



Митохондриальный оксидативный стресс и болезни печени

Волынец Г.В.¹, Хавкин А.И.^{2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия)

² ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», (ул. Б. Серпуховская, 62, Москва, 115093, Россия)

³ Белгородский государственный исследовательский университет, (ул. Победы, 85 Белгород, 308015, Россия)

Для цитирования: Волынец Г.В., Хавкин А. И. Митохондриальный оксидативный стресс и болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(8): 143–157. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-143-157

✉ Для переписки: **Волынец Галина Васильевна**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отдела гастроэнтерологии; профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии факультета дополнительного профессионального образования
Волынец Галина Васильевна
volynec_g@mail.ru **Хавкин Анатолий Ильич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра гастроэнтерологии и гепатологии; профессор кафедры педиатрии Медицинского института

Резюме

Печень является важным органом обмена веществ и детоксикации и, следовательно, требует большого количества энергии, которая в основном вырабатывается митохондриями. Митохондриальный оксидативный стресс, который возникает, когда ферментативные и неферментативные антиоксиданты перегружаются активными формами кислорода (АФК), образующимися при различных патологических процессах. Это приводит к гепатоцеллюлярной дисфункции и, в конечном итоге, к фиброзу печени.

Данный обзор посвящен современным представлениям патофизиологических основ митохондриального оксидативного стресса и его влиянию на развитие хронических заболеваний печени различной этиологии.

Ключевые слова: оксидативный стресс, митохондрии, динамика митохондрий, митофагия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mitochondrial oxidative stress and liver disease

G.V. Volynets¹, A.I. Khavkin^{2,3}

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, (1, Ostrovitianova str. Moscow, 117997, Russia)

² Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russia)

³ Belgorod State Research University, (85, Pobedy str., Belgorod, Russia)

For citation: Volynets G. V., Khavkin A. I. Mitochondrial oxidative stress and liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(8): 143–157. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-143-157

✉ Corresponding author: **Galina V. Volynets**, Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Head of the Department of Gastroenterology; Professor of the Department of Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery, Faculty of Additional Professional Education; ORCID: 0000-0002-5413-9599, Scopus Author ID: 8239679700
Galina V. Volynets
volynec_g@mail.ru **Anatoly I. Khavkin**, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow state center of gastroenterology and hepatology; Professor, Department of Pediatrics, Medical Institute; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Summary

The liver is an important organ of metabolism and detoxification and, therefore, requires a large amount of energy, which is mainly produced by mitochondria. Mitochondrial oxidative stress, which occurs when enzymatic and non-enzymatic antioxidants are overloaded with reactive oxygen species (ROS) formed during various pathological processes. This leads to hepatocellular dysfunction and, eventually, liver fibrosis.

This review is devoted to modern concepts of the pathophysiological foundations of mitochondrial oxidative stress and its effect on the development of chronic liver diseases of various etiologies.

Keywords: oxidative stress, mitochondria, mitochondrial dynamics, mitophagy

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире являются хронические заболевания печени [1, 2]. Прогрессирующее ухудшение функций печени в результате таких заболеваний, как вирусный гепатит, лекарственно-индуцированное поражение печени, аутоиммунный гепатит, алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), – сопровождаются образованием гепатотоксина [3]. Распространенным осложнением почти всех типов гепатопатий является фиброз печени, который при отсутствии лечения в конечном итоге может прогрессировать в цирроз, для которого характерно нарушение архитектуры ткани печени, дегенерация и некроз гепатоцитов, а также замещение паренхимы печени фиброзными тканями и регенеративными узелками с последующим развитием печёночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1, 4–7].

Фиброз – это динамичный процесс, который можно предотвратить или нивелировать путем устранения вызывающих его патогенных факторов или проведения соответствующих терапевтических

вмешательств, таких как применение противовирусных препаратов, которые замедляют прогрессирование вирус-ассоциированного фиброза печени [8–11]. Однако, несмотря на это уровень смертности, связанный с заболеваниями печени, увеличился с 3% в 2010 году до 3,5% в 2019 году, что является огромным экономическим бременем во всем мире [12]. Поэтому выяснение молекулярных механизмов повреждения печени и разработка новых потенциальных терапевтических мишеней имеет огромное значение.

Одной из основных причин нарушения структуры и функции печени является оксидативный стресс, который возникает, когда ферментативные и неферментативные антиоксиданты в печени перегружаются активными формами кислорода (АФК), образующимися при различных патологических процессах. Это приводит к гепатоцеллюлярной дисфункции и, в конечном итоге, к фиброзу печени. Оксидативный стресс лежит в основе патофизиологии хронических болезней печени различной этиологии, а также участвует в развитии гепатоканцерогенеза.

Митохондрии

Печень является важным органом обмена веществ и детоксикации и, следовательно, требует большого количества энергии, вырабатываемой в основном митохондриями, которые служат «энергетической фабрикой» в эукариотических клетках и играют важную роль в метаболизме липидов и углеводов для получения энергии в виде адено-зинтрифосфата (АТФ).

Митохондрии – это высокодинамичные двухмембранные цитоплазматические органеллы (рис. 1), ответственные за энергоснабжение клеток с помощью системы окислительного фосфорилирования, которые обладают собственным геномом – митохондриальной ДНК (mtDNA), кодирующими основные белковые субъединицы комплекса цитохрома С оксидазы (Cytochrome C oxidase – COX) I–V цепи переноса электронов (COX I–V) для синтеза АТФ (рис. 2) [13, 14].

Примерно 90% вырабатываемого АТФ производится с помощью окислительного фосфорилирова-

ния (oxidative phosphorylation – OXPHOS). В митохондриальном матриксе энергетические субстраты вступают в цикл трикарбоновых кислот и генерируют переносчики электронов (никотинамидадениндинуклеотид – NAD и flavinoadениндинуклеотид – FAD), которые перемещаются по цепи переноса электронов и стимулируют выброс протонов из матрикса в межмембранные пространство, образуя, таким образом, электрохимический градиент, называемый «трансмембранный потенциал митохондрий» (ТМПМ) [15, 16]. COX IV достигает последнего этапа дыхательной цепи митохондрий, на котором он принимает электроны от восстановленных молекул связанного с внутренней мембраной митохондрий цитохрома С (Cyt C) и переносит их на кислород и протоны, образуя молекулы воды. COX V преобразует энергию движения протонов, фосфорилируя АДФ в АТФ (рис. 2) [13, 17].

Кроме продукции энергии, митохондрии участвуют во многих жизненно важных клеточных

Рисунок 1.

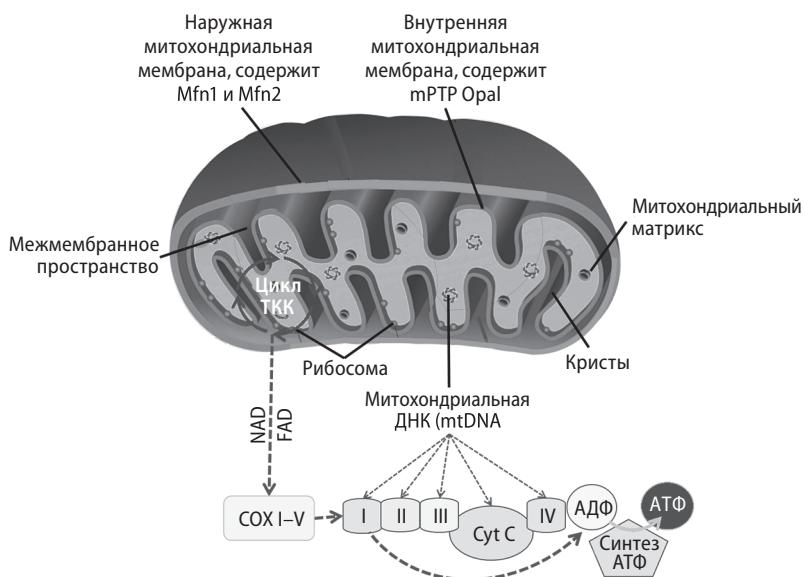
Схема структуры митохондрии (адаптировано из открытых источников).

Примечание.

Структура митохондрии, включающая внешнюю митохондриальную мембрану, внутреннюю митохондриальную мембрану, межмембранные пространства и митохондриальный матрикс, в котором энергетические субстраты вступают в цикл трикарбоновых кислот и генерируют переносчики электронов (NAD и FAD), которые стимулируют выброс протонов из матрика в межмембранные пространства, образуя трансмембранный потенциал митохондрий (ТМПМ). Митохондриальный геном (mtDNA), расположенный в митохондриальном матриксе, содержит 37 генов, кодирующих 13 белков окислительного фосфорилирования (OXPHOS), 2 рибосомальные РНК, 22 тРНК и регуляторную область D-петли. mtDNA кодирует основные белковые субъединицы комплекса цитохром С оксидазы (Cytochrome C oxidase – COX) I–V цепи переноса электронов (COX I–V) для синтеза АТФ.

Figure 1.

Diagram of the structure of mitochondria (adapted from open sources).



процессах, включая цикл образования мочевины, метаболизм железа, гомеостаз кальция, пролиферацию клеток и передачу сигналов, связанных с повреждениями молекулярных структур, метаболизме аминокислот и липидов, а также в апоптозе. [18–22].

Регулируя врожденные иммунные реакции, митохондрии контролируют воспаление и развитие связанных с ним заболеваний [23]. Кроме того, митохондрии играют важную роль в поддержании окислительно-восстановительного состояния клеток, балансируя выработку АФК и их выведение системой антиоксидантной защиты. Нарушение этих

процессов в митохондриях может служить причиной возникновения и прогрессирования заболеваний печени. Когда ферментативные и неферментативные антиоксиданты в печени перегружаются активными формами кислорода, а поврежденные митохондрии не способны поглощать избыточно вырабатываемые АФК, возникает окислительный стресс, что приводит к гепатоцеллюлярной дисфункции и, в конечном итоге, к фиброзу печени и считается одной из причин гибели гепатоцитов [1]. Снижение окислительного стресса может препятствовать развитию фиброза печени [24].

Митохондрии и активные формы кислорода

АФК являются побочными продуктами OXPHOS во время аэробного дыхания, представляют собой группу высокоактивных кислородсодержащих

молекул, которые включают в себя не только супероксидный анион-радикал (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2) и гидроксильный радикал ($HO\cdot$),

Рисунок 2.

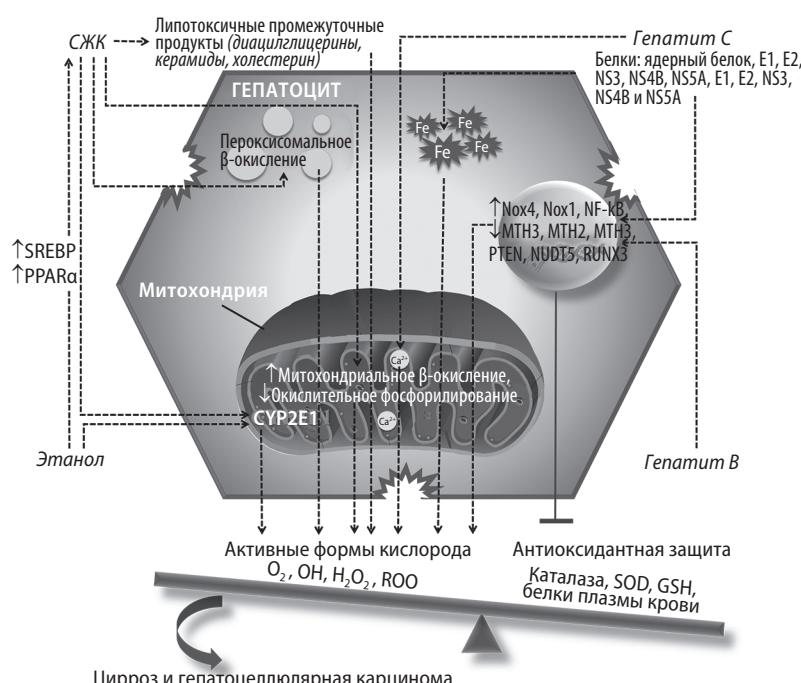
Схема механизмов и путей, которые приводят к окислительному стрессу при хронических заболеваниях печени разной этиологии.

Примечание.

СЖК – свободные жирные кислоты; CYP2E1 – Cytochrome P450 2E1 – Член системы оксидазы смешанного действия цитохрома P450, которая участвует в метаболизме ксенобиотиков в организме; SOD – супероксиддисмутаза; SREBP (Sterol regulatory element-binding protein) – фактор транскрипции, играет роль в синтезе липидов. PPAR α (peroxisome proliferator activated receptors) – рецептор пероксисом, способен регулировать аутофагию. GSH – глутатион; ROO – перекисный радикал (активная форма кислорода), который может участвовать в повреждении ДНК.

Figure 2.

Scheme of mechanisms and pathways that lead to oxidative stress in chronic liver diseases of different etiologies.



но и различные пероксиды, такие как нуклеиновые кислоты, липиды и белковые пероксиды [25]. Повышенный уровень АФК вызывает открытие переходных пор митохондриальной проницаемости (mitochondrial permeability transition pore – mPTP) [26], которые представляют собой белок, образующийся во внутренней мембране митохондрий, а их открытие увеличивает проницаемость митохондриальных мембран, сопровождающуюся поступлением большого количества воды и ионов в митохондриальный матрикс, что приводит к набуханию митохондрий и разрыву их внешней мембраны, за которым следует «фаза взрыва» продукции АФК, приводящая к окислительному повреждению mtDNA, белков и липидов (рис. 2) [27, 28, 29]. Однако, высвобождение АФК, связанное с кратковременным обратимым открытием mPTP, представляет собой адаптивную функцию поддержания жизнедеятельности путем своевременного высвобождения из митохондрий накопленных потенциально токсичных уровней АФК [30]. Но чрезмерное количество АФК приводит к более длительному раскрытию mPTP и нарушению ТМПМ. Таким образом, митохондрии являются и основными продуцентами, и мишениями для АФК.

Митохондриальная динамика

Под митохондриальной динамикой подразумевают процесс слияния и деления митохондрий, т.е. перестройку митохондриальной сети, которая происходит постоянно даже в покоящихся клетках, что поддерживает нормальную морфологию и функциональное состояние митохондрий [34].

Слияние – это объединение двух отдельных митохондрий в единое целое, гарантирующее, по крайней мере, одну копию mtDNA на митохондрию, а также эффективный OXPHOS [35]. Слияние происходит либо конец в конец с образованием вытянутых, а иногда и кольцевых митохондрий, либо боковым способом, когда появляются Т-образные митохондрии (рис. 3) [36].

Слияние – это высококоординированный процесс. Первый этап, когда происходит слияние наружных мембран двух митохондрий, в основном контролируется митофузинами 1-го и 2-го типов (mitofusins 1 – MFN1; mitofusins 2 – MFN2), закрепленными на внешней митохондриальной мемbrane (outer mitochondrial membrane – OMM), которые, образуя гомо- или гетеродимеры, координируют слияние двух ОММ. При этом MFN1 в основном регулирует слияние наружных мембран различных митохондрий, MFN2 участвует в образовании МАМ-комплексов (mitochondria-associated membranes) с эндоплазматическим ретикулумом (ЭПР) [37, 38, 39].

На втором этапе, который регулируется локализованным в цитоплазме белком Opa1 (Optic Atrophy-1) и кардиолипином (cardiolipin – CL) происходит слияние внутренних мембран митохондрий (inner mitochondrial membranes – IMM) [39–42].

Для содействия слиянию мембран присутствие MFN1 и MFN2 требуется в обеих ОММ в отличие от Opa1, присутствие которого для обеспечения

Для защиты от АФК и их устранения клетки вырабатывают вещества для антиоксидантной защиты, которые включают эндогенные и экзогенные, а также ферментативные и неферментативные антиоксиданты (рис. 2). Так, первым охарактеризованным антиоксидантным ферментом является супероксиддисмутаза (SOD), которая вместе с каталазой может расщеплять супероксид (O_2^-) на кислород и перекись водорода. В митохондриях дисмутазная активность SOD усиливает превращение супероксид-аниона в H_2O_2 и кислород, после чего H_2O_2 разлагается на воду – реакция, которая катализируется каталазой и глутатионпероксидазой (GPx-1), а для ферментативной активности в качестве субстрата используется глутатион (GSH), который также служит эндогенным антиоксидантным механизмом внутри клеток. GPx представляет собой группу ферментов, способных, используя GSH в качестве субстрата, восстанавливать гидропероксиды [31]. Что касается неферментативных механизмов антиоксидантной защиты, то для селективного удаления дисфункциональных митохондрий и элиминации митохондриальных АФК используется форма аутофагии – митофагия, которая удаляет поврежденные митохондрии, производящие АФК, посредством целенаправленной аутофагии [32, 33].

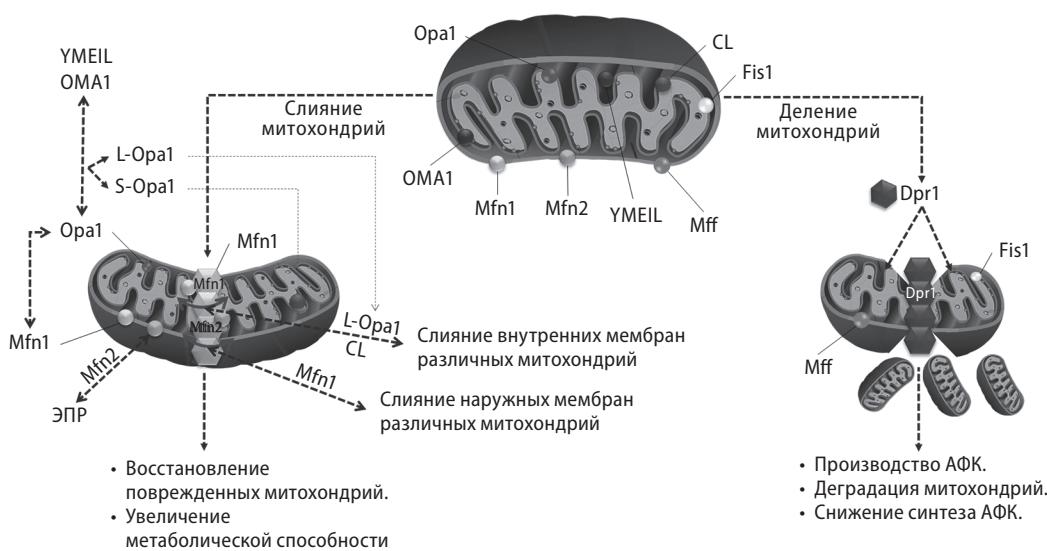
слияния достаточно в IMM [43]. Opa1 взаимодействует с MFN1, и нарушение этого взаимодействия приводит к фрагментации митохондрий [39, 44]. Более того, расщепление Opa1 митохондриальными металлопротеазами (OMA1 Zinc Metallopeptidase) OMA1 и YME1L (YME1-Like Protein 1) приводит к образованию одной длинной изоформы (L-Opa1), которая остается прикрепленной к IMM (Inter-membrane space), и одной короткой изоформы (S-Opa1), которая высвобождается в межмембранные пространство (IMS) [39, 45, 46]. Хотя повышенное расщепление Opa1 часто связано с митохондриальной дисфункцией [47], протеолитическая активация Opa1 необходима для слияния митохондрий [48], поскольку L-Opa1 необходим для связывания IMM [49], а S-Opa1 усиливает взаимодействие L-Opa1 и CL (Cardiolipin) во время слияния IMM [39, 41].

Деление относится к удалению/отделению одной части митохондрии из основной органеллы. Это разделение (фрагментация) может происходить либо симметрично, когда две полученные митохондрии имеют схожую дыхательную ёмкость и мембранный потенциал, либо асимметрично, когда деление приведет к образованию одной здоровой митохондрии и одной поврежденной, причем последняя будет подвергаться деградации с помощью митофагии [39, 50–53]. Другой механизм деления митохондрий представляет собой пролиферацию этих органелл, когда их разделение проходит по центру материнской митохондрии, увеличивая их число.

Для начала митохондриального деления необходимо образование контактов этих органелл с ЭПР [34, 39, 54]. Инициируются механизмы белком Drp1 (dynamin-related protein 1). Вероятно, что выбор механизма митохондриального деления опосредует

Рисунок 3.
Слияние и деление митохондрий и клеточная активность.

Figure 3.
Mitochondrial fusion and fission and cellular activity.



Примечание.

АФК – активные формы кислорода. ЭПР – эндоплазматический ретикулум. CL (cardiolipin) – кардиолипин – фосфолипид, который является важным компонентом внутренней мембраны митохондрий. Drp1 (dynamin-related protein 1) – белок-регулятор митохондриальной динамики. Fis1 (Fission 1) – белок митохондриального деления 1. Mff (mitochondrial fission factor) – белок внешней митохондриальной мембраны, который служит основным молекулярным посредником, регулирующим фрагментацию митохондрий при их делении. Mfn1 (mitofusins 1) – митофузин 1; Mfn2 (mitofusins 2) – митофузин 2; митофузин 1

и митофузин 2 убиквитинируются PINK1/parkin-зависимым образом при индукции митофагии. Opa1 (Optic Atrophy-1) – динаминоподобный белок, локализуется во внутренней мемbrane митохондрий, регулирует слияние митохондрий и структуру крист, способствует синтезу АТФ и апоптозу. OMA1 – митохондриальный фермент металлоэндопептидаза, локализуется во внутренней мемbrane митохондрий. YME1L (YME1-Like Protein 1) – фермент АТФ-зависимая металлопротеаза, участвует в поддержании структуры митохондрий, катализирует деградацию белков в межмембранный области митохондрий.

белки наружной мембраны. Так, процесс пролиферации активирует белок Mff (mitochondrial fission factor), а для активации механизма фрагментации важен белок Fis1 (Fission 1) [32, 34, 39, 55–59]. Деление координируется цитозольным, связанным с динамином белком Drp1, который перемещается в наружную мембрану митохондрий (ОММ), контактирует с белками внутренней мембраны (ИММ) и способствует сжатию органеллы, что приводит

к ее разрыву. Если показатели ТМПМ соответствуют норме, то митохондрии переходят в следующий цикл биогенеза. При повышении или снижении ТМПМ митохондрия окружается белками PINK1 (PTEN-induced kinase 1), Parkin и убиквитином, которые маркируют органеллу как мишень для митофагии [58, 60, 61, 62], что сопровождается удалением митохондрий.

Дисбаланс в митохондриальной динамике

Морфология митохондрий тесно связана с их функциями и в основном определяется процессами деления и слияния. Оба эти процессы тонко настроены и находятся под влиянием фундаментальных клеточных процессов, таких как гомеостаз кальция, выработка АТФ и АФК. Слияние митохондрий стимулируется стрессом и потребностью в энергии. Слияние, вызванное стрессом, позволяет митохондриям обмениваться компонентами, такими как комплексы цепей переноса электронов, которые необходимы для выработки АТФ. Деление митохондрий обычно происходит, когда генерируются новые митохондрии и отделяются неработоспособные органеллы. Кроме того, баланс деления/слияния защищает клетки, модулируя митофагию и биогенез митохондрий [63].

Самосборка различных изоформ Drp1 в конструкционное кольцо осуществляется при участии других элементов деления, таких как Mff (mitochondrial fission factor) [64] и CL [65]. Роль Fis1 (Fission,

Mitochondrial 1) в делении митохондрий является спорной, поскольку изначально он был описан как рецептор, закрепленный на ОММ, способствующий митохондриальной локализации Drp1 [66], но исследования показали, что Fis1 может вызывать фрагментацию митохондрий, ингибируя активность гуанозинтрифосфат гидролазы (ГТФ-азы) в аппарате слияния (MFN1, MFN2 и Opa1) [67]. Фосфорилирование различных остатков серина в домене ГТФ-азы усиливает (серин 616) или уменьшает (серин 637) сродство Drp1 к ОММ и ее рецепторным молекулам [68]. Место деления для привлечения Drp1 в митохондриях отмечено эндоплазматическим ретикулумом (ЭПР). ЭПР обволакивает митохондрии и обеспечивает их сужение в местах контакта ЭПР-митохондрии [54, 69]. Ключевую роль играет связанный с ЭПР белок инвертированный формин 2 (inverted formin 2–INF2), который, контролируя сборку актина, вызывает сужения еще до привлечения Drp1 в митохондрии [69].

Митохондриальный биогенез

Механизм биогенеза митохондрий

Для поддержания оборота, качества и количества митохондрий необходим митохондриальный биогенез, который строго регулируется коактиватором пероксисом PGC-1. Одному из этих белков – PGC-1α (peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator 1α) принадлежит наиболее значимая роль в регуляции биогенеза митохондрий. Митохондриальный транскрипционный фактор A (mitochondrial transcription factor A – TFAM) управляет репликацией, транскрипцией и поддержанием mtDNA [70, 71]. PGC-1α может активировать ядерный респираторный фактор 1 и связываться с ним на промоторе TFAM, тем самым стимулируя синтез митохондрий. Кроме того, PGC-1α коактивирует ядерные рецепторы PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptor), которые регулируют экспрессию генов в клетке, индуцируя экспрессию митохондриального фермента CPT-1 (Carnitine palmitoyltransferase I) и белка UCP-2 (Mitochondrial uncoupling proteins),

которые отвечают за β-окисление жирных кислот – FAO (Fatty acid beta-oxidation) и отключение потребления кислорода от синтеза АТФ [72, 73]. AMPK (Activated Protein Kinases) и фермент Sirt-1, расположенные преимущественно в клеточном ядре – это два метаболических сенсора, которые непосредственно модулируют активность PGC-1α посредством фосфорилирования и деацетилирования соответственно. Более того, PGC-1α необходим для индукции ферментов, уничтожающих АФК, включая GPx-1 и SOD2 [74].

Ремоделирование митохондрий и биогенез являются важными механизмами адаптации к клеточному стрессу и метаболическим изменениям (рис. 4) [75].

Таким образом, биогенез митохондрий – это результат транскрипционных и трансляционных синтезов, которые происходят как непосредственно в митохондриях, так и в ядре.

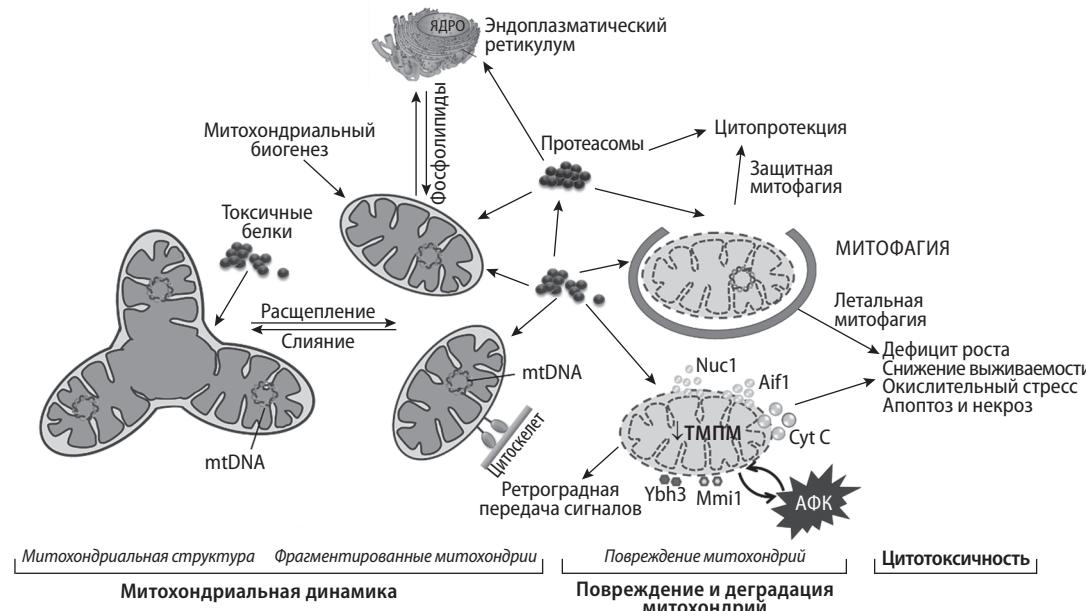
Контроль качества митохондрий

Гомеостаз митохондрий основан на координации всех происходящих в них действий и регулируется двумя процессами, которые выполняют противоположные функции: аутофагией митохондрий, называемой митофагией, когда дефектные митохондрии избирательно устраняются лизосомами,

и биогенезом митохондрий, при котором новые митохондрии генерируются из существующих (митохондриальный биогенез) [76]. При этом PGC-1α присоединяется к хроматину и служит плейотропным регулятором множества путей, взаимодействуя с ядерными рецепторами или активируя

Рисунок 4.
Схема митохондриальной динамики.

Figure 4.
Schematic diagram of mitochondrial dynamics.



Примечание.

Митохондриальная динамика, повреждение и деградация, а также зависимая от митохондрий гибель клеток в результате экспрессии токсичных белков. Митохондрии являются частью сети, которая формируется путем слияния или фрагментации на отдельные органеллы путем деления. Они транспортируются вдоль цитоскелета. Поврежденные митохондрии становятся мишенью для цитоплазматических белков, включая Ybh3 и Mmi1, которые продуцируют АФК или высвобождают белки в цитозоль, включая цитохром C, Aif1 и Nuc1, вызывая апоптоз и некроз. Митофагия и протеасомозависимые пути удаляют

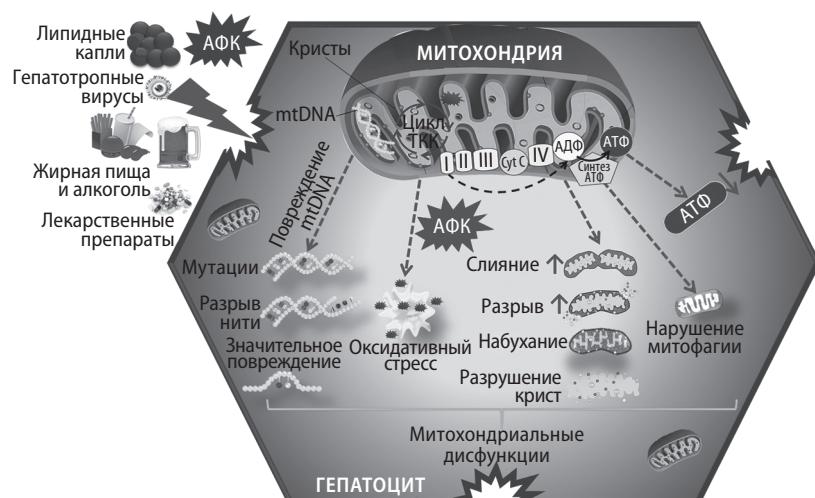
поврежденные митохондрии, а митохондриальный биогенез и ретроградная передача сигналов участвуют в пополнении и восстановлении митохондриального пула, соответственно. Токсичные белки вызывают повреждение митохондрий и гибель клеток: они могут препятствовать слиянию, делению и подвижности митохондрий, или могут прерывать деградацию митохондрий, вызывая «летальную митофагию», или могут непосредственно влиять на функцию митохондрий. АФК – активные формы кислорода; ТМПМ – трансмембранный потенциал митохондрий; mtDNA – митохондриальная ДНК.

Рисунок 5. Различные виды митохондриальной дисфункции.**Примечание.**

АФК – активные формы кислорода. АДФ – адено-зиндиfosфатаза. АТФ – аденоинтрифосфатаза. Цикл ТТК – цикл трикарбоновых кислот. mtDNA – митохондриальная ДНК.

Figure 5.

Different types of mitochondrial dysfunction.



факторы транскрипции, тем самым способствуя биогенезу митохондрий и метаболической активности [71, 77, 78]. Все эти процессы образуют динамическую сеть, которая осуществляет «контроль качества» митохондрий и восстанавливает гомеостаз во время недостатка энергии или после повреждения митохондрий.

Кроме того, на динамику митохондрий могут влиять АФК, которые, например, инициируют митофагию, вызывая перемещение Parkin из цитоплазмы в поврежденные митохондрии и активируя путь PINK1/Parkin, которые являются крупными ГТФазами, играющими роль

в убиквитинировании – процессе, при котором молекулы помечаются убиквитином для последующей деградации в протеасомах или лизосомах [79]. Экзогенное добавление АФК способствует фрагментации митохондрий в фибробластах [80].

Митохондриальная дисфункция в основном включает в себя следующие аспекты: 1). Нарушение «контроля качества» митохондрий, при котором наблюдается дисбаланс в митохондриальной динамике, аномалии в митохондриальном биогенезе и изменения в митофагии. 2). Накопление АФК. 3). Повреждение mtDNA. На рис. 5 показаны виды митохондриальных дисфункций.

Нарушение контроля качества митохондрий

Для нормального функционирования клетке необходимо поддерживать популяцию митохондрий, способных выполнять возложенные на них функции. Как ключевые процессы контроля качества митохондрий в клетках действуют несколько тесно взаимосвязанных механизмов, включая митохондриальную динамику (слияние и деление), регулируемых белками Drp1 и Mfn2 соответственно, а также макроаутофагию (митофагию), осуществляемую белками BNIP3 (BNIP3 – BCL2/adenovirus E1B 19 kDa protein-interacting protein 3), BNIP3L/NIX

(BNIP3L/NIX – BNIP3-like), PINK1 (PINK1 – Serine/threonine PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1) и Parkin [35, 81].

Процессы контроля качества митохондрий не допускают накопление поврежденных органелл в клетке, что, в частности, препятствует аккумуляции АФК, которые, в свою очередь, способны стимулировать развитие различных заболеваний. Защита от разрушительного действия АФК реализуется клетками посредством ферментативной антиоксидантной системы (рис. 2).

Митофагия

Молекулярные механизмы, ведущие к митофагии

Макроаутофагия митохондрий (митофагия) – это процесс самодеградации, который обычно стимулируется в условиях недостатка питательных веществ или клеточного стресса. Во время аутофагии белки, макромолекулы и/или органеллы поглощаются двухмембранный везикулой, называемой аутофагосомой, которая в конечном итоге сливается с лизосомой, где происходит деградация подлежащего удалению содержимого [35, 82].

Митофагия обеспечивает избирательное удаление поврежденных или дисфункциональных митохондрий.

Распад внутриклеточного материала позволяет рециркулировать необходимым строительным блокам для метаболических и биосинтетических

процессов в клетках. Как важный – хотя и не уникальный – механизм для избирательной маркировки предназначенных для деградации аутофагическим аппаратом цитоплазматических веществ, действует убиквитинирование. Убиквитинированные мишени затем распознаются специфическими рецепторами аутофагии (p62/SQSTM1 и оптинейрин (OPTN) [83], которые способны связывать как убиквитин, так и липидированные члены семейства проаутофагических белков ATG8 (LC3A/LC3B/LC3C/GABARAP/GABARAP1/GABARAP2 (GABARAP – Gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein; GABARAP1 – GABARAP-like 1; GABARAP2 – GABARAP-like 2) через их домен, взаимодействующий с LC3 (LIR) [84].

Сигнальные пути, участвующие в регуляции митофагии

Перепроизводство АФК и повреждение митохондриальных белков, а также повреждение mtDNA могут привести к необратимой деполяризации мембран митохондрий и снижению ТМПМ, что является характерными признаками повреждения или дисфункции митохондрий. В этих условиях митофагия уменьшает высвобождение (утечку) mtDNA и выработку свободных радикалов путем разрушения поврежденных митохондрий и подавляет воспалительную реакцию, вызванную повреждением молекулярных структур (DAMPs), и последующее вторичное повреждение печени.

Митофагия и повреждение печени

Митофагия – это важнейший защитный механизм, который предотвращает гибель клеток и способствует их восстановлению. Однако несвоевременное удаление поврежденных митохондрий усугубляет отложение липидов и перекисное окисление в гепатоцитах. Ингибирование митофагии, опосредованное BNIP3 или Parkin, способствует утечке mtDNA из цитоплазмы в макрофаги и активации Ccl4-индуцированного пути cGAS/STING/NLRP3 и, следовательно, повышает уровни интерферона- β , фактора некроза

опухоли- α и интерлейкина-6 в печени, тем самым усугубляя её повреждение и развитие фиброза (рис. 6) [87, 88].

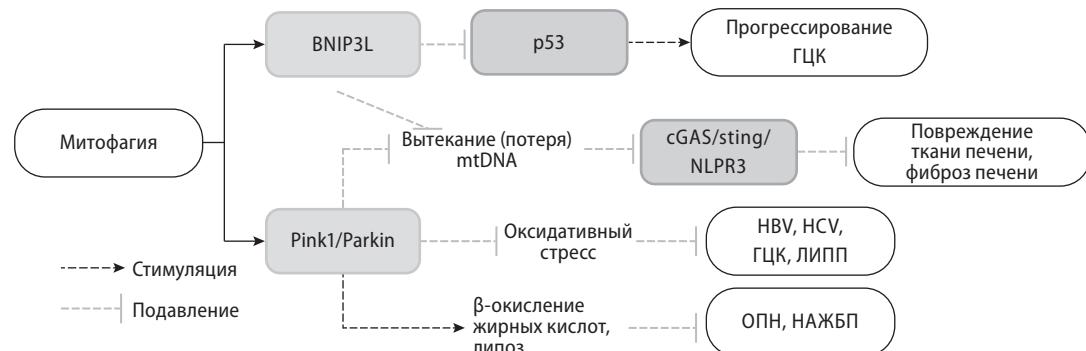
На сегодняшний день клеточная митофагия осуществляется с помощью путей Pink1/Parkin, BNIP3L/Nix и FUN14 [85]. Pink-1 обычно не обнаруживается в здоровых митохондриях, но накапливается во внешней мембране митохондрий в ответ на деполяризацию мембранны. Он привлекает Parkin из цитозоля в поврежденные митохондрии и активирует активность убиквитинилазы E3 Parkin, после чего Parkin убиквитинирует белки внешней мембраны митохондрий, привлекая адаптеры аутофагии, включая SQSTM1/p62, белки гена BRCA1 (NBR1) и оптинейрина, которые связываются с LC3 в аутофагосомах, приводя к деградации митохондрий [86].

опухоли- α и интерлейкина-6 в печени, тем самым усугубляя её повреждение и развитие фиброза (рис. 6) [87, 88].

Следует отметить, что перекрестная регуляция митофагии и митохондриального синтеза является важным механизмом, участвующим в восстановлении тканей после ишемико-реперфузионного повреждения. Нарушение аутофагии усугубляет оксидативный стресс и увеличивает некротическую и апоптотическую гибель клеток при внутрипеченочном повреждении.

Рисунок 6.
Роль митофагии
при заболеваниях
печени.

Figure 6.
The role of mitophagy
in liver diseases.



Примечание.

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома.

ЛИПП – лекарственно-индуцированное поражение

печени. НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.

ОПН – острая печёночная недостаточность. HBV – вирус

гепатита В. HCV – вирус гепатита С. BNIP3L, Pink1/Parkin – белки путей митофагии. p53 – транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл. cGAS/sting/NLPR3 – сигнальные пути.

Заболевания печени и митохондриальная дисфункция

Печень является основным органом обмена веществ в организме и обладает высокой способностью к регенерации и самовосстановлению. Каждый гепатоцит содержит 1000–2000 митохондрий. Однако дефекты митохондрий или снижение активности этой органеллы могут снижать синтез АТФ, вызывать нарушение иммунной регуляции, стимулировать запограммированную гибель клеток и задерживать регенерацию печени после её повреждения [89]. Дефекты в митохондриальных функциях не только влияют на

гомеостаз клеток, биоэнергетику и окислительно-восстановительный контроль, но и имеют решающее значение для гибели клеток. Такие митохондриальные дисфункции, как нарушение ТМПМ, снижение активности комплексов дыхательной цепи митохондрий и снижение выработки АТФ способствуют развитию фиброза печени, цирроза и рака [90, 91, 92].

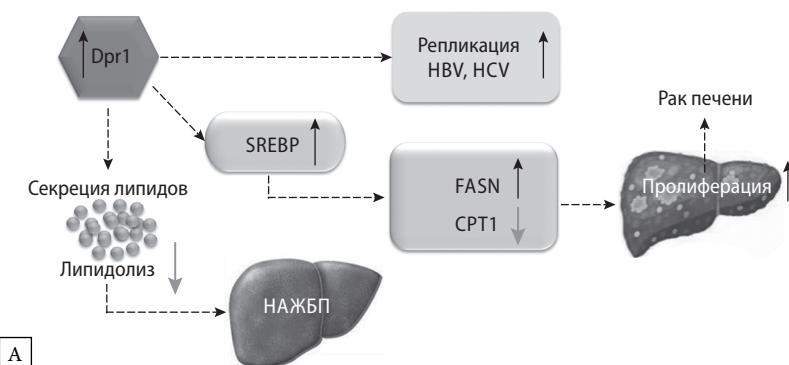
Таким образом, изучение механизма митохондриальной дисфункции, участвующей в развитии заболеваний печени, имеет большое значение.

Рисунок 7.

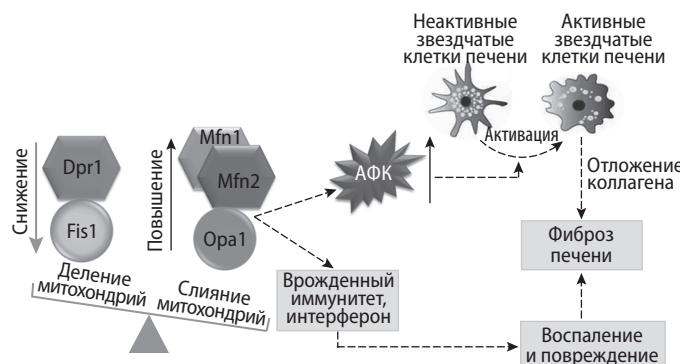
Механизмы несбалансированной динамики митохондрий, связанные с заболеваниями печени.

Figure 7.

Mechanisms of unbalanced mitochondrial dynamics associated with liver diseases.



А



Б

Дисбаланс в митохондриальной динамике при вирусных гепатитах

Заражение вирусом гепатита С (HCV) усиливает оксидативный стресс с помощью нескольких механизмов. Вирусные белки, в первую очередь ядерные белки, E1, E2, NS3, NS4B и NS5A, усиливают оксидативный стресс за счет ингибирования комплексов в транспортной цепи митохондрий [93], изменения гомеостаза внутриклеточного кальция [93, 94], снижения антиоксидантной защиты [95] и усиления регуляции таких ферментов, как Nox4, которые генерируют АФК [96]. Основной белок HCV путем модулирования генов, которые участвуют в регуляции клеточного цикла и антиоксидантной защите, противостоит аутофагии и апоптозу, вызванным оксидативным стрессом, способствуя образованию ГЦК и усилиению выработки АФК [97, 98, 99]. Белки HCV повышают уровень железа в печени за счет снижения уровня регулятора всасывания железа гепсидина, что приводит к оксидативному стрессу, вызванному железом [93, 100]. Также было обнаружено, что прооксидантное состояние способствует распространению HCV инфекции за счет повышенного высвобождения вирусных частиц в результате аутофагии [101], а также вызывает реактивацию репликации HCV в гепатоцитах (рис. 7А) [102].

Длительное инфицирование вирусом гепатита В (HBV) приводит к нарушению цитоскелета и морфологическим аномалиям митохондрий, включая потерю правильной трубчатой или круглой формы, исчезновение крист и набухание (рис. 2) [103]. Изменения в митохондриальной динамике в сторону усиленного деления и митофагии, вызванные репликацией HBV, помогают подавлять врожденные иммунные реакции

в клетках хозяина и способствуют репликации вируса и персистенции инфекции [104, 105]. При этом обнаруживаются повышенные сывороточные показатели оксидативного стресса (гидроксил, перекись водорода, синглетный кислород, гидроперекись липидов и супероксид) и снижены сывороточные показатели антиоксидантов (общий сульфогидрил, витамин С, мочевая кислота, витамин Е, билирубин) [106]. Оксидативный стресс при HBV-инфекции опосредуется белком HBV X (HBx) посредством подавления регуляции генов, кодирующих белки, которые противодействуют оксидативному стрессу (MTH1, MTH2, MTH3 и NUDT5), что приводит к накоплению их прооксидантных субстратов [107]. Гиперпродукция АФК вызывает повреждение mtDNA [108], инактивирует опухолевые супрессоры, такие как RUNX3 [109], и активирует факторы транскрипции, такие как ядерный факторkapпа B (NF-кB) и STAT-3. Активация NF-кB приводит к ингибированию гибели клеток за счет индукции антиапоптотических генов, таких как Bcl-XL, c-FLIP и A1/Bfl-1, и экспрессии генов-антиоксидантов, включая тяжелую цепь ферритина и супероксиддисмутазу, которые повышают выживаемость клеток, что приводит к таким патологическим состояниям, как фиброз печени и ГЦК. Выработка АФК также жестко регулируется вирусными белками HBx и HBeAg, особенно на ранних стадиях инфекции, что позволяет избежать врожденных иммунных реакций и приводит к возникновению хронической инфекции. Подобно HCV, распространение HBV также опосредуется АФК-зависимыми механизмами [1].

Дисбаланс в митохондриальной динамике при неалкогольной жировой болезни печени

Значительная роль митохондриальной динамики и при НАЖБП. Диета с высоким содержанием жиров или холестерина вызывает структурные дефекты митохондрий печени и дисбаланс в слиянии/делении, на что указывают потеря крист, разреженный матрикс, низкие уровни OPA1 и MFN1/2 и повышенная экспрессия Drp1 [110]. Исследования на животных раннего возраста показали, что ингибирование Drp1 гепатоцитов уменьшает простой стеатоз печени. При этом возможным основным механизмом является ингибирование деления митохондрий гепатоцитов, что приводит к увеличению утечки протонов. Это не только усиливает окисление липидов, но и снижает выработку АФК [111]. Однако у животных «пожилого» возраста блокада Drp1 усугубляет неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), вызванный диетой с высоким содержанием жиров и фруктозы, при этом усиливается внутрипеченочная липотоксичность, вызванная накоплением неэтерифицированных жирных кислот,

и усиливается интегрированная реакция митохондрий на стресс в печени, несмотря на снижение общего содержания внутрипеченочных липидов [112]. Этот противоречивый результат позволяет предположить, что частичное ингибирование Drp1 может быть эффективным только для предотвращения простого стеатоза, но оно вредно для пациентов с диагностированным НАСГ. Дисбаланс в митохондриальной динамике и накопление печеночных липидов и АФК могут усиливать друг друга и образовывать порочный круг, что в конечном итоге усугубляет повреждение печени (рис. 6А).

Несбалансированная динамика митохондрий сопровождается избыточной продукцией АФК, активирующих звёздчатые клетки печени, что ведёт к фиброзу печени. Фиброз печени также развивается вследствие воспаления, вызванного нарушением врождённых иммунологических реакций вследствие дисбаланса митохондриальной динамики (рис. 7Б).

Митохондриальный биогенез при заболеваниях печени

Установлено, что нарушение функции ОХРНО является основной причиной резистентности к инсулину, а печеночная инсулинерезистентность часто связана с накоплением триглицеридов в гепатоцитах и развитием НАЖБП [113]. Биогенез митохондрий также связан с энергетическим обменом. Активация путей PGC-1α/PPARγ/PLIN способствует синтезу митохондрий и предотвращает дисфункцию ОХРНО и липидоз при экспериментальной НАЖБП [114]. Ресвератрол и гинзенозид усиливают биосинтез митохондрий печени и улучшают функциональную способность ОХРНО и чувствительность к инсулину, способствуя Sirt-1-опосредованному деацетилированию PGC-1α [115]. Возможный основной механизм заключается в том, что гепатоциты подвергаются

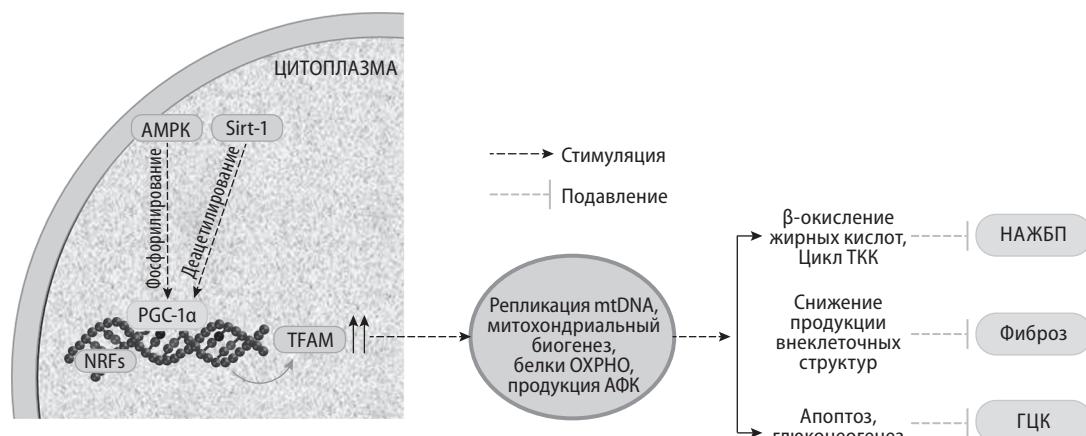
энергетическому метаболическому перепрограммированию, чтобы адаптироваться к снижению окислительного фосфорилирования: увеличение анаэробного гликолиза в качестве компенсации за выработку АТФ и повышение утилизации жирных кислот и глюкозы (рис. 8).

Одному из этих белков – PGC-1α (peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator 1α) принадлежит наиболее значимая роль в регуляции биогенеза митохондрий. Митохондриальный транскрипционный фактор А (mitochondrial transcription factor A – TFAM) управляет репликацией, транскрипцией и поддержанием mtDNA

Таким образом, умеренное повышение или снижение активности ОХРНО может быть полезным для улучшения нарушенных метаболических

Рисунок 8.
Роль митохондриального биогенеза при заболеваниях печени.

Figure 8.
The role of mitochondrial biogenesis in liver diseases.



Примечание.

АФК – активные формы кислорода. ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома. Цикл ТКК – цикл трикарбоновых кислот. НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени. AMPK (Activated Protein Kinases) – активированные протеинкиназы, активируют фосфорилирование. mtDNA – митохондриальная ДНК. NRFs – транскрипционные факторы биогенеза митохондрий. ОХРНО (oxidative phosphorylation) – окислительное фосфорилирование. Sirt-1 – фермент, расположенный преимущественно в ядре, активирует деацетилирование. PGC-1α (peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator 1α) – активатор рецепторов. TFAM (mitochondrial transcription factor A – митохондриальный транскрипционный фактор).

phosphorylation) – окислительное фосфорилирование. Sirt-1 – фермент, расположенный преимущественно в ядре, активирует деацетилирование. PGC-1α (peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator 1α) – активатор рецепторов. TFAM (mitochondrial transcription factor A – митохондриальный транскрипционный фактор).

процессов. Однако неясно, способствует ли длительное снижение активности ОХРНО улучшению состояния при НАЖБП.

Прогрессирование от простого стеатоза печени до выраженного НАСГ строго связано со снижением функции митохондрий, включая снижение биогенеза, FAO и ОХРНО [116]. Длительный холестаз подавляет активацию AMPK/Sirt-1 и не активирует PGC-1 α , что еще больше снижает биогенез митохондрий и вызывает истощение mtDNA, что приводит к необратимому повреждению печени [90]. Напротив, специфичная для печени сверхэкспрессия PGC-1 α заметно улучшает функцию митохондрий печени, увеличивает полный цикл FAO и трикарбоновых кислот и уменьшает накопление липидов как *in vivo*, так и *in vitro* [117]. Аналогичным образом, хлорогеновая кислота ингибирует активацию звездчатых клеток печени, стимулируя биогенез митохондрий, и снижает индуцированную HMGBl продукцию внеклеточного матрикса в синусоидальных эндотелиальных клетках печени, уменьшая накопление липидов и фиброз [118].

PGC-1 α может действовать как опухолевый супрессор при ГЦК, и он выполняет свою функцию, усиливая биогенез митохондрий, опосредуя глюкоконеогенез и инициируя путь апоптоза [119, 120]. PGC-1 β обладает высокой степенью идентичности последовательности и функцией, сходной с PGC-1 α , в резистентных к сорифенибу клетках ГЦК. В ответ на лечение сорифенибом усиленная деградация PGC-1 β сопровождается снижением содержания митохондрий и их дыхательной способности, что приводит к снижению выработки АФК и лекарственной устойчивости. [121]. Аналогичным образом, пероральный прием мелатонина ослабляет CCl4-индуцированный фиброз печени, улучшая процесс набухания митохондрий и предотвращая нарушения биогенеза и митофагии митохондрий [122].

Митохондрии играют важную роль в развитии *алкогольной болезни печени*. Употребление

алкоголя способствует фрагментации и увеличению митохондрий. Наличие мегамитохондрий в биоптатах печени больных алкоголизмом или мышей, которых кормили алкоголем, считается важным признаком алкогольной болезни печени [123]. Белок Drp-1, формирующий митохондрии, который служит движущим фактором фрагментации органелл, является основным медиатором, вызывающим структурные изменения. Специфическая для печени инактивация Drp-1 усиливает развитие мегамитохондрий и снижает вызванную алкоголем гепатотоксичность. Предполагается, что появление мегамитохондрий является адаптивным механизмом, который может противодействовать чрезмерному делению и митофагии, и что использование ингибитора Drp-1 может быть многообещающим методом лечения алкогольной болезни печени [124]. Однако было показано, что у мышей с блокадой Drp-1, получавших алкоголь, наблюдалось более серьезное повреждение печени и выраженный фиброз. Показано, что мегамитохондрии трудно удалить путем митофагии из-за их размера, а накопление мегамитохондрий приводит к накоплению нарушенной mtDNA, что еще больше активирует воспаление [125]. Равновесие между делением и слиянием митохондрий, а не просто усиленное образования мегамитохондрий, вероятно, имеет важное значение для поддержания клеточной функции. Таким образом, потеря Drp-1 может, в конечном итоге, сопровождаться дезадаптацией митохондрий и нарушением митофагии, что приводит к нарушению регуляции иммунных реакций, которые усугубляют повреждение печени.

Митохондриальный биогенез участвует в адаптивном ответе на метаболический стресс, вызванный алкоголем. Кратковременное употребление алкоголя усиливает регуляцию PGC-1 α и митохондриального дыхания, тем самым способствуя катаболизму алкоголя в печени [126].

Заключение

Чрезвычайно важно поддержание целостности и гомеостаза митохондрий, что достигается за счет постоянного их слияния и деления. Слияние митохондрий позволяет осуществлять перенос генных продуктов между митохондриями для оптимального функционирования, особенно в условиях метаболического стресса и воздействия окружающей среды. С другой стороны, расщепление имеет решающее значение для деления митохондрий и контроля качества. Дисбаланс между этими двумя процессами связан с развитием различных заболеваний.

Динамика митохондрий регулируется двумя наборами противоположных процессов: слиянием и расщеплением митохондрий, биогенезом и деградацией митохондрий (включая митофагию), а также такими процессами, как внутриклеточный транспорт. Эти процессы поддерживают митохондриальный гомеостаз, регулируют форму, объем и функцию митохондрий и все чаще рассматриваются как важнейшие компоненты

клеточной реакции на стресс. Динамика митохондрий зависит от стадии развития и возраста, типа клеток, факторов окружающей среды и генетического фона. Многие гены, ответственные за митохондриальный гомеостаз, являются генами, детерминирующими болезни. Дефицит этих генов часто приводит к повышению чувствительности к воздействию окружающей среды, но при определенных обстоятельствах может также способствовать защите. Ингибирование митохондриальной динамики также влияет на устранение непоправимых повреждений mtDNA и передачу мутаций в mtDNA.

Динамика митохондрий играет сложную роль в определении судьбы клеток, и ее роль зависит от типа заболевания и конкретных условий. Поддержание баланса между делением и слиянием митохондрий, а не просто блокирование одного или другого, является многообещающим терапевтическим подходом при заболеваниях печени.

Литература | References

- Seen S. Chronic liver disease and oxidative stress – a narrative review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15(9):1021–1035. doi: 10.1080/17474124.2021.1949289.
- Sepanlou S. G., Safiri S., Bisignano C. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(3):245–266. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
- Rui F., Yang H., Hu X., Xue Q., Xu Y., Shi J., Li J. Renaming NAFLD to MAFLD: advantages and potential changes in diagnosis, pathophysiology, treatment, and management. *Infect Microb Dis.* 2022;4(2):49–55. doi: 10.1097/IM9.0000000000000089.
- Anthony P. P., Ishak K. G., Nayak N. C., Poulsen H. E., Scheuer P. J., Sabin L. H. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol.* 1978;31(5):395–414. doi: 10.1136/jcp.31.5.395.
- Berumen J., Baglieri J., Kisseleva T., Mekeel K. Liver fibrosis: pathophysiology and clinical implications. *WIREs Mech Dis.* 2021;13(1): e1499. doi: 10.1002/wsbm.1499.
- Qian Z., Liang J., Huang R. et al. HBV integrations reshaping genomic structures promote hepatocellular carcinoma. *Gut.* 2024;73(7):1169–1182. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330414.
- Wolfe W., Xiang Z., Yu X., Li P., Chen H., Yao M., Fe Yi., Huang Y., Yin Y., Xiao H. The challenge of applications of probiotics in gastrointestinal diseases. *Advanced Gut & Microbiome Research.* 2023. doi: 10.1155/2023/1984200.
- Marcellin P., Gane E., Buti M. et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet.* 381 (9865) (2013), pp. 468–475. Y. Sun, J. Zhou, L. Wang, et al. New classification of liver biopsy assessment for fibrosis in chronic hepatitis B patients before and after treatment. *Lancet.* 2013;381(9865):468–75. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61425-1
- Su TH., Kao JH., Liu CJ. Molecular mechanism and treatment of viral hepatitis-related liver fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2014;15(6):10578–604. doi: 10.3390/ijms150610578
- Sun Y., Zhou J., Wang L. et al. New classification of liver biopsy assessment for fibrosis in chronic hepatitis B patients before and after treatment. *Hepatology.* 2017;65(5):1438–1450. doi: 10.1002/hep.29009.
- Wu J., Huang F., Ling Z. et al. Altered faecal microbiota on the expression of Th cells responses in the exacerbation of patients with hepatitis E infection. *J Viral Hepat.* 2020;27(11):1243–1252. doi: 10.1111/jvh.13344.
- Asrani S. K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P. S. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019;70(1):151–171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
- Chen P., Yao L., Yuan M., Wang Z., Zhang Q., Jiang Y., Li L. Mitochondrial dysfunction: A promising therapeutic target for liver diseases. *Genes Dis.* 2023;11(3):101115. doi: 10.1016/j.gendis.2023.101115.
- Middleton P., Vergis N. Mitochondrial dysfunction and liver disease: role, relevance, and potential for therapeutic modulation. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14: 17562848211031394. doi: 10.1177/17562848211031394.
- Reichert A. S., Neupert W. Mitochondriomics or what makes us breathe. *Trends Genet.* 2004;20(11):555–62. doi: 10.1016/j.tig.2004.08.012.
- Vercellino I., Sazanov L. A. The assembly, regulation and function of the mitochondrial respiratory chain. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022;23(2):141–161. doi: 10.1038/s41580-021-00415-0.
- Vakifahmetoglu-Norberg H., Ouchida A. T., Norberg E. The role of mitochondria in metabolism and cell death. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;482(3):426–431. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.11.088.
- Horbay R., Bilyy R. Mitochondrial dynamics during cell cycling. *Apoptosis.* 2016;21(12):1327–1335. doi: 10.1007/s10495-016-1295-5.
- Youle R. J., van der Bliek A. M. Mitochondrial fission, fusion, and stress. *Science.* 2012; 337: 1062–1065.
- Adebayo M., Singh S., Singh A. P., Dasgupta S. Mitochondrial fusion and fission: The fine-tune balance for cellular homeostasis. *FASEB J.* 2021 Jun;35(6): e21620. doi: 10.1096/fj.202100067R.
- Meyer J. N., Leuthner T. C., Luz A. L. Mitochondrial fusion, fission, and mitochondrial toxicity. *Toxicology.* 2017 Nov 1;391:42–53. doi: 10.1016/j.tox.2017.07.019.
- Yu F., Abdelwahid E., Xu T., Hu L., Wang M., Li Y., Mogharbel B. F., de Carvalho K. A. T., Guarita-Souza L. C., An Y., Li P. The role of mitochondrial fusion and fission in the process of cardiac oxidative stress. *Histol Histopathol.* 2020 Jun;35(6):541–552. doi: 10.14670/HH-18-191.
- Mansouri A., Gattoliat C. H., Asselah T. Mitochondrial dysfunction and signaling in chronic liver diseases. *Gastroenterology.* 2018;155(3):629–647. doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.083.
- Rezzani R., Franco C. Liver, oxidative stress and metabolic syndromes. *Nutrients.* 2021;13(2):301. doi: 10.3390/nut13020301.
- Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015;4:180–3. doi: 10.1016/j.redox.2015.01.002.
- Zorov D. B., Juhaszova M., Yaniv Y., Nuss H. B., Wang S., Sollott S. J. Regulation and pharmacology of the mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovasc Res.* 2009;83(2):213–25. doi: 10.1093/cvr/cvp151.
- Bernardi P., Petronilli V. The permeability transition pore as a mitochondrial calcium release channel: a critical appraisal. *J Bioenerg Biomembr.* 1996;28(2):131–8. doi: 10.1007/BF02110643.
- Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death. *Biochem J.* 1999;341 (Pt 2) (Pt 2):233–49.
- Zorov D. B., Filburn C. R., Klotz L. O., Zweier J. L., Sollott S. J. Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes. *J Exp Med.* 2000;192(7):1001–14. doi: 10.1084/jem.192.7.1001.
- Zorov D. B., Juhaszova M., Sollott S. J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol Rev.* 2014;94(3):909–50. doi: 10.1152/physrev.00026.2013.
- Gill S. S., Tuteja N. Reactive oxygen species and antioxidant machinery in abiotic stress tolerance in crop plants. *Plant Physiol Biochem.* 2010;48(12):909–30. doi: 10.1016/j.plaphy.2010.08.016.
- Shu L., Hu C., Xu M. et al.. ATAD3B is a mitophagy receptor mediating clearance of oxidative stress-induced damaged mitochondrial DNA. *EMBO J.* 2021;40(8): e106283. doi: 10.15252/embj.2020106283.
- Zhang Y., Qi H., Taylor R., Xu W., Liu L. F., Jin S. The role of autophagy in mitochondria maintenance: characterization of mitochondrial functions in autophagy-deficient

- S. cerevisiae* strains. *Autophagy*. 2007;3(4):337–46. doi: 10.4161/auto.4127.
34. Moore M. P., Cunningham R. P., Meers G. M. et al. Compromised hepatic mitochondrial fatty acid oxidation and reduced markers of mitochondrial turnover in human NAFLD. *Hepatology*. 2022;76(5):1452–1465. doi: 10.1002/hep.32324.
35. Kameoka S., Adachi Y., Okamoto K., Iijima M., Sesaki H. Phosphatidic Acid and Cardiolipin Coordinate Mitochondrial Dynamics. *Trends Cell Biol*. 2018;28(1):67–76. doi: 10.1016/j.tcb.2017.08.011.
36. Chan D. C. Mitochondrial Dynamics and Its Involvement in Disease. *Annu Rev Pathol*. 2020;15:235–259. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032711.
37. de Brito O. M., Scorrano L. Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria. *Nature*. 2008;456(7222):605–10. doi: 10.1038/nature07534.
38. Sukhorukov V. S., Voronkova A. S., Baranich T. I. et al. Molecular Mechanisms of Interactions between Mitochondria and the Endoplasmic Reticulum: A New Look at How Important Cell Functions are Supported. *Mol Biol (Mosk)*. 2022;56(1):69–82. doi: 10.31857/S0026898422010098.
39. Vara-Perez M., Felipe-Abrio B., Agostinis P. Mitophagy in Cancer: A Tale of Adaptation. *Cells*. 2019;8(5):493. doi: 10.3390/cells8050493.
40. Adebayo M., Singh S., Singh A. P., Dasgupta S. Mitochondrial fusion and fission: The fine-tune balance for cellular homeostasis. *FASEB J*. 2021;35(6): e21620. doi: 10.1096/fj.202100067R.
41. Ban T., Ishihara T., Kohno H. et al. Molecular basis of selective mitochondrial fusion by heterotypic action between OPA1 and cardiolipin. *Nat Cell Biol*. 2017;19(7):856–863. doi: 10.1038/ncb3560.
42. Kameoka S., Adachi Y., Okamoto K., Iijima M., Sesaki H. Phosphatidic Acid and Cardiolipin Coordinate Mitochondrial Dynamics. *Trends Cell Biol*. 2018;28(1):67–76. doi: 10.1016/j.tcb.2017.08.011.
43. Song Z., Ghochani M., McCaffery J. M., Frey T. G., Chan D. C. Mitofusins and OPA1 mediate sequential steps in mitochondrial membrane fusion. *Mol Biol Cell*. 2009;20(15):3525–32. doi: 10.1091/mbc.e09–03–0252.
44. Cipolat S., Martins de Brito O., Dal Zilio B., Scorrano L. OPA1 requires mitofusin 1 to promote mitochondrial fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(45):15927–32. doi: 10.1073/pnas.0407043101.
45. Ehses S., Raschke I., Mancuso G. et al. Regulation of OPA1 processing and mitochondrial fusion by m-AAA protease isoenzymes and OMA1. *J Cell Biol*. 2009;187(7):1023–36. doi: 10.1083/jcb.200906084.
46. Griparic L., Kanazawa T., van der Bliek A. M. Regulation of the mitochondrial dynamin-like protein Opa1 by proteolytic cleavage. *J Cell Biol*. 2007;178(5):757–64. doi: 10.1083/jcb.200704112.
47. Duvezin-Caubet S., Jagasia R., Wagener J., et al. Proteolytic processing of OPA1 links mitochondrial dysfunction to alterations in mitochondrial morphology. *J Biol Chem*. 2006;281(49):37972–9. doi: 10.1074/jbc.M606059200.
48. Mishra P., Carelli V., Manfredi G., Chan D. C. Proteolytic cleavage of Opa1 stimulates mitochondrial inner membrane fusion and couples fusion to oxidative phosphorylation. *Cell Metab*. 2014;19(4):630–41. doi: 10.1016/j.cmet.2014.03.011.
49. Del Dotto V., Mishra P., Vidoni S. et al. OPA1 Isoforms in the Hierarchical Organization of Mitochondrial Functions. *Cell Rep*. 2017;19(12):2557–2571. doi: 10.1016/j.celrep.2017.05.073.
50. Youle R. J., van der Bliek A. M. Mitochondrial fission, fusion, and stress. *Science*. 2012;337(6098):1062–5. doi: 10.1126/science.1219855.
51. Adebayo M., Singh S., Singh A. P., Dasgupta S. Mitochondrial fusion and fission: The fine-tune balance for cellular homeostasis. *FASEB J*. 2021;35(6): e21620. doi: 10.1096/fj.202100067R.
52. Meyer J. N., Leuthner T. C., Luz A. L. Mitochondrial fusion, fission, and mitochondrial toxicity. *Toxicology*. 2017;391:42–53. doi: 10.1016/j.tox.2017.07.019.
53. Yu F., Abdelwahid E., Xu T. et al. The role of mitochondrial fusion and fission in the process of cardiac oxidative stress. *Histol Histopathol*. 2020;35(6):541–552. doi: 10.14670/HH-18–191.
54. Friedman J. R., Lackner L. L., West M., DiBenedetto J. R., Nunnari J., Voeltz G. K. ER tubules mark sites of mitochondrial division. *Science*. 2011;334(6054):358–62. doi: 10.1126/science.1207385.
55. Chiu Y. H., Lin S. A., Kuo C. H., Li C. J. Molecular Machinery and Pathophysiology of Mitochondrial Dynamics. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:743892. doi: 10.3389/fcell.2021.743892.
56. Jones A., Thornton C. Mitochondrial dynamics in the neonatal brain – a potential target following injury? *Biosci Rep*. 2022;42(3): BSR20211696. doi: 10.1042/BSR20211696.
57. Kleele T., Rey T., Winter J. et al. Distinct fission signatures predict mitochondrial degradation or biogenesis. *Nature*. 2021;593(7859):435–439. doi: 10.1038/s41586-021-03510-6.
58. Narendra D. P., Youle R. J. Targeting mitochondrial dysfunction: role for PINK1 and Parkin in mitochondrial quality control. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14(10):1929–38. doi: 10.1089/ars.2010.3799.
59. Sprenger H. G., Langer T. The Good and the Bad of Mitochondrial Breakups. *Trends Cell Biol*. 2019;29(11):888–900. doi: 10.1016/j.tcb.2019.08.003.
60. Li Y. J., Cao Y. L., Feng J. X. et al. Structural insights of human mitofusin-2 into mitochondrial fusion and CMT2A onset. *Nat Commun*. 2019;10(1):4914. doi: 10.1038/s41467-019-12912-0.
61. Palmer C. S., Osellame L. D., Laine D., Koutsopoulos O. S., Frazier A. E., Ryan M. T. MiD49 and MiD51, new components of the mitochondrial fission machinery. *EMBO Rep*. 2011;12(6):565–73. doi: 10.1038/embor.2011.54.
62. Smirnova E., Griparic L., Shurland D. L., van der Bliek A. M. Dynamin-related protein Drp1 is required for mitochondrial division in mammalian cells. *Mol Biol Cell*. 2001;12(8):2245–56. doi: 10.1091/mbc.12.8.2245.
63. Guo R., Gu J., Zong S., Wu M., Yang M. Structure and mechanism of mitochondrial electron transport chain. *Biomed J*. 2018;41(1):9–20. doi: 10.1016/j.bj.2017.12.001.
64. Macdonald P. J., Francy C. A., Stepanyants N. et al. Distinct Splice Variants of Dynamin-related Protein 1 Differentially Utilize Mitochondrial Fission Factor as an Effector of Cooperative GTPase Activity. *J Biol Chem*. 2016;291(1):493–507. doi: 10.1074/jbc.M115.680181.
65. Francy C. A., Clinton R. W., Fröhlich C., Murphy C., Mears J. A. Cryo-EM Studies of Drp1 Reveal Cardiolipin Interactions that Activate the Helical Oligomer. *Sci Rep*. 2017;7(1):10744. doi: 10.1038/s41598-017-11008-3.
66. Yoon Y., Krueger E. W., Oswald B. J., McNiven M. A. The mitochondrial protein hFis1 regulates mitochondrial fission in mammalian cells through an interaction with the dynamin-like protein DLP1. *Mol Cell Biol*. 2003;23(15):5409–20. doi: 10.1128/MCB.23.15.5409–5420.2003.

67. Yu R., Jin S. B., Lendahl U., Nistér M., Zhao J. Human Fis1 regulates mitochondrial dynamics through inhibition of the fusion machinery. *EMBO J.* 2019;38(8): e99748. doi: 10.15252/embj.201899748.
68. Serasinghe M. N., Chipuk J. E. Mitochondrial Fission in Human Diseases. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;240:159–188. doi: 10.1007/164_2016_38.
69. Korobova F., Ramabhadran V., Higgs H. N. An actin-dependent step in mitochondrial fission mediated by the ER-associated formin INF2. *Science.* 2013;339(6118):464–7. doi: 10.1126/science.1228360.
70. Kunkel G. H., Chaturvedi P., Tyagi S. C. Mitochondrial pathways to cardiac recovery: TFAM. *Heart Fail Rev.* 2016;21(5):499–517. doi: 10.1007/s10741-016-9561-8.
71. Popov L. D. Mitochondrial biogenesis: An update. *J Cell Mol Med.* 2020;24(9):4892–4899. doi: 10.1111/jcmm.15194.
72. Hu C., Zhang X., Wei W., Zhang N., Wu H., Ma Z., Li L., Deng W., Tang Q. Matrine attenuates oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis in doxorubicin-induced cardiotoxicity via maintaining AMPK α/UCP2 pathway. *Acta Pharm Sin B.* 2019;9(4):690–701. doi: 10.1016/j.apsb.2019.03.003
73. Schlaepfer I. R., Joshi M. CPT1A-mediated fat oxidation, mechanisms, and therapeutic potential. *Endocrinology.* 2020;161(2): bqz046. doi: 10.1210/endocr/bqz046.
74. St-Pierre J., Drori S., Uldry M. et al. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. *Cell.* 2006;127(2):397–408. doi: 10.1016/j.cell.2006.09.024.
75. Han D., Dara L., Win S., Than T. A., Yuan L., Abbasi S. Q., Liu Z. X., Kaplowitz N. Regulation of drug-induced liver injury by signal transduction pathways: critical role of mitochondria. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(4):243–53. doi: 10.1016/j.tips.2013.01.009.
76. Li P. A., Hou X., Hao S. Mitochondrial biogenesis in neurodegeneration. *J Neurosci Res.* 2017;95(10):2025–2029. doi: 10.1002/jnr.24042.
77. Dominy J. E., Puigserver P. Mitochondrial biogenesis through activation of nuclear signaling proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(7): a015008. doi: 10.1101/cshperspect.a015008
78. Liu L., Li Y., Wang J. et al. Mitophagy receptor FUNDC1 is regulated by PGC-1α/NRF1 to fine tune mitochondrial homeostasis. *EMBO Rep.* 2021;22(3): e50629. doi: 10.1525/embr.202050629.
79. Lin Q., Li S., Jiang N., Shao X. et al. PINK1-parkin pathway of mitophagy protects against contrast-induced acute kidney injury via decreasing mitochondrial ROS and NLRP3 inflammasome activation. *Redox Biol.* 2019;26:101254. doi: 10.1016/j.redox.2019.101254
80. Rakovic A., Grünewald A., Kottwitz J., Brüggemann N., Pramstaller P. P., Lohmann K., Klein C. Mutations in PINK1 and Parkin impair ubiquitination of Mitofusins in human fibroblasts. *PLoS One.* 2011;6(3): e16746. doi: 10.1371/journal.pone.0016746.
81. Vara-Perez M., Maes H., Van Dingenen S., Agostinis P. BNIP3 contributes to the glutamine-driven aggressive behavior of melanoma cells. *Biol Chem.* 2019;400(2):187–193. doi: 10.1515/hsz-2018-0208.
82. Levine B., Kroemer G. Biological Functions of Autophagy Genes: A Disease Perspective. *Cell.* 2019;176(1–2):11–42. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.048.
83. Rogov V., Dötsch V., Johansen T., Kirkin V. Interactions between autophagy receptors and ubiquitin-like proteins form the molecular basis for selective autophagy. *Mol Cell.* 2014;53(2):167–78. doi: 10.1016/j.molcel.2013.12.014.
84. Wild P., McEwan D. G., Dikic I. The LC3 interactome at a glance. *J Cell Sci.* 2014;127(Pt 1):3–9. doi: 10.1242/jcs.140426.
85. Galluzzi L., Baehrecke E. H., Ballabio A. et al. Molecular definitions of autophagy and related processes. *EMBO J.* 2017;36(13):1811–1836. doi: 10.1525/embj.201796697.
86. Pickrell A. M., Youle R. J. The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson’s disease. *Neuron.* 2015;85(2):257–73. doi: 10.1016/j.neuron.2014.12.007.
87. Wang Q., Bu Q., Liu M. et al. XBP1-mediated activation of the STING signalling pathway in macrophages contributes to liver fibrosis progression. *JHEP Rep.* 2022;4(11):100555. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100555.
88. Wu N. N., Wang L., Wang L., Xu X., Lopaschuk G. D., Zhang Y., Ren J. Site-specific ubiquitination of VDAC1 restricts its oligomerization and mitochondrial DNA release in liver fibrosis. *Exp Mol Med.* 2023;55(1):269–280. doi: 10.1038/s12276-022-00923-9.
89. Lamanilao G. G., Dogan M., Patel P. S. et al. Key hepatoprotective roles of mitochondria in liver regeneration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2023;324(3): G207–G218. doi: 10.1152/ajpgi.00220.2022.
90. Arduini A., Serviddio G., Escobar J., Tormos A. M., Bellanti F., Viña J., Monsalve M., Sastre J. Mitochondrial biogenesis fails in secondary biliary cirrhosis in rats leading to mitochondrial DNA depletion and deletions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;301(1): G119–27. doi: 10.1152/ajpgi.00253.2010.
91. Larosche I., Lettéron P., Fromenty B., Vadrot N., Abbey-Toby A., Feldmann G., Pessaire D., Mansouri A. Tamoxifen inhibits topoisomerases, depletes mitochondrial DNA, and triggers steatosis in mouse liver. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;321(2):526–35. doi: 10.1124/jpet.106.114546.
92. Liang Y. J., Teng W., Chen C. L. et al. Clinical Implications of HBV PreS/S Mutations and the Effects of PreS2 Deletion on Mitochondria, Liver Fibrosis, and Cancer Development. *Hepatology.* 2021;74(2):641–655. doi: 10.1002/hep.31789.
93. Sekine S., Ito K., Watanabe H., Nakano T. et al. Mitochondrial iron accumulation exacerbates hepatic toxicity caused by hepatitis C virus core protein. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015;282(3):237–43. doi: 10.1016/j.taap.2014.12.004.
94. Dionisio N., Garcia-Mediavilla M. V., Sanchez-Campos S. et al. Hepatitis C virus NS5A and core proteins induce oxidative stress-mediated calcium signalling alterations in hepatocytes. *J Hepatol.* 2009;50(5):872–82. doi: 10.1016/j.jhep.2008.12.026
95. Pal S., Polyak S. J., Bano N., Qiu W. C., Carithers R. L., Shuhart M., Gretch D. R., Das A. Hepatitis C virus induces oxidative stress, DNA damage and modulates the DNA repair enzyme NEIL1. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(3):627–34. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06128.x.
96. Smirnova O. A., Ivanova O. N., Bartosch B. et al. Hepatitis C Virus NS5A Protein Triggers Oxidative Stress by Inducing NADPH Oxidases 1 and 4 and Cytochrome P450 2E1. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:8341937. doi: 10.1155/2016/8341937.
97. Hara Y., Hino K., Okuda M., Furutani T. et al. Hepatitis C virus core protein inhibits deoxycholic acid-mediated apoptosis despite generating mitochondrial reactive oxygen species. *J Gastroenterol.* 2006;41(3):257–268.
98. Ríos-Ocampo W. A., Daemen T., Buist-Homan M., Faber K. N., Navas M. C., Moshage H. Hepatitis C virus core or NS3/4A protein expression preconditions hepatocytes against oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. *Redox Rep.* 2019;24(1):17–26. doi: 10.1080/13510002.2019.1596431.

99. Seo Y.L., Heo S., Jang K.L. Hepatitis C virus core protein overcomes H2O2-induced apoptosis by downregulating p14 expression via DNA methylation. *J Gen Virol.* 2015;96(Pt 4):822–832. doi: 10.1099/vir.0.000032.
100. Miura K., Taura K., Kodama Y., Schnabl B., Brenner D.A. Hepatitis C virus-induced oxidative stress suppresses hepcidin expression through increased histone deacetylase activity. *Hepatology.* 2008;48(5):1420–9. doi: 10.1002/hep.22486.
101. Medvedev R., Ploen D., Spengler C., Elgner F., Ren H., Buntén S., Hildt E. HCV-induced oxidative stress by inhibition of Nrf2 triggers autophagy and favors release of viral particles. *Free Radic Biol Med.* 2017;110:300–315. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.06.021.
102. Anticoli S., Amatore D., Matarrese P., De Angelis M., Palamara A.T., Nencioni L., Ruggieri A. Counteraction of HCV-induced oxidative stress concurs to establish chronic infection in liver cell cultures. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:6452390. doi: 10.1155/2019/6452390.
103. Zai W., Hu K., Ye J. et al. Long-Term Hepatitis B Virus Infection Induces Cytopathic Effects in Primary Human Hepatocytes, and Can Be Partially Reversed by Antiviral Therapy. *Microbiol Spectr.* 2022;10(1): e0132821. doi: 10.1128/spectrum.01328-21
104. Kim S.J., Khan M., Quan J., Till A., Subramani S., Siddiqui A. Hepatitis B virus disrupts mitochondrial dynamics: induces fission and mitophagy to attenuate apoptosis. *PLoS Pathog.* 2013;9(12): e1003722. doi: 10.1371/journal.ppat.1003722.
105. Kim S.J., Syed G.H., Khan M., Chiu W.W., Sohail M.A., Gish R.G., Siddiqui A. Hepatitis C virus triggers mitochondrial fission and attenuates apoptosis to promote viral persistence. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(17):6413–8. doi: 10.1073/pnas.1321114111.
106. Duygu F., Karsen H., Aksoy N., Taskin A. Relationship of oxidative stress in hepatitis B infection activity with HBV DNA and fibrosis. *Ann Lab Med.* 2012;32(2):113–8. doi: 10.3343/alm.2012.32.2.113.
107. Lin Y. T., Liu W., He Y., Wu Y. L., Chen W. N., Lin X. J., Lin X. Hepatitis B virus X protein increases 8-Oxo-7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine (8-OxodG) level via repressing MTH1/ MTH2 expression in hepatocytes. *Cell Physiol Biochem.* 2018;51(1):80–96. doi: 10.1159/000495166.
108. Jung S. Y., Kim Y. J. C-terminal region of HBx is crucial for mitochondrial DNA damage. *Cancer Lett.* 2013;331(1):76–83. doi: 10.1016/j.canlet.2012.12.004.
109. Poungpairoj P., Whongsiri P., Suwannasin S., Khlaiphengsin A., Tangkijvanich P., Boonla C. Increased oxidative stress and RUNX3 hypermethylation in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma (HCC) and induction of RUNX3 hypermethylation by reactive oxygen species in HCC cells. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(13):5343–8. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.13.5343.
110. Domínguez-Pérez M., Simoni-Nieves A., Rosales P. et al. Cholesterol burden in the liver induces mitochondrial dynamic changes and resistance to apoptosis. *J Cell Physiol.* 2019;234(5):7213–7223. doi: 10.1002/jcp.27474.
111. Galloway C. A., Lee H., Brookes P. S., Yoon Y. Decreasing mitochondrial fission alleviates hepatic steatosis in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014;307(6): G632–41. doi: 10.1152/ajpgi.00182.2014.
112. Steffen J., Ngo J., Wang S. P. et al. The mitochondrial fission protein Drp1 in liver is required to mitigate NASH and prevents the activation of the mitochondrial ISR. *Mol Metab.* 2022;64:101566. doi: 10.1016/j.molmet.2022.101566.
113. Piccinin E., Villani G., Moschetta A. Metabolic aspects in NAFLD, NASH and hepatocellular carcinoma: the role of PGC1 coactivators. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(3):160–174. doi: 10.1038/s41575-018-0089-3.
114. Afonso M. B., Islam T., Magusto J. et al. RIPK3 dampens mitochondrial bioenergetics and lipid droplet dynamics in metabolic liver disease. *Hepatology.* 2023;77(4):1319–1334. doi: 10.1002/hep.32756.
115. Lagouge M., Argmann C., Gerhart-Hines Z. et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell.* 2006;127(6):1109–22. doi: 10.1016/j.cell.2006.11.013.
116. Moore M. P., Cunningham R. P., Meers G. M. et al. Compromised hepatic mitochondrial fatty acid oxidation and reduced markers of mitochondrial turnover in human NAFLD. *Hepatology.* 2022;76(5):1452–1465. doi: 10.1002/hep.32324.
117. Morris E. M., Meers G. M., Booth F. W., Fritsche K. L., Hardin C. D., Thyfault J. P., Ibdah J. A. PGC-1α overexpression results in increased hepatic fatty acid oxidation with reduced triacylglycerol accumulation and secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(8): G979–92. doi: 10.1152/ajpgi.00169.2012.
118. Miao H., Ouyang H., Guo Q., Wei M., Lu B., Kai G., Ji L. Chlorogenic acid alleviated liver fibrosis in methionine and choline deficient diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in mice and its mechanism. *J Nutr Biochem.* 2022;106:109020. doi: 10.1016/j.jnutbio.2022.109020.
119. Liu R., Zhang H., Zhang Y. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha acts as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol.* 2017;39(4):1010428317695031. doi: 10.1177/1010428317695031.
120. Wang B., Hsu S. H., Frankel W., Ghoshal K., Jacob S. T. Stat3-mediated activation of microRNA-23a suppresses gluconeogenesis in hepatocellular carcinoma by down-regulating glucose-6-phosphatase and peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha. *Hepatology.* 2012;56(1):186–97. doi: 10.1002/hep.25632.
121. Xu J., Ji L., Ruan Y. et al. UBQLN1 mediates sorafenib resistance through regulating mitochondrial biogenesis and ROS homeostasis by targeting PGC1β in hepatocellular carcinoma. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):190. doi: 10.1038/s41392-021-00594-4.
122. Kang J. W., Hong J. M., Lee S. M. Melatonin enhances mitophagy and mitochondrial biogenesis in rats with carbon tetrachloride-induced liver fibrosis. *J Pineal Res.* 2016;60(4):383–93. doi: 10.1111/jpi.12319.
123. Han D., Johnson H. S., Rao M. P. et al. Mitochondrial remodeling in the liver following chronic alcohol feeding to rats. *Free Radic Biol Med.* 2017;102:100–110. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.020.
124. Palma E., Ma X., Riva A. et al. Dynamin-1-Like Protein Inhibition Drives Megamitochondria Formation as an Adaptive Response in Alcohol-Induced Hepatotoxicity. *Am J Pathol.* 2019;189(3):580–589. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.11.008.
125. Ma X., Chen A., Melo L. et al. Loss of hepatic DRP1 exacerbates alcoholic hepatitis by inducing megamitochondria and mitochondrial maladaptation. *Hepatology.* 2023;77(1):159–175. doi: 10.1002/hep.32604.
126. Han D., Ybanez M. D., Johnson H. S. et al. Dynamic adaptation of liver mitochondria to chronic alcohol feeding in mice: biogenesis, remodeling, and functional alterations. *J Biol Chem.* 2012;287(50):42165–79. doi: 10.1074/jbc.M112.377374.