных с биогенезом митохондрий, позволяя митохондриям адаптировать свою выработку энергии и биосинтез в соответствии с потребностями клетки [7]. Ретроградная сигнализация, запускаемая митохондриальным стрессом, включает изменения в производстве активных форм кислорода, потенциала мембраны митохондрий, уровня цитозольного кальция, а также соотношений НАДН/НАД<sup>+</sup> и АТФ/АДФ [8].

Дисфункция митохондрий инициирует ретроградную сигнализацию, запускающую ответы на стрессовые сигналы, которые могут варьироваться от корректировки метаболических путей до удаления поврежденных белков и органелл посредством аутофагии. Одним из ключевых факторов, соединяющих окислительный стресс и митохондриальный метаболизм, является коактиватор 1-альфа рецептора гамма, активируемого пролифератором пероксисом (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha, PGC-1 $\alpha$ ), который играет решающую роль в биогенезе митохондрий. PGC-1 $\alpha$  активирует экспрессию ядерных факторов дыхания 1 и 2 (Nuclear Respiratory Factor 1, NRF-1; Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF-2), которые необходимы для усиления экспрессии генов, участвующих в процессах поддержания митохондриального гомеостаза в условиях окислительного стресса [9]. Помимо регуляции митохондрий, PGC-1 $\alpha$  координирует более широкие метаболические функции, включая глюконеогенез, транспорт глюкозы и липогенез. Истощение и нарушение адаптивных процессов приводят к гибели клеток через механизмы ретроградной сигнализации, опосредующей апоптоз, ферроптоз или пироптоз, в зависимости от типа сигнала

и клетки [10]. Предположительно, модуляция активности PGC-1 $\alpha$ , направленная на усиление митохондриального биогенеза и повышение устойчивости к стрессу, рассматривается как перспективный подход к смягчению проявлений возрастной дисфункции митохондрий и продлению здорового долголетия [11].

Адаптация к стрессу — процесс, известный как аллостаз — требует значительных энергетических затрат [12]. При этом сигналы об изменении в потребности и доступности энергии передаются через коррекцию уровней промежуточных митохондриальных метаболитов, таких как ацетил-КоА, цитрат,  $\alpha$ -кетоглутарат, сукцинат, НАД<sup>+</sup>, а также других активных соединений, влияя на экспрессию генов [7, 13].

Таким образом, митохондрии служат сенсорами стресса, генерируя различные формы ответа, которые могут активировать адаптивные механизмы или, в тяжелых случаях, инициировать программируемую гибель клеток.

### Цитрат, сукцинат и лактат как метаболические интермедиаты-регуляторы

Этот обзор посвящен нескольким промежуточным метаболитам, включая те, которые производятся митохондриями и служат не только энергетическими субстратами, но и важными регуляторами метаболизма.

Известно, что ацетилирование играет ключевую роль в организации структуры хроматина и поддержании базового уровня экспрессии генов, демонстрируя связь митохондриального метаболизма с ростом и пролиферацией клеток [13, 14]. В этих процессах важную роль среди митохондриальных метаболитов играет цитрат, который синтезируется внутри митохондрий цитратсинтазой и затем транспортируется в цитоплазму. Там он превращается АТФ-цитратлиазой в ацетил-КоА, который является основным субстратом для ацетилирования гистонов [3, 14, 15]. Кроме того, удаление эпигенетических меток, таких как деметилирование гистонов и ДНК, также зависит от митохондриальных промежуточных продуктов — например, таких как  $\alpha$ -кетоглутарат, который служит необходимым кофактором в этих процессах [14, 15]. Нарушение метаболизма цитрата наблюдается при различных патологиях — в частности, при ожирении, диабете, воспалении и злокачественных новообразованиях. При этом в последнем случае обнаружено, что низкий уровень цитрата является одним из ключевых звеньев, способствующих эффекту Варбурга. Данный феномен лежит в основе изучения нового направления в терапии онкологических заболеваний, так как, с одной стороны, поглощение цитрата раковыми клетками может быть заблокировано, например, путем ингибирования мембранного транспорта, а с другой — рост раковых клеток мо-

жет быть заторможен путем повышения в них концентрации цитрата (в 30–50 раз выше физиологического уровня) с целью ингибирования гликолиза [15].

Другим важным промежуточным продуктом цикла Кребса является итаконат, получаемый при декарбоксилировании цис-аконитата. Изначально было показано, что он ингибирует сукцинатдегидрогеназу (СДГ), предотвращая дальнейшее превращение сукцината. Недавние исследования указали, что итаконат может индуцировать повышенную экспрессию антиоксидантного транскрипционного фактора NRF2 и обладает электрофильными свойствами, которые могут нарушать взаимодействие KEAP1 с NRF2 [15].

Янтарная кислота также действует как паракринный мессенджер, активируя сопряженный с G-белком рецептор GPR91 (SUCNR1) [15]. Исследования показывают, что активация рецептора происходит через ингибирование аденилатциклазы, снижение активности протеинкиназы A и высвобождение внутриклеточного кальция. Эти пути сходятся в едином механизме, сигнализирующем о недостатке кислорода и метаболических нарушениях [15, 16]. Сукцинирование белков имеет адаптивное значение, при этом около 70% белковых мишеней, подвергающихся этой модификации, находятся в митохондриях. Ключевые белки, включая термогенин, глутаматдегидрогеназу, АТФ-синтазу и СДГ, проявляют сниженную активность из-за сукцинирования [16]. Метаболические интермедиаты цикла Кребса также образуются в ядре, где они влияют на эпигенетическое и транскрипционное ремоделирование.

Степень сукцинирования определяется доступностью сукцинил-КоА — продукта, образующегося под действием комплекса  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназы ( $\alpha$ -КГДГ) и сукцинил-КоА-синтетазы в митохондриях, а также в результате окисления жирных кислот в пероксисомах.  $\alpha$ -КГДГ не только участвует в производстве субстратов, но и напрямую влияет на сукцинирование. Изменения в активности ферментов, такие как снижение активности сукцинил-КоА-синтетазы, могут привести к стимуляции сукцинирования, особенно в условиях окислительного стресса и гипоксии [17]. Сукцинирование белков вне митохондрий, например, в цитоплазме или ядре, запускается метаболическим дисбалансом, расширяя роль сукцината за пределы энергетической регуляции, включая сигнализацию, модификацию белков и регуляцию их активности [18].

Интерес к роли лактата в митохондриальной адаптации стремительно растет, хотя механизмы его действия *in vivo* остаются до конца не ясными. Ранее лактат рассматривали прежде всего как маркер анаэробного метаболизма. Современные данные показывают, что это важный метаболит с широким спектром функций: источник энергии,

предшественник для глюконеогенеза и сигнальная молекула [19, 20].

Лактат поступает в митохондрии через митохондриальный лактат-окисляющий комплекс (mLOC), в состав которого входят монокарбоксилатный транспортер 1, мембранный шаперон базигин (CD147), лактатдегидрогеназа и цитохромоксидаза [20, 21]. В межмембранном пространстве, по данным ряда работ, лактат окисляется до пирувата [19–21]. Далее предполагается транспорт пирувата в матрикс и его вовлечение в энергетический обмен. Согласно Бруксу и соавт., этот путь обеспечивает вклад лактата в митохондриальную энергетику [19]. В то же время Гленси ставит под сомнение осуществимость митохондриального окисления лактата с термодинамических позиций и предлагает альтернативное объяснение: высокая концентрация лактата может изменять мембранный потенциал митохондрий и тем самым опосредованно влиять на окислительное фосфорилирование [21].

Лактат активирует рецептор GPR81 — G-белок-сопряженный рецептор, экспрессируемый в жировой ткани, почках, скелетных мышцах, сердце, центральной нервной системе и ряде других органов [22]. Активация GPR81 приводит к ингибированию аденилатциклазы, снижению уровня цАМФ и активности протеинкиназы A. Эти изменения подавляют гликогенолиз и ограничивают поступление глюкозы в гликолитический путь. В результате перераспределяются метаболические потоки и повышается вовлеченность лактата в общий энергетический обмен. Через модуляцию внутриклеточного сигналинга GPR81 оказывает влияние на митохондриальные процессы, включая интенсивность окислительного фосфорилирования.

Лактат вовлечен и в эпигенетическую регуляцию. Посттрансляционная модификация гистонов в виде лактирования остатков лизина связывает метаболические сдвиги с программой экспрессии генов [23, 24]. Помимо этого, ферменты гликолиза могут подвергаться неферментативному лактированию. Сам лактат выступает эндогенным ингибитором гистондеацетилаз, что приводит к уменьшению компактизации хроматина и облегчает активацию транскрипции [25]. В совокупности эти механизмы показывают, как один метаболит способен одновременно перераспределять субстратные потоки, запускать рецепторные каскады и перестраивать транскрипционный ответ клетки. Таким образом, современное представление о лактате выходит далеко за рамки его традиционной роли.

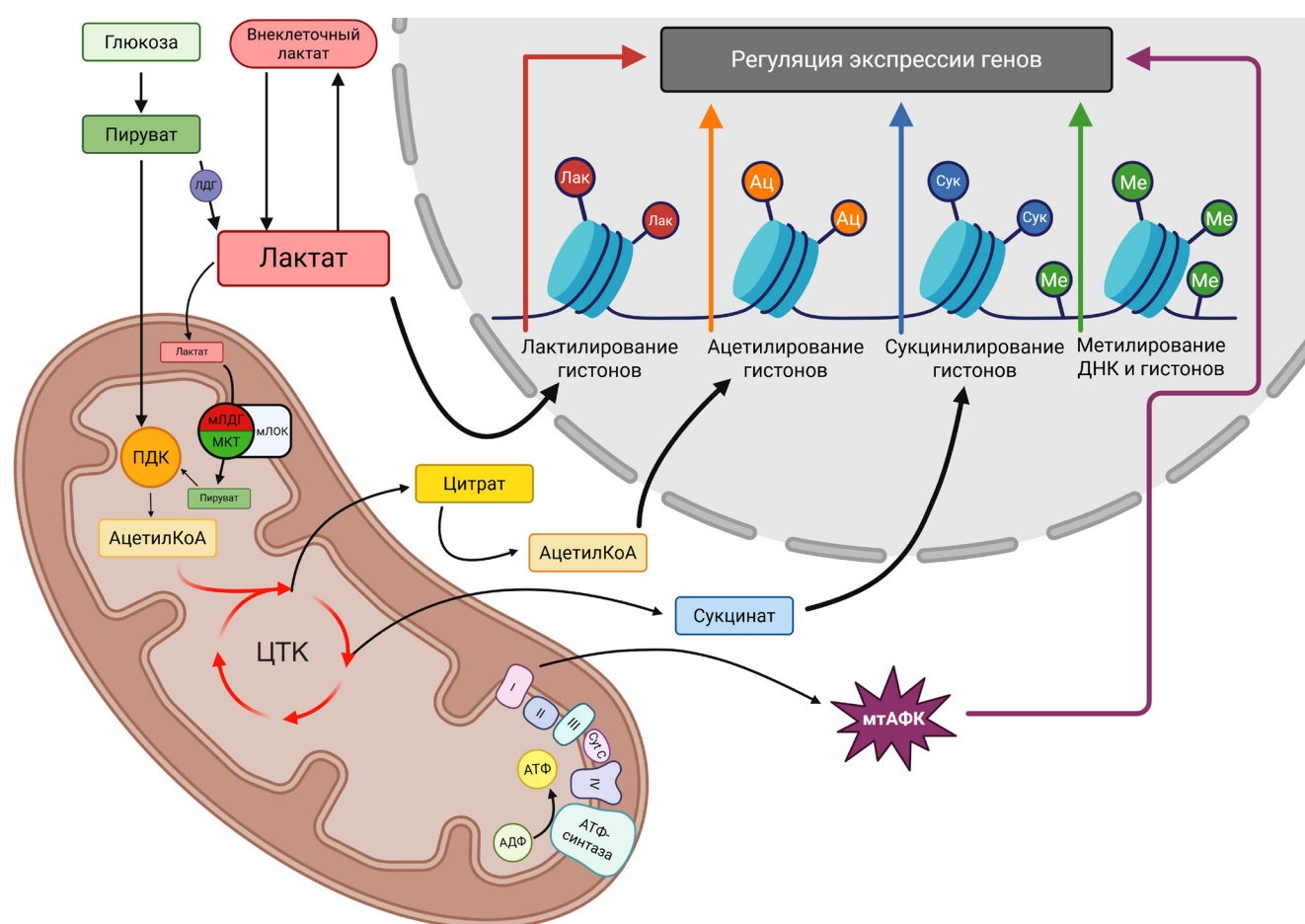
Нарушение регуляции уровней метаболитов с возрастом, например, повышение уровня сукцината или изменения транспорта лактата, способствуют эпигенетическим сдвигам, которые, в свою очередь, приводят к хроническому низкоинтенсивному воспалению и к нарушению метаболической гибкости — признакам геронтологической патологии [26]. Восстановление баланса в сигнала-

лизации цитрата и сукцината может облегчить возраст-ассоциированное воспаление и улучшить клеточную адаптацию к окислительному стрессу [26]. Предполагаемые механизмы взаимосвязи между митохондриальными метаболитами и регуляцией экспрессии генов представлены на рис. 1.

### Роль L-карнитина в системе митохондриального гомеостаза

L-карнитин наиболее известен своей ролью переносчика жирных кислот в митохондрии. Поэтому до настоящего времени он рассматривался как важный кофактор в  $\beta$ -окислении жирных кислот. Важно отметить, что карнитинацилтрансферазы I и II (Carnitine Palmitoyltransferase I, CAT I; Carnitine Palmitoyltransferase II, CAT II), карнити-

нацилтрансферазы и свободный карнитин вместе образуют систему, ответственную не только за транспорт жирных кислот, но и за модуляцию внутриклеточного пула ацил-КоА/КоАSH [27]. В свою очередь, КоАSH необходим для катаболизма аминокислот, элиминации ксенобиотиков, функционирования пируватдегидрогеназного (ПДК) и  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназного комплексов ( $\alpha$ -КГДГ). В митохондриях свободный карнитин может образовывать ацетил-L-карнитин, который имеет решающее значение для образования свободного КоА из ацетил-КоА. Поэтому дефицит карнитина, ведущий к снижению КоАSH, будет опосредовать не только уменьшение окисления жирных кислот, но и нарушение утилизации углеводов и аминокислот [27, 28].



**Рис. 1.** Митохондриальные промежуточные метаболиты как регуляторы активности генов.

*Примечание:* ЛДГ – лактатдегидрогеназа, мЛДГ – митохондриальная лактатдегидрогеназа, мЛОК – митохондриальный лактат-окисляющий комплекс, МКТ – монокарбоксилатный транспортер, ПДК – пируватдегидрогеназный комплекс, ЦТК – цикл трикарбоновых кислот, Ац – ацетилирование, Лак – лактирование, Сук – сукцинирование, Ме – метилирование, мтАФК – митохондриальные активные формы кислорода. Пул лактата пополняется за счет превращения глюкозы в пируват и транспорта внеклеточного лактата. В митохондриях лактат вновь переходит в пируват и далее при участии пируватдегидрогеназного комплекса превращается в ацетил-КоА. В итоге лактат используется и как источник ацетильных групп для ацетилирования гистонов, и также принимает участие непосредственно в лактировании (Лак) гистонов, что влияет на регуляцию транскрипционных программ адаптации. Экспорт митохондриального цитрата с последующим образованием ацетил-КоА в цитозоле и ядре усиливает ацетилирование гистонов и активацию экспрессии генов. Накопление сукцината повышает образование сукцинил-КоА для сукцинированных белков и ограничивает деметилирование, сдвигая баланс в сторону метилирования ДНК и гистонов. Побочная генерация мтАФК обеспечивает ретроградную сигнализацию и модифицирует экспрессию генов стресса. Совокупно указанные контуры согласуют энергетический статус клетки с эпигенетической регуляцией, поддерживая и восстанавливая митохондриальный гомеостаз при стрессовых воздействиях.

Created in BioRender. Belskikh, E. (2026) <https://BioRender.com/h73r340> (Лицензионное соглашение EI28VCRG1W)

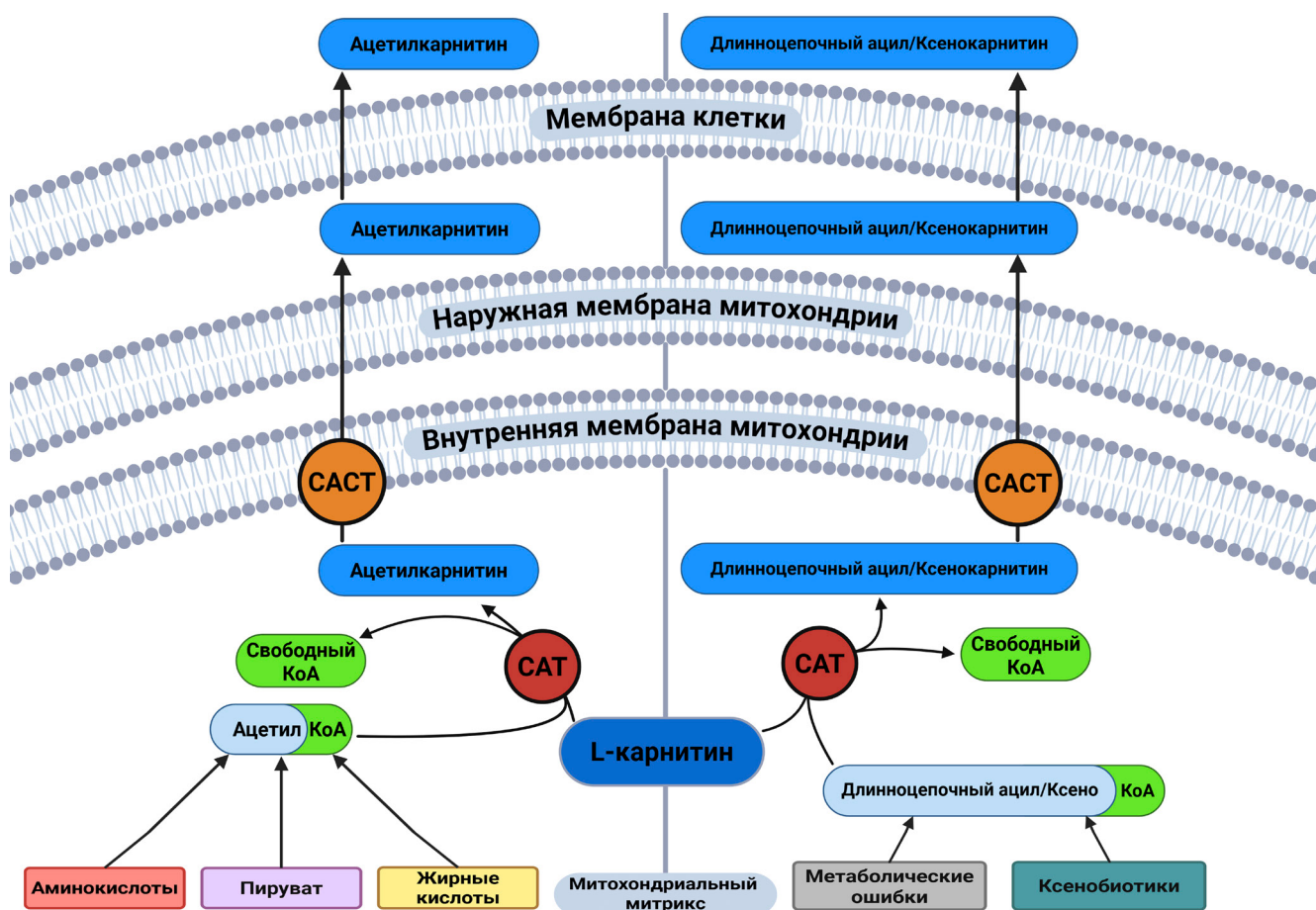
Помимо регуляторных эффектов модуляции пула КоASH, продемонстрировано, что L-карнитин может также влиять на стабильность мембран лизосом и вносить таким образом вклад в регуляцию активности ферментов [29].

Снижение уровня L-карнитина с возрастом, возможно, опосредует нарушение транспорта жирных кислот в митохондриях и усугубляет окислительный стресс, ускоряя саркопению и сердечно-сосудистое старение [5, 27]. Вмешательства с добавлением L-карнитина продемонстрировали перспективность его применения для коррекции возраст-индуцированной митохондриальной дисфункции и уменьшения нарушений метаболической гибкости в доклинических моделях [27, 30–32].

Накопление длинноцепочечных, а по некоторым данным и короткоцепочечных, ацил-КоА и конъюгатов ксенобиотиков с КоА, вызванное метаболической дисфункцией или ксенобиотиками, снижает уровни свободного митохондриаль-

ного КоASH. L-карнитин может связывать эти длинноцепочечные ацильные группы и ксенобиотики, освобождая КоASH путем образования производных в виде эфиров карнитина, которые экспортируются из митохондрий и в итоге покидают клетку (рис. 2) [27].

Учитывая роль L-карнитина в удалении токсичных метаболитов, связанных с  $\beta$ -окислением жирных кислот и митохондриальной дисфункцией, низкая активность карнитинацилтрансферазы и сниженные уровни L-карнитина могут быть связаны с метаболической негибкостью митохондрий, то есть неспособностью организма (клетки) реагировать на изменения метаболических или энергетических потребностей [27, 33, 34] и адаптироваться к ним. Эта концепция используется, например, для объяснения механизмов, регулирующих выбор клеткой источника энергии между глюкозой и жирными кислотами, подчеркивая нарушение гибкости метаболизма у пациентов с диабетом 2 типа и ожирением [27, 33].



**Рис. 2.** Регуляция L-карнитином соотношения ацетил-КоА/КоASH внутри митохондрий и участие в удалении ксенобиотиков из митохондриального матрикса.

*Примечание:* CACT (carnitine acyl translocase) – карнитинацилтрансфераза, CAT (carnitine acyl transferase) – карнитинацилтрансфераза. В матриксе CAT обратимо переводит ацетил-КоА в ацетилкарнитин, высвобождая свободный КоА и тем самым поддерживая соотношение ацетил-КоА/КоASH для реакций окисления пирувата, аминокислот и жирных кислот. Длинноцепочечные ацил-КоА и конъюгаты ксенобиотиков с КоА, возникающие при метаболических ошибках и воздействии ксенобиотиков, этерифицируются в соответствующие эфиры карнитина; CACT обеспечивает их перенос через внутреннюю мембрану и последующий вывод из митохондрий и клетки. Экспорт ацил- и ацетилкарнитина предотвращает захват КоА в форме тиоэфиров, поддерживает метаболическую гибкость и сохраняет митохондриальный гомеостаз.

Created in BioRender. Belskikh, E. (2026) <https://BioRender.com/v77o091> (Лицензионное соглашение EI28VCRG1W)



Этот эффект был наиболее выражен в плазме крови, что соответствует результатам Шармы [33]. Механизм этого явления, на наш взгляд, предположительно связан с детоксицирующей функцией L-карнитина и удалением эфиров карнитина с ксенобиотиками и их производными. Обзор научных источников позволяет предположить, что эффект карнитина, связанный с повышенной продукцией NO, может быть достигнут путем снижения концентрации диметиларгининов (ADMA и CДМА), которые, как известно, ингибируют синтазу оксида азота (Nitric Oxide Synthase, NOS). Таким образом, L-карнитин может потенциально предотвращать нарушения, вызванные дефицитом NO [33, 38, 39].

Модель предложенных эффектов карнитина как регуляторного метаболита, уровень которого определяет адаптивные возможности митохондрий, представлена на рисунке 3. Дальнейшие исследования, проверяющие эту гипотезу, представляются чрезвычайно важными, поскольку они могут открыть новые перспективы для клинического применения L-карнитина, особенно в контексте заболеваний, связанных с сосудистой дисфункцией и нарушениями эндотелия [36–42].

Таким образом, L-карнитин поддерживает функцию митохондрий и метаболическую гибкость, предотвращает накопление длинноцепочечных ацильных радикалов, способствуя их удале-

нию, сохраняет баланс ацил-КоА/КоА и улучшает биодоступность NO. Дальнейшее исследование механизмов регуляторных эффектов карнитина способно выявить новые точки приложения для его использования в лечении и профилактике различных патологий, особенно связанных с эндотелиальной дисфункцией и метаболизмом оксида азота.

Обобщающее представление о связях отдельных митохондриальных метаболитов, ключевых механизмов их сигнальных путей, эпигенетических эффектах и возможных ассоциированных состояниях, имеющих клиническое значение, приведено в таблице.

Заключение

Накопление экспериментальных данных о сигнальной роли митохондрий и их метаболитов в регуляции клеток приводит к новому пониманию функционирования этих органелл как в физиологических состояниях (митохондрии как сенсор гомеостатических сдвигов), так и в патогенезе широкого спектра заболеваний (дисфункциональные митохондрии как источник патологической неадаптивной сигнализации). В этом контексте становится важным пересмотреть роли низкомолекулярных соединений – таких как цитрат, лактат, сукцинат и L-карнитин – не только как митохондриальных метаболитов, но и как потенциальных

Таблица

Сигнальные функции отдельных митохондриальных метаболитов: мишени, эффекты, ассоциированные патологические состояния

| Метаболит  | Ключевые механизмы и сигнальные пути                                                                           | Эпигенетические и посттрансляционные модификации                                                                                   | Ассоциированные патологические состояния                                                 | Источники              |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Цитрат     | Источник цитозольного ацетил-КоА, участие в активации программ биосинтеза и роста.                             | Ацетилирование гистонов – донор ацетильных групп; опосредованное влияние на α-КГ-зависимые демодификации.                          | Ожирение, СД 2 типа, воспаление.                                                         | [11–13]                |
| Сукцинат   | Внеклеточный сигналинг через SUCNR1/GPR91, влияние на аденилатциклазу и PKA, связь с СДГ и пулом сукцинил-КоА. | Сукцинирование белков                                                                                                              | Гипоксические и метаболические нарушения, состояния с выраженным окислительным стрессом. | [13–16]                |
| Итаконат   | Ингибирование СДГ, электрофильное взаимодействие с KEAP1 и активация NRF2                                      | Электрофильные ковалентные модификации белков-мишеней KEAP1 – NRF2                                                                 | Иммунометаболическая адаптация.                                                          | [13]                   |
| Лактат     | Активация GPR81, утилизация лактата митохондриями (MCT1, CD147, мЛДГ; вопрос остается дискуссионным)           | Лактирование гистонов; неферментативное лактирование гликолитических ферментов; ингибирование активности HDAC                      | Метаболическая адаптация при физической нагрузке и стрессе                               | [17–23]                |
| L-карнитин | Модуляция пула ацил-КоА/КоASH; элиминирует токсичные метаболиты, влияние на биодоступность NO                  | Прямые специфические ПТМ не описаны; возможно опосредованное влияние на ацетилирование через контроль доступности ацетил-КоА/КоASH | СД 2 типа, ожирение; эндотелиальная дисфункция, нарушение фертильности.                  | [24, 25, 27–29, 30–33] |

Примечание: α-КГ – α-кетоглутарат; SUCNR1 (GPR91) – рецептор сукцината; PKA – протеинкиназа А; СДГ – сукцинатдегидрогеназа; КоА – коэнзим А; KEAP1: Kelch-like ECH-associated protein 1 – белок-субстратный адаптер (ингибитор NRF2); NRF2 – транскрипционный фактор NFE2L2; GPR81 – рецептор лактата; MCT1 – монокарбоксилатный транспортер 1; CD147 – базигин; мЛДГ – митохондриальная лактатдегидрогеназа; HDAC – гистондеацетилаза; КоASH – восстановленная форма коэнзима А; ПТМ – посттрансляционные модификации, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа.

маркеров стрессовых реакций и/или адаптивных физиологических состояний. Одновременно возникают новые предпосылки для прикладных исследований в биомедицине — взаимосвязи между уровнями митохондриальных метаболитов, которые могут служить потенциальными биомаркерами для диагностики и точками приложения для разработки терапевтических подходов. Эти идеи подчеркивают роль митохондрий как центральных регуляторов продолжительности здоровой жизни, где дисбаланс метаболитов создает предпосылки для развития возрастной хрупкости и полиморбидности [40].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Picard M., Shiriha O.S. Mitochondrial signal transduction. *Cell Metab.* 2022;34(11):1620–1653.
2. Arnold P.K., Finley L.W.S. Regulation and function of the mammalian tricarboxylic acid cycle. *J. Biol. Chem.* 2023;299(2):102838.
3. Collier J.J., Oláhová M., McWilliams T.G., Taylor R.W. Mitochondrial signalling and homeostasis: from cell biology to neurological disease. *Trends Neurosci.* 2023;46(2):137–152.
4. Suomalainen A., Nunnari J. Mitochondria at the crossroads of health and disease. *Cell.* 2024;187(11):2601–2627.
5. Sun N., Youle R.J., Finkel T. The mitochondrial basis of aging. *Mol. Cell.* 2016;61(5):654–666.
6. Behl T., Makkar R., Anwer M.K., Hassani R., Khuwaja G., Khalid A., Mohan S., Alhazmi H.A., Sachdeva M., Rachamalla M. Mitochondrial dysfunction: A cellular and molecular hub in the pathology of metabolic diseases and infection. *J. Clin. Med.* 2023;12(8):2882.
7. Walker B.R., Moraes C.T. Nuclear-mitochondrial interactions. *Biomolecules.* 2022;12(3):427.
8. Saki M., Prakash A. DNA damage related crosstalk between the nucleus and mitochondria. *Free Radic. Biol. Med.* 2017;107:216–227.
9. Rius-Pérez S., Torres-Cuevas I., Millán I., Ortega Á.L., Pérez S. PGC-1 $\alpha$ , inflammation, and oxidative stress: An integrative view in metabolism. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020;2020:1452696.
10. Jazwinski S.M., Kriete A. The yeast retrograde response as a model of intracellular signaling of mitochondrial dysfunction. *Front. Physiol.* 2012;3:139.
11. Zhang X., Gao Y., Zhang S., Wang Y., Pei X., Chen Y., Zhang J., Zhang Y., Du Y., Hao S., Wang Y., Ni T. Mitochondrial dysfunction in the regulation of aging and aging-related diseases. *Cell Commun. Signal.* 2025;23(1):290.
12. Yang J., Zhou R., Ma Z. Autophagy and energy metabolism. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019;1206:329–357.
13. Matilainen O., Quirós P.M., Auwerx J. Mitochondria and epigenetics — crosstalk in homeostasis and stress. *Trends Cell Biol.* 2017;27(6):453–463.
14. Icard P., Coquerel A., Wu Z., Gligorov J., Fuks D., Fournel L., Lincet H., Simula L. Understanding the central role of citrate in the metabolism of cancer cells and tumors: An update. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(12):6587.
15. Martínez-Reyes I., Chandel N.S. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nat. Commun.* 2020;11(1):102.
16. Yang Y., Gibson G.E. Succinylation links metabolism to protein functions. *Neurochem. Res.* 2019;44(10):2346–2359.
17. Chen H., Xu H., Potash S., Starkov A., Belousov V.V., Bilan D.S., Denton T.T., Gibson G.E. Mild metabolic perturbations alter succinylation of mitochondrial proteins. *J. Neurosci. Res.* 2017;95(11):2244–2252.
18. Hansen G.E., Gibson G.E. The  $\alpha$ -ketoglutarate dehydrogenase complex as a hub of plasticity in neurodegeneration and regeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(20):12403.
19. Brooks G.A. Lactate as a fulcrum of metabolism. *Redox Biol.* 2020;35:101454.
20. Hussien R., Brooks G.A. Mitochondrial and plasma membrane lactate transporter and lactate dehydrogenase isoform expression in breast cancer cell lines. *Physiol. Genomics.* 2011;43(5):255–264.
21. Glancy B., Kane D.A., Kavazis A.N., Goodwin M.L., Willis W.T., Gladden L.B. Mitochondrial lactate metabolism: history and implications for exercise and disease. *J. Physiol.* 2021;599(3):863–888.
22. Brown T.P., Ganapathy V. Lactate/GPR81 signaling and proton motive force in cancer: Role in angiogenesis, immune escape, nutrition, and Warburg phenomenon. *Pharmacol. Ther.* 2020;206:107451.
23. Zhang D., Tang Z., Huang H., et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature.* 2019;574(7779):575–580.
24. Varner E.L., Trefely S., Bartee D., von Krusenstiern E., Izzo L., Bekeova C., O'Connor R.S., Seifert E.L., Wellen K.E., Meier J.L., Snyder N.W. Quantification of lactoyl-CoA (lactyl-CoA) by liquid chromatography mass spectrometry in mammalian cells and tissues. *Open Biol.* 2020;10(9):200187.
25. Latham T., Mackay L., Sproul D., Karim M., Culley J., Harrison D.J., Hayward L., Langridge-Smith P., Gilbert N., Ramsahoye B.H. Lactate, a product of glycolytic metabolism, inhibits histone deacetylase activity and promotes changes in gene expression. *Nucleic Acids Res.* 2012;40(11):4794–4803.
26. Amorim J.A., Coppotelli G., Rolo A.P., Palmeira C.M., Ross J.M., Sinclair D.A. Mitochondrial and metabolic dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2022;18(4):243–258.
27. Virmani M.A., Cirulli M. The role of L-carnitine in mitochondria, prevention of metabolic inflexibility, and disease initiation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(5):2717.

28. Liepinsh E., Makrecka-Kuka M., Makarova E., Volska K., Svalbe B., Sevostjanovs E., Grinberga S., Kuka J., Dambrova M. Decreased acylcarnitine content improves insulin sensitivity in experimental mice models of insulin resistance. *Pharmacol. Res.* 2016;113(Pt. B):788–795.
29. Chou H., Wen L.L., Chan C.M., Lin C.C., Liu H.W., You H.L., Wei W.L., Tsai C.Y., Lu C.C., Hsieh C.J., Lu F.J., Chen N.J. L-Carnitine reduces reactive oxygen species/endoplasmic reticulum stress and maintains mitochondrial function during autophagy-mediated cell apoptosis in perfluorooctanesulfonate-treated renal tubular cells. *Sci. Rep.* 2022;12(1):4673.
30. Kaupilla T.E.S., Kaupilla J.H.K., Larsson N.G. Mammalian mitochondria and aging: An update. *Cell Metab.* 2017;25(1):57–71.
31. Pesce V., Fracasso F., Cassano P., Lezza A.M., Cantatore P., Gadaleta M.N. Acetyl-L-carnitine supplementation to old rats partially reverts the age-related mitochondrial decay of soleus muscle by activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha-dependent mitochondrial biogenesis. *Rejuvenation Res.* 2010;13(2–3):148–151.
32. Song Y., Li H., Shang R., Lu F., Gong Q., Liu J., Gong J., Li J., Wei C., Xu H. Carnitine acetyltransferase deficiency mediates mitochondrial dysfunction-induced cellular senescence. *Aging Cell.* 2023;22(11):e14000.
33. Goodpaster B.H., Sparks L.M. Metabolic flexibility in health and disease. *Cell Metab.* 2017;25(5):1027–1036.
34. Houten S.M., Violante S., Ventura F.V., Wanders R.J. The biochemistry and physiology of mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation and its genetic disorders. *Annu. Rev. Physiol.* 2016;78:23–44.
35. Sharma S., Aramburo A., Rafikov R., Sun X., Kumar S., Oishi P.E., Datar S.A., Raff G., Xoinis K., Kalkan G., Fratz S., Fineman J.R., Black S.M. L-carnitine preserves endothelial function in a lamb model of increased pulmonary blood flow. *Pediatr. Res.* 2013;74(1):39–47.
36. Звягина В.И., Шумаев К.Б., Бельских Э.С., Урясьев О.М., Ахмедова С.Р., Марсянова Ю.А., Шитикова А.М., Сучкова О.Н. Протективные эффекты L-аргинина на митохондрии эпидидимиса крыс при гипергомоцистеинемии, вызванной длительной метиониновой нагрузкой. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2022;30(4):457–470.
37. Miguel-Carrasco J.L., Mate A., Monserrat M.T., Arias J.L., Aramburo O., Vázquez C.M. The role of inflammatory markers in the cardioprotective effect of L-carnitine in L-NAME-induced hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2008;21(11):1231–1237.
38. Zvyagina V.I., Belskikh E.S. Comparative assessment of the functional activity of rat epididymal mitochondria in oxidative stress induced by hyperhomocysteinemia and L-NAME administration. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2022;58(5):364–379.
39. Звягина В.И., Бельских Э.С. Карнитина хлорид снижает степень выраженности экспериментальной гипергомоцистеинемии и способствует утилизации лактата митохондриальной фракцией эпидидимиса крыс. *Биомед. хим.* 2021;67(4):338–346.
40. Sharma B., Schmidt L., Nguyen C., Kiernan S., Dexter-Meldrum J., Kuschner Z., Ellis S., Bhatia N.D., Agriantonis G., Whittington J., Twelker K. The effect of L-carnitine on critical illnesses such as traumatic brain injury (TBI), acute kidney injury (AKI), and hyperammonemia (HA). *Metabolites.* 2024;14(7):363.
41. Badaro R., Barbosa J. D.V., de Araujo Neto C.A., Machado B.A.S., Soares M.B.P., de Senna V., Taddeo M., de Araújo L.T., Durkee S., Donninger R., Judge K., Saiyed Z. A randomized clinical trial to evaluate the efficacy of L-carnitine L-tartrate to modulate the effects of SARS-CoV-2 infection. *Front. Nutr.* 2023;10:1134162.
42. Tama B., Fabara S.P., Zarrate D., Anas Sohail A. Effectiveness of propionyl-L-carnitine supplementation on exercise performance in intermittent claudication: A systematic review. *Cureus.* 2021;13(8):e17592.

Поступила в редакцию 03.12.2024

После доработки 22.08.2025

Принята в печать 08.11.2025

## REVIEW

## Signaling role of selected mitochondrial metabolites in the regulation of mitochondrial homeostasis

V.I. Zvyagina<sup>1,\*</sup> , A.M. Shitikova<sup>1,2</sup> , M.M. Atroshchenko<sup>2</sup> , Yu.A. Marsyanova<sup>1,2</sup> ,  
E.S. Belskikh<sup>3</sup> , D.O. Melnikov<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Department of Biological Chemistry, Ryazan State Medical University,  
9 Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia;

<sup>2</sup>All-Russian Research Institute of Horse Breeding, 20 Divovo, Ryazan Region, 391105, Russia;

<sup>3</sup>Professor V.Ya. Garmash Department of Faculty Therapy, Ryazan State Medical University,  
9 Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia

\*e-mail: vizvyagina@yandex.ru

This review systematizes contemporary data on the signaling role of mitochondrial metabolites in regulating mitochondrial homeostasis, with an emphasis on their influence on cellular adaptation to stress factors, including age-related changes. Mitochondria function not only as energy sources but also as key sensors and regulators, mediating anterograde and retrograde signaling through metabolites such as citrate, succinate, lactate, and L-carnitine. Citrate and succinate

participate in epigenetic modifications, including protein acetylation and succinylation, thereby influencing gene expression and metabolic adaptation, with potential applications in the therapy of oncological and age-associated diseases. Lactate, traditionally regarded as a product of anaerobic metabolism, acts as a signaling molecule that modulates receptor cascades (GPR81), histone lactylation, and oxidative phosphorylation in mitochondria. L-Carnitine ensures metabolic flexibility by maintaining the acyl-CoA/CoA balance, removing toxic metabolites, and enhancing nitric oxide bioavailability, demonstrating its protective effects in models of hyperhomocysteinemia and NO deficiency. Understanding these mechanisms opens up prospects for the identification of biomarkers of mitochondrial dysfunction and the development of therapeutic strategies aimed at restoring homeostasis in the context of aging, metabolic disorders, and gerontological syndromes.

**Keywords:** *mitochondria, citrate, succinate, lactate, L-carnitine, NO, age-related dysfunction*

**Funding:** The study was supported by the Russian Science Foundation (project no. 20-16-00101-P) and by an intra-university grant from Ryazan State Medical University, agreement no. 1A/25 dated April 9, 2025, for the implementation of research work on the topic: “Metabolic markers of impaired adaptation to hypoxia in COPD: The role of hyperhomocysteinemia and carnitine deficiency.”

### Сведения об авторах

*Звягина Валентина Ивановна* — докт. мед. наук, доц. кафедры биологической химии РязГМУ Минздрава России. Тел.: 8-4912-97-18-98; e-mail: vizvyagina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2800-5789>

*Шитикова Анна Михайловна* — канд. биол. наук, доц. кафедры биологической химии РязГМУ Минздрава России; ст. науч. сотр. лаборатории криобиологии ВНИИ коневодства. Тел.: 8-4912-97-18-98; e-mail: anyakudlaeva@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4004-9058>

*Атрощенко Михаил Михайлович* — канд. биол. наук, зав. лабораторией криобиологии, вед. науч. сотр. лаборатории криобиологии ВНИИ коневодства. Тел.: 8-4912-24-02-65; e-mail: atomiks-77@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6023-0332>

*Марсянова Юлия Александровна* — ассистент кафедры биологической химии РязГМУ Минздрава России; науч. сотр. лаборатории криобиологии ВНИИ коневодства. Тел.: 8-4912-97-18-98; e-mail: yuliyamarsyanova@yahoo.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4948-4504>

*Бельских Эдуард Сергеевич* — канд. мед. наук, доц. кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша РязГМУ Минздрава России. Тел.: 8-4912-97-18-98; e-mail: ed.bels@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1803-0542>

*Мельников Денис Олегович* — студент лечебного факультета РязГМУ Минздрава России. Тел.: 8-4912-97-18-98; e-mail: melnikovdenis200219@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3190-0954>