

КРИТИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ПАТОЛОГИЙ

*Д.Б. Зоров¹, Е.Ю. Плотников¹, Д.Н. Силачев¹, Л.Д. Зорова¹,
И.Б. Певзнер¹, В.А. Бабенко¹, В.А. Попков^{1,2}, С.Д. Зоров²,
Н.В. Андрианова², Т.И. Данилина², А.В. Марков²*

¹Институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ,
Москва, zorov@belozersky.msu.ru

²Факультет биоинформатики и биоинженерии МГУ, Москва

Митохондрии все больше привлекают внимание представителей разных отраслей биомедицины, что объясняется многообразием митохондриальных функций. Предположение, а потом и его укрепление, прокариотического происхождения митохондрий открыло новые перспективы митохондриальных исследований (Зоров и соавт., 2014). В рамках этого предположения становится более понятным неоднозначное и понимаемое нами как эгоистическое поведение митохондрий в клетке, которое уже было трактовано нами как «митохондрии: друзья и враги» (Зоров и соавт., 2007). Так называемое «вражеское» поведение митохондрий проявляется в том, что в громадном большинстве случаев именно митохондрия отдает приказ на убийство клетки хозяина, а следом и органа, в котором находятся эти клетки. Однако, в принципе, эта смертельная функция митохондрий полностью обоснована как необходимая для устранения клеток с неправильными функциями, возникшими в результате повреждения. Наличие в органе неправильно функционирующих клеток может быть крайне вредным для данного органа, а, может быть, и для всего организма (Zorov et al., 2017). Для этого процесса устранения механизм оценки «негодности» данной клетки и запуск ее утилизации должен быть очень тонко отрегулирован. Учитывая ключевую роль митохондрий в этом процессе, крайне важным является функциональное состояние митохондрий, ибо нарушение митохондриальных функций приведет к неправильному приказу на уничтожение нужных неповрежденных клеток, прежде всего постмитотических, таких как кардиомиоциты, нейроны, эпителиоциты и пр.

Сегодня является уже доказанным факт, что митохондрии ответственны за множество клеточных, органных и организменных патологий, и становится очевидной роль митохондрий в индукции этих патологий, не опосредованная производством энергии, то есть не связанная с изменением окислительного фосфорилирования (Zorov et al., 1997). Стало ясным, что существует некая паракринная регуляция деятельности клетки, которая исходит от митохондрий. Механизм «разговора» между митохондрией и клеткой, видимо реализуемый на химической основе, особенно сильно проявляет себя на примере перемещения митохондрий из одной клетки в другую, что сопровождается изменением фенотипа клетки-акцептора (Plotnikov et al., 2008, Plotnikov et al., 2010, Babenko et al., 2015).

Для оценки того, насколько «правильно» функционирует митохондрия, необходимо представление критического параметра, который отражает «правильность» или «неправильность» действия. Оценка работы контроля качества митохондрий, в результате которой утилизируются плохо функционирующие митохондрии, дает возможность предположить, что таким фактором является значение трансмембранного потенциала на внутренней мембране митохондрий ($\Delta\psi$) (Зорова и соавт., 2017, Zorova et al., 2018). По непонятным причинам гомеостаз $\Delta\psi$ является основополагающим для митохондрий, и те митохондрии, которые неспособны поддерживать оптимальное значение $\Delta\psi$, подлежат утилизации через ауто(мито)фагию. Особенно четким такое требование проявляется в гипоксических условиях, когда митохондрия сама неспособна к исполнению

окислительного синтеза АТФ, но использует внутриклеточный АТФ для поддержания $\Delta\psi$ за счет обращения работы АТФ синтазного комплекса (Di Lisa et al., 1995). Заметим, что это происходит в условиях энергетического кризиса, когда вся клетка испытывает очень серьезные проблемы, вызванные дисбалансом между продукцией и потреблением АТФ. Однако одной из серьезных причин возникновения патологий или проявления старения системы является нарушение этих связей, которые приводят к тому, что даже митохондрии с неоптимальным значением $\Delta\psi$ не утилизируются в клетке, что приводит к увеличению гетерогенности митохондриальной популяции в клетке. С нашей точки зрения гетерогенность $\Delta\psi$ в клетке является первопричиной возникновения патологий и старения (Попков и соавт., 2015).

В первичной основе создания гетерогенной популяции митохондрий, по нашим представлениям, находится процесс фрагментации (расщепления) митохондриального ретикула на ряд митохондриальных фрагментов, как ответ на повреждение митохондрий, чаще всего имеющего окислительную природу, то есть опосредованную окислительным стрессом (Zorov et al., 2017, Vorobjev and Zorov, 1983, Зоров и соавт., 2015). При этом наблюдается внутримитохондриальная перестройка с отмишиванием поврежденных внутримитохондриальных структур и интактных частей митохондрий. Следующее за этим асимметрическое деление митохондрий приводит к образованию неповрежденных митохондрий, которые впоследствии за счет слияния образуют в клетке полноценно функционирующий митохондриальный ретикулум, и поврежденные, плохо функционирующие, митохондриальные фрагменты, которые претерпевают процесс переработки (митофагии). Сам процесс митофагии стартует с мечения поврежденных митохондриальных структур с последующим образованием аутофагосомы, которая в дальнейшем сливается с лизосомой, в результате чего поврежденная митохондрия полностью деградирует. Такое постоянное уничтожение поврежденных и ненужных митохондрий является пререквизитом для нормального функционирования клетки и в клетке в идеале существует равновесие между образованием новых и уничтожением старых митохондрий, а сам процесс отбраковки ненужных митохондрий получил название механизма проверки качества митохондрий. Однако в реальных условиях происходит отход от идеала, и поврежденные митохондрии пропускаются через отбор, то ли за счет испорченности машины мечения поврежденных митохондриальных структур, то ли за счет порчи механизма митофагии. Любая из этих причин в конечном счете приведет к отмеченной выше гетерогенности митохондриальной популяции, как движущей силе возникновения патологий и старения.

Правильность указанных выше выводов была нами проверена на целом ряде патологий, включающих ишемическое повреждение органа (мозг или почка), рабдомиолиз, пиелонефрит и старение организма, где прослеживалась связь между изменением сигнальных функций митохондрий и целого ряда биохимических параметров в ткани, не всегда сопутствующих с уничтожением нефункциональных митохондрий (Plotnikov et al., 2007).

Коррекция митохондриальных функций в направлении нормы оказалась возможной при нормализации внутриклеточного и внутримитохондриального редокс уровня, в частности достигаемого добавлением в систему антиоксидантов широкого толка или митохондриально-направленных, или ингибиторов сигнальных систем терминальных элементов апоптотического каскада (например киназы гликогенсинтазы-3 β) (Plotnikov et al., 2007, 2013).

Поддержано Российским научным фондом (грант 14-15-00147).

Литература

Зоров Д.Б., Исаев Н.К., Плотников Е.Ю., Зорова Л.Д., Стельмашук Е.В., Васильева А.К., Архангельская А.А., Хряпенкова Т.Г. Митохондрия как многоликий Янус // Биохимия. – 2007. – Т. 72 (10). – С. 1371–1384.

- Зоров Д.Б., Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Зоров С.Д., Бабенко В.А., Янкаускас С.С., Попков В.А., Савина П.С.* Микробиота и митобиота. Поставив знак равенства между митохондрией и бактерией // *Биохимия*. – 2014. – Т. 79 (10). – С. 1252–1268.
- Зоров Д.Б., Воробьев И.А., Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Бабенко В.А., Зоров С.Д., Янкаускас С.С., Попков В.А.* Фрагментация (дробление) митохондрий. Частные воросы. Биологические мембраны, 32(5-6):338–345, 2015.
- Зорова Л.Д., Попков В.А., Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Певзнер И.Б., Янкаускас С.С., Зоров С.Д., Бабенко В.А., Зоров Д.Б.* Функциональная значимость митохондриального мембранного потенциала // *Биологические мембраны* – 2017. – Т. 34 (6). – С. 93–100.
- Попков В.А., Плотников Е.Ю., Лямзаев К.Г., Силачев Д.Н., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Янкаускас С.С., Зоров С.Д., Бабенко В.А., Зоров Д.Б.* Миторазнообразии // *Биохимия*. – 2015. – Т. 80(5). – С. 631–641.
- Babenko, V.A., Silachev, D.N., Zorova, L.D., Pevzner, I.B., Khutornenko, A.A., Plotnikov, E.Y., Sukhikh, G.T., Zorov, D.B.* Improving the Post-Stroke Therapeutic Potency of Mesenchymal Multipotent Stromal Cells by Cocultivation With Cortical Neurons: The Role of Crosstalk Between Cells // *Stem Cells Translational Medicine*. – 2015. – V. 4 (9). – P. 1011–1020.
- Di Lisa, F., Blank, P.S., Colonna, R., Gambassi, G., Silverman, H.S., Stern, M.D., Hansford, R.G.* Mitochondrial membrane potential in single living adult rat cardiac myocytes exposed to anoxia or metabolic inhibition // *J. Physiol*. – 1995 – V. 486 (Pt 1). – P. 1–13.
- Plotnikov E.Y., Khryapenkova T.G., Vasileva A.K., Marey M.V., Galkina S.I., Sukhikh G.T., Zorov D.B.* Cell-to-cell cross-talk between mesenchymal stem cells and cardiomyocytes in coculture // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2008. – V. 12 (1). – P. 1–12.
- Plotnikov, E.Y. Kazachenko, A.V., Vyssokikh, M.Y., Vasileva A.K., Tcvirkun, D.V., Isaev, N.K., Kirpatovskiy, V.I., and Zorov, D.B.* The role of mitochondria in oxidative and nitrosative stress during ischemia/reperfusion in the rat kidney // *Kidney International*. – 2007. – V. 72 (12). – P. 1493–1502.
- Plotnikov, E.Y., Morosanov, M.A., Pevzner, I.B., Zorova, L.D., Manskikh V.N., Pulkova, N.V., Galkina, S.I., Skulachev, V.P., Zorov, D.B.* Protective effect of mitochondria-targeted antioxidants in an acute bacterial infection // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2013. – V. 110 (33). – P. E3100–E3108.
- Plotnikov, E.Y., Chupyrkina, A.A., Pevzner, I.B., Isaev, N.K., Zorov, D.B.* Myoglobin causes oxidative stress, increase of no production and dysfunction of kidney's mitochondria // *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*. – 2009. – V. 1792 (8). – P. 796–803.
- Plotnikov, E.Y., Khryapenkova, T.G., Galkina, S.I., Sukhikh, G.T., Zorov, D.B.* Cytoplasm and organelle transfer between mesenchymal multipotent stromal cells and renal tubular cells in co-culture // *Experimental Cell Research*. – 2010. – V. 316.(15). – P. 2447–2455.
- Vorobjev, I.A., Zorov, D.B.* Diazepam inhibits cell respiration and induces fragmentation of mitochondrial reticulum // *FEBS letters*. – 1983. – V. 163. – P. 311–314.
- Zorov, D.B., Krasnikov, B.F., Kuzminova, A.E., Vyssokikh, M., Zorova, L.D.* Mitochondria revisited. Alternative functions of mitochondria // *Bioscience Reports*. – 1997. – V. 17. – P. 507–520.
- Zorov, D.B., Popkov, V.A., Zorova, L.D., Vorobjev, I.A., Pevzner, I.B., Silachev, D.N., Zorov, S.D., Jankauskas, S.S., Babenko, V.A., Plotnikov, E.Y.* Mitochondrial aging: Is there a mitochondrial clock? // *Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2017. – Т. 72 (9). – С. 1171–1179.
- Zorova, L.D., Popkov, V.A., Plotnikov, E.Y., Silachev, D.N., Pevzner, I.B., Jankauskas, S.S., Babenko, V.A., Zorov, S.D., Balakireva, A.V., Juhaszova, M., Sollott, S.J., Zorov, D.B.* Mitochondrial membrane potential // *Analytical Biochemistry*. – 2018.