

РОЛЬ МИТОХОНДРИЙ В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ, ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ И СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

УДК 615

Шендеров Б.А.

ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

ROLE OF MITOCHONDRIA IN PREVENTIVE, RESTORATIVE AND SPORTS MEDICINE

Shenderov B.A.

Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology after G.N.Gabrishevsky, Moscow, Russia

Введение

Цитоплазматические органеллы, осуществляющие биоэнергетические процессы в клетках растений и животных, были открыты в 1841 году; в 1900 году они получили название митохондрии. В 1948 году митохондрии были изолированы в чистой культуре. Присутствие собственной ДНК у этих органелл было установлено лишь в 60-х годах прошлого века. В 1981-1986 годы митохондриальная ДНК (мтДНК) человека была секвенирована, что позволило установить в ней количество генов и их основные функции [1, 2]. Митохондрии, присутствуют у большинства животных клеток (исключение составляют лишь эритроциты крови). Митохондрии являются наиболее распространенным видом бактерий в организме человека; их происхождение связывают с альфа-протеобактериями родов *Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*. В клетках взрослого человека, как полагают, присутствует до 10^{15-17} митохондрий. [3-7].

Структура митохондрий

Типичная клетка млекопитающих содержит от десятков до тысяч митохондрий. Их число, размеры и формы зависят от типа клеток, стадии их развития, температуры, физиологических условий организма, физических упражнений, диеты и других факторов. У молодых здоровых людей разнообразие митохондрий относительно невелико [7]. Изолированные митохондрии имеют размеры схожие с бактериями (порядка $2 \mu\text{m} \times 1 \mu\text{m}$); в клетках они выглядят как единичные гранулированные структуры, которые могут соединяться, формируя небольшие ветвящиеся образования. Маленькие размеры позволяют митохондриям транспортироваться от одной в другие клетки с помощью

транспортных туннельных нанотрубок и микровизукул. Митохондрии имеют двойную липопротеиновую мембрану. Внешняя богата холестерином, имеет мягкую консистенцию и биохимически идентична мембранам эукариотических клеток. Она служит барьером и платформой для обмена продуктов метаболизма между цитоплазмой и межмембранным пространством, защищает клетку от вредных продуктов, образующихся в митохондриях, а также бактериальных токсинов, гамма и УФЛ радиации, гипоксии, других факторов, способных вызывать повреждения мтДНК [8, 9]. Внутренняя мембрана митохондрий морфологически схожа с мембраной бактерий и богата кардиолипином (фосфолипид из 4-х жирных кислот). Повреждения внутренней мембраны меняют структуру митохондрий и объединяют отдельные митохондрии в единое целое [8, 10]. При выделении митохондрий из клеток часто происходит фрагментация этих органелл, сопровождающаяся изменением их проницаемости для кальция и кислорода и увеличением образования свободных радикалов [11]. Содержание и метаболическая активность митохондрий также меняется при дифференциации клеток. Так, в стволовых клетках митохондрии присутствуют в незрелой форме, их размеры уменьшены и они осуществляют преимущественно анаэробный метаболизм. При дальнейшей дифференциации содержание копий мтДНК, уровень дыхания и генерация синтеза АТФ увеличивается [12].

Генетика митохондрий.

Митохондриальный геном включает 1000-2000 клонных ядерных генов и тысячи копий материнской наследуемой мтДНК, кодирующей наиболее важные

гены, связанные с биоэнергетикой клеток [3]. Ядерные митохондриальные гены присутствуют в клеточном хроматине, богатом гистонами. Собственный митохондриальный циркулярный геном (мтДНК-белковый комплекс), называемый нуклеоидом, способен частично транскрибироваться независимо от клеточного ядра. Размер митохондриального генома меньше 1% всей клеточной ДНК и составляет 16,6 kb (около 1000 нуклеотидов). мтДНК не содержит интроны (*introns*) и кодирует 37 генов, в том числе, ответственные за синтез 13 полипептидов, участвующих в транспортной электронной цепи синтеза энергии. Для трансляции собственных белков митохондрии синтезируют две рибосомальные и 22 транспортные РНК. Ядерные и митохондриальные гены совместно участвуют в процессах транскрипции, трансляции белков и в дыхании. Эукариотические клетки способны обмениваться частью своих мтДНК. Несовместимость митохондриальных и ядерных геномов может потенциально влиять на процессы дыхания и реализации других функций клеток [2, 3, 8, 13-16]. В мтДНК обнаружены также гены (*SIRT1* и *SIRT3*), ответственные за эпигенетические модификации ДНК и гистонов в эукариотических и прокариотических клетках [28]. Каждый митохондрийон может содержать 2-10 копий мтДНК. Копии митохондрий в конкретной клетке могут быть либо идентичны (гомоплазма/ *homoplasmy*), либо присутствуют в виде нескольких вариантов (гетероплазма/ *heteroplasmy*). У здоровых людей в большинстве тканей клетки имеют слабо выраженный уровень гетероплазмы митохондрий. При исследовании лейкоцитов, показано, что с возрастом количественное содержание копий митохондрий обычно увеличивается; это нередко ведет к укорочению длины теломеры [3,16-18]. У митохондрий выявлено более 1500 различных белков, которые различаются от тканевой принадлежности клеток. Большинство белков (около 90%) кодируются митохондриальными генами, локализованными в ядерной ДНК [13]. Лишь небольшое количество этих белков несут каталитическую функцию; две трети этих белков контролируют неизвестные функции митохондрий. В митохондриях могут присутствовать белки, проникающие в эти органеллы из цитоплазмы клеток хозяина, что увеличивает размеры митохондриального протеома [1, 3, 8, 17,19]. Наличие мутаций в мтДНК было обнаружено в 1988 году. Наследственные или приобретенные мутации в мтДНК (точечные, делеции и вставки, как в гомо-, так и гетероплазмическом исполнении) происходят в 100-1000 раз чаще, чем в ядерной ДНК. Большинство наследуемых нарушений в мтДНК происходит у детей младшего возраста; эти изменения позднее могут прогрессировать. У каждого из 5000 взрослых жителей Великобритании выявляются патологические мутации мтДНК. При исследовании пуповинной крови новорожденных оказалось, что каждый из двухсот обследованных имеет до 10 схожих патогенных мутаций в мтДНК [1, 3,16, 20, 21]. ДНК-полимераза митохондрий (*PoiG*) полностью различается от ДНК-полимеразы клеточного ядра. Помимо *PoiG*, в митохондриях могут присутствовать полимеразы (*PrimPol*, *PolB*, *PolZ*, *PolH*, *PolQ*) ядерного происхождения, участвующие в потенциальных репликационных и восстанавливающих механизмах [19]. Появились данные, что некоторые типы гистонов могут быть обнаружены в мембранах митохондрий, хотя их количество меньше, чем в клеточном ядре. Некоторые белки выполняют в митохондриях функции, схожие с ядерными гистонами, формируя некоторый эквивалент хроматину клеточного ядра [22, 23].

В формировании митохондриального генома будущего ребенка мтДНК отца не участвует. Все мутации и нарушения в митохондриях наследуются от матери. Подобная наследуемость мтДНК и высокий уровень мутаций митохондриальных генов способствовали аккумуляции генетических вариантов внутри определенных материнских линий (известные как гаплогруппы) в географически изолированных популяциях человека при древнейших миграциях женской половины человечества [3, 20, 24]. Наследуемые матерью мутации возникают среди сотен и тысяч копий мтДНК внутри женских зародышевых клеток; каждая новая мутация приводит к смеси нормальных и мутантных мтДНК (гетероплазма). Прото-ооциты и/или ооциты, несущие серьезные мутационные изменения в мтДНК, обычно селективно элиминируются до, вовремя или вскоре после фертилизации. В результате в клетках сохраняются единичные копии измененных митохондрий. Биоэнергетические вариации в популяционных гаплогруппах, имеют важное эволюционное значение для адаптации живых организмов к изменяющимся условиям среды проживания [3, 16, 19, 20].

Эпигенетика митохондрий

Эпигенетические изменения представляют собой наследуемые изменения, не связанные с изменением последовательности нуклеотидов в составе ДНК. Эпимутации возникают в 100 раз чаще, чем генетические мутации; они возникают на ранних этапах развития организма и могут быть как случайные, так и ответом на воздействие специфических средовых факторов и агентов. Эпигеномные изменения возникают в результате ковалентного присоединения различных химических групп к ДНК, хроматину, гистоновым и другим белкам. Наиболее изученными биохимическими механизмами эпигенетического контроля являются ДНК и гистон-метилирование, ацетилирование, биотинилирование, фосфорилирование, АДФ-рибозилирование и микро РНК – интерференция. Митохондрии активно участвуют в регуляции эпигенетических модификаций клеточного ядерного материала, модулируя экспрессию различных генов в ответе на стресс, затрагивая до 70% генов генома человека. [25, 26]. Уменьшение или увеличение количественного содержания копий мтДНК ведет к изменению метилирования ряда генов, локализованных в ядре клеток [27, 28]. Будучи важнейшим источником субстратов, кофакторов и ферментов (АТФ, ацетил-СоА, НАД⁺, S-аденозилметионин, изоцитрат дегидрогеназа, сукцинат дегидрогеназа, цитрат, оксиглютарат, фумарат, сукцинат, 2-гидроксиглютарат и другие), митохондрии активно участвуют во многих эпигенетических процессах человека. Например, повреждение митохондрий может сопровождаться снижением пула образующегося в тканях S- аденозилметионина и, как следствие, изменять метилирование ядерного генома. От количества в клетках митохондрий зависит не только синтез образующегося АТФ, но и степень активации хроматина при фосфорилировании, метилировании и ацетилировании. Обратимое фосфорилирование киназами и фосфатазами вызывает различные конформационные изменения в структурах гистонов и других белков, конечным результатом которых является активация или дезактивация многих ферментов [15]. Уровень ацетилирования гистонов регулируется количеством в клетке ацетил СоА, который образуется

из цитрата, синтезируемого митохондриями. Фумарат, сукцинат и другие промежуточные продукты *TCA* цикла в митохондриях регулируют экспрессию ядерных генов путем воздействия на активность энзимов, модифицирующих гистоны, ДНК деметилазы, пролил – гидроксилазы и другие диоксигеназы [25, 27-29]. Имеются указания, что в мтДНК также происходят некоторые эпигенетические изменения (например, метилирование цитозина) не только в клетках мозга, печени и мышц, но и в раковых клетках [30]. На поверхности наружной мембраны митохондрий обнаруживаются некоторые *miRNA*, синтез которых связывают с ядерными генами, но участвующих в экспрессии митохондриальных генов, связанных с апоптозом, клеточной пролиферацией и дифференциацией. 6 -27% *miRNA*, могут присутствовать в митохондриях человека [31]. Некоторые из них, как полагают, могут эпигенетически модифицировать экспрессию таких генов, которые ответственны за синтез ДНК-метилтрансфераз (DNMT1, DNMT3A) и гистон ацетилаз как в ядерной, так и в митохондриальной ДНК. Метилтрансфераза DNMT1 способна транслоцироваться в митохондрии соматических и раковых клеток, изменяя экспрессию генов в мтДНК; в условиях гипоксии активность митохондриальной DNMT1 может изменяться [27, 29, 30].

Функции митохондрий

Используя поступающие из цитоплазмы клеток разнообразные субстраты и ко-факторы, митохондрии образуют энергию за счет окислительного фосфорилирования, осуществляют протекание цикла трикарбоновых кислот, а также участвуют в синтезе различных аминокислот, органических кислот, липидов, нуклеотидов, гема, кластеров сульфата железа, субстанций, участвующих в антиоксидантной защите, в регуляции иммунитета и апоптоза (Рис. 1) [1, 7, 8, 13, 16, 19, 21, 26, 28, 32, 33]. Образованные митохондриями низкомолекулярные

биоактивные компоненты регулируют эпигенетический, метаболический, иммунный, гормональный и нейробиологический гомеостаз у здорового человека. При возникновении патогенных мутаций, при повреждении клеток и тканей митохондрии, их фрагменты, структурные компоненты, метаболиты и сигнальные молекулы в значительной степени определяют патофизиологию и риск многих заболеваний [1, 3, 33].

Биоэнергетическая деятельность митохондрий. Метаболизируя глюкозу и жирные кислоты митохондрии генерируют энергетические метаболиты (АТФ, NADH и FADH₂ за счет окислительного фосфорилирования (*OXPPOS*). Внутриклеточное содержание АТФ может достигать миллимолярных концентраций [Zorov et al., 2014]. Известно 37 ядерных и митохондриальных генов, ответственных за функционирование *OXPPOS*-комплекса [34]. Для синтеза энергии митохондрии нуждаются во многих субстратах, ко-факторах и ферментах, поступающих в организм из пищевых и микробных источников. Для биоэнергетической деятельности митохондрии используют также субстраты, продуцируемые в цикле Кребса. мтДНК кодирует 13 наиболее важных *OXPPOS* полипептидов, среди которых семь входят в перечень 45 полипептидов *OXPPOS* комплекса I (*ND1*, 2, 3, 4, 4L, 5 и 6); один из 11 полипептидов комплекса III (цитохром *b*); три из 13 полипептидов комплекса IV (*COI-COIII*); два из 15 полипептидов комплекса V (*ATP6* и *ATP8*). Электроны проходят через электрон транспортную цепь, локализованную на внутренней митохондриальной мембране, участвуя в серии реакций окисления/восстановления; высвобождение энергии каждый раз идет во внутреннее мембранное пространство [3, 26, 32, 33]. На основе мтДНК в 55S рибосомах клеток транскрибируются *mRNA*, *rRNA* и *tRNA*, участвующие в биоэнергетической деятельности. Этот процесс у митохондрий, как и у бактерий, чувствителен

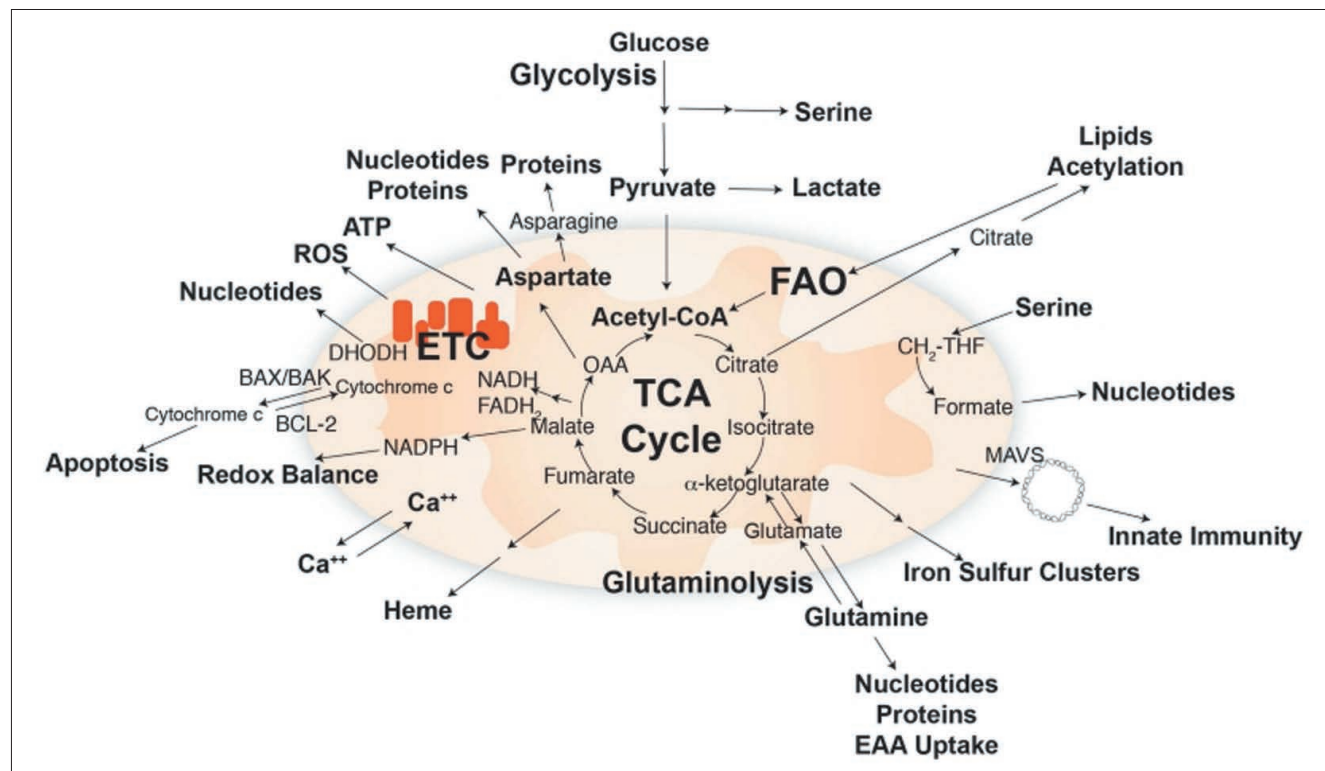


Рис. 1. Митохондрии как биоэнергетическая, биосинтетическая и сигнальная машина клеток млекопитающих [33, 34].

к воздействию хлорамфеникола, тетрациклина и аминогликозидных антибиотиков [3, 6].

Биосинтетический потенциал митохондрий. Помимо синтеза энергии митохондрии активно участвуют в биосинтетических процессах, связанных с полипептидным, аминокислотным и жировым катаболизмом, формированием и метаболизмом мочевины, органических кислот, в биосинтезе гема, нуклеотидов, стероидов, кардиолипина, убихинона, различных метаболитов и сигнальных молекул. Митохондрии функционируют как платформа для генерации простых (содержащих один атом углерода) и сложных (содержащих два или четыре атома углерода) углеродсодержащих продуктов на основе жирных кислот, пирувата, ацетата, α -кетоглутарата и многих аминокислот, способных как локально, так и системно вызывать разнообразные биологические эффекты. Например, внутриклеточный глутамин широко используется в цикле Кребса в качестве субстрата. В митохондриях под действием глутаминазы эта аминокислота превращается в глутамат, который затем через серию биохимических реакций превращается в α -кетоглутарат, участвующий в цикле Кребса. При окислительном метаболизме α -кетоглутарат генерирует АТФ и различные углеродсодержащие соединения. Глутамин является также важным источником азота при биосинтезе пуринов, пиримидинов, *NAD*, аспарагина и глютамина [33]. Митохондрии используют серин, глутамин, аспарагин, глицин, метионин и бетаин в качестве источника углерода для синтеза цитрата, оксалацетата, формата, ацетил-*CoA*, *NAD*, фолата, пурина, тимидина, глюкозамина и других соединений [33]. Аспартат, поступающей в организм либо из пищевых источников или формируется в митохондриях в результате трансминазной реакции оксалоацетата, также участвует в белковом и в нуклеотидном синтезе. Эффект аспартата и глутамата в митохондриях на этот метаболизм полярно противоположен [35]. При повреждении клеток, вызванных различными стрессовыми агентами и факторами, происходит высвобождение в межклеточное пространство, а затем в кровяное русло митохондриальных полипептидов, фрагментов мтДНК, кардиолипина, других продуктов распада митохондрий, описанные как молекулярные компоненты, связанные с повреждением этих органелл (*DAMPs*) [3].

Митохондрии как источник свободных радикалов. В процессе окислительного фосфорилирования в митохондриях происходит эндогенная продукция свободных окислительных радикалов (*ROS*), играющих важнейшую роль в физиологии и патологии человека (в клеточной пролиферации, дифференциации, миграции, старении клеток и их гибели, реализации иммунного ответа). В состав митохондриальных *ROS* входят анионный радикал (O^{2-}), гидроокисильный радикал ($-OH$), нерадикальные оксиданты (перекись водорода (H_2O_2), синглетный кислород ($^1O^2$), а также оксид азота (*NO*), пероксинитрит, липидные гидропероксиды, алкоксил радикал, пероксил радикал-*OOH*, сульфат радикал $-SO_4$ и другие. В физиологических условиях генерация и разрушение *ROS* в митохондриях находится под строгим контролем с использованием ферментативных и неферментативных реакций. Различные супероксидные дисмутазы млекопитающих (*Cu*- и/или *ZnSOD* и *MnSOD*, локализованные в митохондриальном межмембранном пространстве и матриксе, и *Cu*-и/или *Zn SOD*, локализованные в цитоплазматическом пространстве клетки) способны

окислять супероксиды в менее реактогенную перекись кислорода, которую глутатион пероксидаза затем превращает в молекулы воды. Избыточная продукция свободных радикалов индуцирует структурные и функциональные клеточные изменения, повреждения мембран, митохондрий, белков, нуклеиновых кислот и риск инсульта, атеросклероза, нейродегенеративных заболеваний, диабета, рака, ревматоидного артрита, ускоренного старения и других патологий. Активация проницаемости митохондриальных каналов (*mPTP*) играет важную роль в поддержании и развитии окислительного стресса, поскольку усиливает высвобождение *ROS* [3, 19, 26, 36].

Митохондрии как источник сигнальных молекул. У здоровых клеток между митохондриями и ядерным геномом существует постоянное двустороннее сигнальное информационное взаимодействие. Ядерные гены регулируют в клетках биогенез митохондрий, их количественное содержание и функциональную активность. Помимо биогенеза ядерные гены контролируют также процессы аутофагии и митофагии. Дефектные митохондрии индуцируют митофагию за счет деполиризации мембран и включения каскада реакций фосфорилирования и убиквитилирования митохондриальных белков, что сопровождается уменьшением синтеза энергии. Митохондрии являются активными участниками метаболического репрограммирования не только отдельных, но и всех клеток организма хозяина [13, 37].

Митохондрии и их участие в гомеостазе кальция. Митохондрии играют важную роль в поддержании буферной емкости ионов (прежде всего, ионов кальция) в цитоплазме клеток в силу их близкой локализации к кальциевым каналам. Заряженные ионы кальция, необходимы для работы многих внутренних сигнальных путей. Так, например, кальций требуется для активации пируват-, α -кетоглутарат-, изоцитрат-дегидрогеназ, участвующих в клеточной продукции АТФ. У здоровых клеток концентрация цитоплазматического кальция в митохондриях достигает до $0,1\mu M$. Снижение уровня ионов Ca^{2+} подавляет активность многих ферментов, участвующих, например, в *TCA* цикле. Кальций также ингибирует взаимодействие и движение митохондрий вдоль микротрубочек клеток [3, 19].

Иммунные эффекты митохондрий. Различные компоненты митохондрий (мтДНК, *N*-формил-метиониновые белки, полипептиды, цитохром *C*, АТФ, кардиолипин, *ROS* и другие), локализованные на поверхности или секретируемые во внеклеточный матрикс, выступая в качестве иммуностимуляторов, могут активировать дендритные клетки и макрофаги. мтДНК и другие компоненты митохондрий (*DAMPs*), присутствующие во внеклеточном пространстве и биологических жидкостях организма хозяина, нередко индуцируют локальные или системные провоспалительные процессы. Это подтверждается появлением в сыворотке крови антимитохондриальных антител (например, антикардиолипина, антисеркозин дегидрогеназы); подобные антитела нередко обнаруживаются у больных с тяжелыми формами сепсиса и при аутоиммунных заболеваниях [3, 38, 39]. Митохондрии способны инициировать возникновение инфламмы, активировать каспазу-1, облегчающую секрецию провоспалительных цитокинов *IL-1*, *IL-18* и других воспалительных медиаторов. Некоторые исследователи [40]

рассматривают мтДНК и ROS, высвобождаемые эозинофилами, как ключевые компоненты врожденного иммунного ответа, ответственного за антимикробную защиту хозяина. В случае серьезных повреждений при высвобождении массивных количеств митохондрий или их DAMPs отмечена индукция активации моноцитов, нейтрофилов и инфламмосом, участвующих в воспалительных процессах [3, 39]. Митохондрии могут также выступать в качестве мишеней патогенных бактерий (токсины A и B, образуемые *C. difficile*, пневмолизин, синтезируемый *S. pneumoniae*, vac-белок *Helicobacter pylori*, мембранные белки энтеропатогенных кишечных палочек и другие) [1, 16]. Дисрегуляция митохондриальных функций, обусловленная модификацией числа копий митохондрий, нарушает структуру кишечного микробиоценоза, и позволяет бактериальным антигенам транслоцироваться в эпителиальные клетки и стимулировать иммунный ответ. Особенно четко прослежено взаимоотношение митохондрий со специфическим составом кишечной микробиоты при возникновении полиморфных мутаций в мтДНК в генах *ND5*, *CYTB* и *D-Loop* области [7].

Митохондрии как регуляторы апоптоза клеток млекопитающих. Некоторые бактериальные белки, могут индуцировать образование у митохондрий проапоптотических факторов (цитохром C или белки, повреждающие митохондриальный мембранный потенциал (DCm) [41]. Токсины *Listeria monocytogenes*, *Clostridium perfringens* или пневмолизин пневмококков вызывают модификацию гистонов (например, дефосфорилирование гистона H3 и деацетилирование гистона H4), что снижает транскрипционную активность митохондриальных генов в иммунных клетках [42].

Метабомика митохондрий. Комплексное изучение экспериментальных мышей, которым была передана мтДНК от животных линии *NZB/OlaHsd* и ядерная ДНК от животных линии *C57BL6*, показало, что сформировавшийся комбинированный гаплотип гибридных мышей менял у них митохондриальный протеостазис, увеличивал генерацию супероксидных радикалов, продукцию инсулина, вызывал ожирение, укорочение теломера и сокращал продолжительность жизни животных по сравнению с исходными линиями [43].

Функциональное и метаболическое взаимодействие митохондрий и симбиотической микробиоты. Многообразие эффектов, вызываемых митохондриями и симбиотическими микроорганизмами, послужили основанием рассматривать «митобиоту» и «микробиоту» как единую двухстороннюю функциональную структуру, регулирующую гомеостаз организма хозяина через биоэнергетические, эпигенетические, метаболические, эндокринные, иммунные и нейро-гуморальные связи. Будучи результатом древнейшего эндосимбиоза эукариотических клеток, митохондрии и бактерии сохранили многие схожие характеристики [1, 39, 44]. Бактериальные и митохондриальные мембраны могут подвергаться разрушению схожими аутофагальными системами; рибосомы митохондрий и бактерий более схожи между собой, чем с рибосомами эукариотических клеток; они во многом совпадают по чувствительности к ряду бактерицидных антибиотиков; некоторые бактериальные белки могут проникать в митохондрии и некоторое время сосуществовать в

них. Биологически активные низкомолекулярные соединения, образуемые представителями симбиотической микробиоты и клеточными митохондриями, могут взаимодействовать со схожими клеточными рецепторами различных тканей. Бактериальные и митохондриальные ДНК могут включаться в ядерный геном хозяина. Избыточная продукция ROS митохондриями способна вмешиваться в структуру микробиоценозов кишечника и повреждать целостность эпителиального барьера пищеварительного тракта. Многие возникающие в организме человека стрессы, связанные с гиперпродукцией свободных радикалов, воспалением или метаболическими нарушениями нередко являются, результатом совместных эффектов митохондрий и микробиоты [5, 39, 44, 45]. Регуляция митохондриальных функций в различных тканях происходит не только за счет экспрессии ядерных генов митобиоты, но и поддерживается за счет дополнительного поступления в митохондрии генетической информации из митогенома, присутствующего на коже и различных слизистых человека. Митохондрии и симбиотическая микробиота совместно участвуют в синтезе энергии и эпигенетической модификации микробного, ядерного и митохондриального генома за счет метилирования ДНК, моделировании хроматина и экспрессии микроРНК. Митобиоту и микробиоту в последнее время рассматривают не только как единый «орган», ответственный за энергетический метаболизм человека, но и как источник большинства эндогенно образующихся ферментов, субстратов, кофакторов и регуляторов, участвующих в эпигенетических процессах митохондрий, клеточного хроматина, симбиотических и патогенных микроорганизмов [29, 46]. Исследования микробиоты и pH вагинального содержимого европейских (белых), азиатских, африканских и латиноамериканских женщин, имеющих мтДНК, принадлежащую различным митохондриальным гаплогруппам, показали, что микробиота их полового тракта заметно различалась по своему составу [24, 47]. Сопоставление мтДНК гаплогрупп жителей США и лиц, этнически считающих себя японцами, показало, что их кишечная микробиота по своей микробной структуре относилась к 1-му энтеротипу [24]. Представленные результаты убедительно свидетельствуют о корреляции состава вагинальной и кишечной микробиоты с возникновением древнейших генетических вариантов хозяйских мтДНК (гаплогрупп и нуклеотидных полиморфизмов) в географически изолированных популяциях (расовых/этнических) человека. Однако взаимосвязь митохондриальных гаплогрупп и микробиоты кишечника не всегда четко прослеживается. Так оказалось, у детей и взрослых, проживающих в сельской местности в Венесуэле, Малави или США, состав кишечной микробиоты был связан не только с расовой и этнической принадлежностью, но и зависел от диеты, места рождения и страны проживания [24]. Некоторые митохондриальные нарушения часто ассоциируются с повышенным уровнем инфекционных бактериальных инфекций [7, 39, 48]. Для функционирования митохондрий особенно важным является способность микробиоты образовывать такие ключевые микробные метаболиты, как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), лактат, урוליрины, сероводород, вторичные желчные кислоты. Диета способна модифицировать митохондриальные функции; при этом диетические изменения в значительной степени определяются качеством и разнообразием кишечной микробиоты хозя-

ина [39, 45, 49]. Среди КЦЖК для биоэнергетической деятельности митохондрий особую значимость имеет масляная кислота, образующаяся в результате ферментации неперевариваемых пищевых волокон (целлюлоза, β -глюкан, ксилан, маннаны, пектины, олигосахариды) представителями родов *Clostridium*, *Butyrivibrio* и другими. Бутират особенно важен для синтеза энергии в митохондриях колоноцитов. Повышение содержания в пищеварительном тракте, в первую очередь, некоторых видов клостридий, увеличивает повышенную продукцию КЦЖК, что делает их потенциально токсичными в отношении митохондрий [44, 50]. С другой стороны, микробные КЦЖК способны активировать АМР-киназу, участвующую в митохондриогенезе [39]. Уролитины (dibenzo[b,d]pyran-6-one дериваты), продуцируемые лактобациллами, бифидобактериями [49], а также другими кишечными бактериями (*Gordonibacter urolithinifaciens*, *G. ramelaeae*) [51] из эллагиновой кислоты и эллагитаннинов, присутствующих в определенных фруктах, ягодах и орехах, оказывают на организм благоприятные противовоспалительные, антиканцерогенные, кардио- и нейропротективные эффекты путем стабилизации структуры, биоэнергетической и биосинтетической функций митохондрий [49]. Бутират и уролитины, продуцируемые микробиотой, принимают активное участие в метаболизме лактата и сероводорода (H_2S) и снижают токсические эффекты эндотоксина на митохондрии. Повышенные концентрации H_2S ингибируют цитохромоксидазу, являющейся важным участником респираторной электронной цепочки митохондрий. Напротив, снижение в клетках уровней H_2S повышает активность митохондрий. Эти данные свидетельствуют, что микробиота может напрямую регулировать окислительное фосфорилирование в колоноцитах кишечника [39, 45]. Взаимоотношения митобиоты и микробиоты может оказывать выраженное влияние на терапевтические и побочные эффекты некоторых лекарственных препаратов. В качестве примера, можно привести метформин (бигуанид), широко применяемый при лечении сахарного диабета 2-го типа. Метформин улучшает содержание глюкозы в крови диабетических больных. Оказалось, что позитивные эффекты этого препарата реализуются только при предварительном взаимодействии метформина с кишечной микробиотой. Лечение метформином в течение 2-4-х месяцев увеличивало в кишечной микробиоте *Bifidobacterium adolescentis* и *Akkermansia muciniphila*. Трансплантация фекалий, взятых от мышей накануне и после 4-х месяцев назначения метформина, безмикробным мышам благоприятно влияла на содержание глюкозы в крови животных, инокулированных фекалиями донорских мышей. Основываясь на этих данных, было сделано заключение [52, 53], что кишечная микробиота регулирует терапевтические эффекты метформина не только у больных, страдающих сахарным диабетом, но и больных с раком. Ранее считалось, что бигуанидины в митохондриях напрямую ингибируют комплекс I в *OXPPOS*, изменяют окислительное фосфорилирование, снижают синтез АТФ, ROS и повышают уровень NADH. Таким образом, митобиота и микробиота, также как и их низкомолекулярные компоненты могут совместно участвовать в регуляции многих окислительных, воспалительных процессов, в пролиферации и апоптозе здоровых и больных клеток [36].

Факторы и агенты, вызывающие функциональные и мутационные нарушения митохондрий. У человека в естественных условиях в процессе дупликации и реком-

бинации мтДНК могут происходить различные точечные полиморфизмы, делеции, добавления или перестановки в генетическом материале. Митохондрии и их мтДНК не являясь полностью автономными структурами клеточек. Они функционируют в большинстве случаев как коллективная структура, постоянно участвующая в процессах деления и объединения своих генетических продуктов и функций [3]. При физических, химических, биологических и психических стрессах потребности клеток в энергии резко увеличиваются, что приводит к повышению многих индуцированных стрессом энергозависимых процессов. Митохондрии очень чувствительны к воздействию эндогенных и экзогенных стрессовых факторов и агентов [50]. Дисбаланс поступления в женский организм многочисленных нутриентов, дефицит в организме энергии, субстратов и ко-факторов, повышенная аккумуляция органических кислот может нарушать функционирование клеточных митохондрий. Например, L-ацетилкарнитин может позитивно или негативно потенцировать некоторые аспекты функционирования митохондрий [3, 18, 26, 54]. Нарушение митохондриальных функций отмечается при назначении большим нестероидных противовоспалительных лекарств [55], вальпроевой кислоты (valproic acid), ацетаминофена (acetaminophen) [56], антибиотиков (аминогликозиды, хлорамфеникол, тетрациклины, бета-лактамы, хинолоны) [1, 4, 6], ингибиторов протоновой помпы. В присутствии низких концентраций этидиума бромида уменьшается содержание в культурах клеток копий мтДНК. Количественные и структурные нарушения митохондрий отмечаются при гипоксии тканей [50], при воздействии солей тяжелых металлов, пестицидов [57], при хроническом потреблении алкоголя, при хирургических манипуляциях, при метаболическом синдроме, злокачественных новообразованиях [1, 58-60], аутистическом синдроме [50].

Многие грамотрицательные (хламидии, легионеллы, нейссерии) и грамположительные бактерии (листерии, микобактерии) и вирусы, способны проникать и размножаться в различных клетках человека [5, 39]. Некоторые из этих микроорганизмов, включая энтеротоксины *Clostridium perfringens*, токсин A *C. difficile* могут проникать в цитоплазму клеток и взаимодействовать с ядерной и митохондриальной ДНК и индуцировать у них мутационные изменения, затрагивающие любые функции митохондрий [Frye et al., 2013]. Инфицирование человека вирусом простого герпеса сопровождается резким уменьшением клеточной мтДНК [61].

Дисфункции и нарушения митобиоты как фактор риска различных заболеваний человека. Более 55 лет назад возникло научно-практическое направление, получившее название «митохондриальная медицина». В основе митохондриальных заболеваний лежат генетические изменения в генах ядерной и митохондриальной ДНК, кодирующих синтез митохондриальных белков, метаболитов и сигнальных молекул, вовлекаемых в различные функции митохондрий. Выявляемые в геноме митохондрий изменения, способные при определенных ситуациях индуцировать патофизиологические нарушения в организме человека, послужили основанием для российских исследователей предложить термин «митобиота» для митохондриальных, ассоциированных с патогенезом заболеваний и ускоренного старения. Эти российские исследователи впервые экспериментально обосновали существование при некоторых митохон-

дриальных заболеваний фенотипической и генетической гетерогенности митохондрий (миторазнообразии) в отдельных клетках и органах, подвергаемых патофизиологическим нарушениям [1, 17, 62, 66].

Митохондриальные заболевания могут быть связаны с мутациями в любом из более сотен митохондриальных генов, кодируемых в ядерной и митохондриальной ДНК клеток, затрагивающих количество копий мтДНК, метаболизм и процессы репарации ядерной и митохондриальной ДНК, изменение мембранного потенциала и другие митохондриальные дисфункции. Установлены также модификации экспрессии генов в клетках млекопитающих, связанные с межгенными информационными сигналами между ядром и митохондриями. Мутационные изменения в митохондриальных генах, локализованных в ядерной ДНК, могут взаимодействовать с несовместимыми нарушениями мтДНК, способствуя возникновению патофизиологических ответов (например, нейроэндокринных, метаболических, воспалительных, транскрипционных) в клетках, тканях и организма в целом при старении и многих заболеваниях. Нарушения в митохондриях уровней ацетил-СoA, сукцинил-СoA, цитрата, изоцитрата, лактата, ацетил-карнитина, α -кетоглутарата, NADH, FADH₂, глутатиона, реактивных соединений кислорода и азота, редокс потенциала и других структурных и метаболических компонентов митобиоты мобилизуют или, напротив, нарушают интегральные стрессовые ответы и их координацию между собой [1, 3, 13, 36].

Митохондриальные дисфункции – обязательное условие патофизиологии болезней Паркинсона, Альцгеймера, возрастной нейродегенерации, Leigh синдрома, злокачественных новообразований [1, 13, 58, 59; 66], различных травматических нарушений, сосудистых или травматических поражений мозговой ткани, повреждений спинного мозга, митохондриальной миопатии, диабета I и 2-го типа [1, 13, 60], болезни Крона [45], аутизма [50], инфекций, вызываемых патогенными бактериями [5]. К сожалению, диагностика митохондриальных заболеваний до настоящего времени нередко затруднена, поскольку эти заболевания клинически часто схожи с патологическими процессами, не связанными с мутациями и функциональными нарушениями митобиоты [13, 50].

Профилактика дисбаланса митобиоты при митохондриальных заболеваниях.

Анализ представленных в настоящем обзоре материалов свидетельствует, что большинство хронических метаболических заболеваний – это мультифакторные нарушения различных органов и тканей. Несбалансированность питания, дисбаланс микробиоты пищеварительного тракта и митобиоты хозяина можно рассматривать как ведущие экзогенные и эндогенные средовые факторы риска этих заболеваний. Возникающие молекулярные и клеточные нарушения водно-солевого, нутритивного и энергетического метаболизма, многочисленные дисфункции митохондрий и бактериальных мембран симбиотических бактерий, окислительный стресс являются пусковым фактором возникновения эпигенетических различных негативных модификаций экспрессии генов клеток хозяина, его митобиоты и микробиоты. Особенно важны эти нарушения во время беременности и в первые месяцы и годы жизни ребенка, поскольку именно в течение этих периодов жизни человека пищевой, микробный и митохондриальный дисбаланс создает негативный

эпигенетический фон для здоровья в последующие годы. Разбалансировка симбиотической системы «хозяин и его митобиота и микробиота», нередко возникающая уже в утробе матери, в последующей жизни в особенности при хронизации комплексного дефицита функциональных ингредиентов на фоне стрессовых воздействий, многократно увеличивающих энергетические и биосинтетические потребности, ведет к истощению пула стволовых клеток, ускорению клеточного старения, дефектам в процессах клеточной пролиферации и апоптоза, хроническому воспалению, повреждению межклеточной коммуникации эукариотических клеток хозяина, его митобиоты и микробиоты. Именно эти патологические нарушения обнаруживаются у всех известных «болезней цивилизации».

Ниже будет кратко рассмотрены некоторыми известными современными приемами сохранения и восстановления количественного содержания митобиоты в клетках различных тканей человека, коррекции всех или отдельных (I-V) комплексов электронной транспортной системы митохондрий, их биоэнергетического потенциала и некоторых других их функции. Врачи спортивной медицины исследуют энергетические возможности митохондрий, разрабатывая определенные физические упражнения, усиливающие выносливость и биоэнергетический потенциал митохондрий, прежде всего в мышечной ткани спортсменов, и включают в их пищевой рацион специфические витамины, аминокислоты и биофлавоноиды, поддерживающие силу и выносливость мышц, окислительный статус, создают спортивные напитки, содержащие специфические субстраты и кофакторы, участвующие в биоэнергетических процессах и других функциях митохондрий [13, 19, 63, 64].

В восстановительной медицине митохондриальным нарушениям уделяется мало внимания, хотя физические упражнения улучшают качество жизни больных с митохондриальными заболеваниями, увеличивают образование АТФ и активность *OxPHOS* митохондрий [13]. Изменение калорийности пищи у больных с митохондриальной патологией требует оптимизации количества и качество потребляемых калорий. У этих больных выявлены благоприятные эффекты назначения им так называемой, кетогенной диеты с повышенным количеством жирных компонентов пищи и сниженным содержанием глюкозы. Такая диета оказывает на них благоприятное действие, поскольку стимулирует утилизацию липидов за счет митохондриального бета окисления и продукцию в печени кетонных тел, стимулирует восстановление сложных дефектов в комплексе I *OxPHOS*, улучшает образование АТФ и ингибирует продукцию *ROS*. Образующиеся из такой диеты кетоны редуцируют индуцируемые глутаматом свободные радикалы за счет увеличения отношения NAD⁺/NADH и усиления митохондриального дыхания [65]. Назначаемый в виде пищевой добавки α -кетоглутарат улучшает антиоксидантную способность и активирует продукцию энергии у митохондрий энтероцитов, а также способствует образованию у них глутамата. Повышение калорийности пищи, использование энтерального или внутривенного питания, увеличение частоты приема пищи позволяет дополнительно оптимизировать митохондриальное здоровье этих больных [13, 63]. В пищевые рационы подобных больных рекомендуют включать никотиновую, аскорбиновую кислоты, тиамин, рибофлавин, витамин Е, альфа-липовую кислоту, NADH, ацетил-СoA, коэнзим Q,

L-аргинин, ацетил-L-карнитин, сукцинат, пируват, β-гидроксипируват, менадион, дихлорацетат, идебенон и другие субстраты или ко-факторы), способные улучшить окислительное фосфорилирование митохондрий и снижать в них уровень окислительного стресса [13, 17, 19, 28, 63]. Их назначение восстанавливает мутационные изменения в мтДНК, улучшает функционирование транспортной электронной цепочки, NAD^+ редокс потенциал, увеличивает соотношение $NAD^+/NADH$, улучшает АТФ синтез в митохондриях, снижает уровни клеточных ROS, индуцирует у пролиферирующих клеток активацию митофагии дефектных митохондрий, повышает пул пиридиновых клеточных нуклеотидов, восстанавливает активность мышечной ткани больных. Витамины с различной антиоксидантной активностью, α-липоевая кислота и амитриптилин обычно назначают больным с митохондриальными заболеваниями в виде антиоксидантного коктейля [19]. Профилактическое/лечебное назначение больным с митохондриальными заболеваниями L-аргинина уменьшает микроциркуляцию и клинические проявления повреждений, связанных с митохондриальными нарушениями в мозговой ткани. [13, 19]. У лиц, страдающих нарушениями митохондриальных функций, часто обнаруживается дефицит карнитина в плазме крови. Поэтому больным назначают карнитин, обычно в сочетании с CoQ и вальпроевой (valproic) кислотой [13, 19]. Назначение мелатонина, обладающего антиоксидантными и противовоспалительными эффектами, оказывает позитивный эффект в отношении многих заболеваний, связанных с митохондриальными нарушениями [68]. Митохондриальные дисфункции и избыточная продукция ROS в клетках млекопитающих, вызываемые длительным назначением бактерицидных антибиотиков, могут быть восстановлены при назначении таким лицам одобренного FDA США антиоксиданта N-ацетил-L-цистеина [4].

Недавно начались клинические исследования по применению больным с различными митохондриальными заболеваниями кишечных бактерий, способных образовывать из пищевых продуктов, содержащих эллагиттанин- и эллагиновую кислоту, биоактивных метаболитов (уролитины А, В, С и другие), с противовоспалительным, антиоксидантным, антираковым потенциалом, восстанавливающих митохондрии эпителиальных клеток кишечника и вне его [49, 51]. Установлено, что назначение *L. plantarum* 10 уменьшало вес мышей, увеличивало их мышечную массу, снижало уровень лактата, мочевины, креатинкиназы и глюкозы в сыворотке крови при повышенных физических нагрузках (длительное плавание). Длительное назначение животного этого пробиотического штамма бактерий увеличивало образование энергии в мышечных клетках, стимулировало продукцию бутирата, коэнзима А и АТФ. Использование *L. plantarum* не только нормализовало микробную экологию кишечника животных, но и улучшало их энергетический баланс, регулировало температуру тела мышей, усиливало утилизацию глюкозы и увеличивало число мышечных фибрилл в стенке кишечника [69]. Для восстановления антиоксидантной активности лиц, страдающих различными митохондриальными заболеваниями, рекомендуют назначать специально отобранные штаммы пробиотических микроорганизмов (*Bacillus amyloliquefaciens*, *B. cereus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. helveticus*, *B. lactis*, *C. butyricum* и другие). Антиоксидательный потенциал этих пробиотиков обусловлен их

способностью захватывать ионы металлов, связанные с процессами окисления, стимулировать и регулировать сигнальные пути, участвующие в антиоксидантных системах хозяина, тормозить ферментные системы, ответственные за синтез свободных окислительных радикалов, а также восстанавливать симбиотическую микробиоту кишечного тракта [70].

Митохондриальные заболевания и потенциальная возможность их лечения с использованием искусственного переноса митохондрий.

Молекулярным приемом восстановления митохондриального метаболизма дисбаланса может стать элиминация дефектных мтДНК и удаление из клеток поврежденных копий мтДНК (глобальная фрагментация дефектных митохондриальных популяций). Для удаления дефектных митохондрий использовали очищенные митофагальные лизосомальные клеточные ферменты [66].

В последние годы в митохондриальной медицине все чаще обсуждается, так называемая, трансплантация митохондрий и/или их структурных компонентов, позволяющая удалять поврежденные и дисфункциональные митохондрии путем их замены здоровыми митохондриями [8, 19, 21].

В 1982 году впервые был осуществлен искусственный перенос митохондрий (ИПМ) с использованием бактериальных генов антибиотикорезистентности, позволяющих отселектировать на селективной среде рекомбинантные клетки, воспринявшие одновременно как митохондриальные гены, так и бактериальные гены устойчивости к антибиотикам. ИПМ восстанавливал и увеличивал дыхание, пролиферацию и другие клеточные процессы у рекомбинантных клеток, воспринявших неповрежденные митохондрии [21, 67, 71, 72]. Позднее ИПМ был продемонстрирован и в исследованиях на культурах клеток и на модельных экспериментальных животных в том числе с использованием таких технологических приемов, как совместное культивирование клеток, межклеточный контакт одной клетки с другой, путем цитоплазматического слияния, перенос митохондрий и фрагментов мтДНК через нанотубулярные структуры, микровезикулы, с использованием микроинъекций митохондриальной ДНК и ее фрагментов. Различия между ядерным и митохондриальным геномами могут быть важным фактором несовместимости при авто, алло и ксеногенном ИПМ [8, 19, 21, 67, 72]. Технологии переноса митохондриального ядерного генетического материала не нашли пока клинического применения при использовании соматических клеток, или клеток лиц, имеющих мтДНК-заболеваний [21]. Клетки, получавшие при искусственном переносе генетически измененные митохондрии, могли передавать эти нарушения потомству через ооцит. Для успешной трансформации в смесь реципиентных клеток и донорской мтДНК рекомендуют вносить дополнительно уридин, пируват, малат и сукцинат; перенос митохондрий лучше осуществлялся в условиях комнатной или низкой температуры (4°C) [19]. Первые попытки изменения генотипа мтДНК у ооцитов человека показали, что 20% цитоплазмы ооцитов, взятых от одной молодой женщины могли быть перенесены в ооцит другой пожилой женщины (одновременно в реципиентный ооцит осуществляли интрацитоплазматическую инъекцию спермы мужа этой женщины). Полученный рекомбинантный эмбрион был имплантирован в матку реципиентной женщины.

Предложенная технология позволила осуществить возможность ряду женщин с фертильными нарушениями родить здоровых детей. У этих детей в клетках выявлено наличие двух типов мтДНК (как материнской, так и донорской) [3]. В настоящее время установлено, что искусственный перенос здоровых митохондрий в поврежденные клетки или ткани позволяет излечивать митохондриальные заболевания [8, 19]. Великобритания в настоящее время является единственной страной, в которой использование технологии искусственного переноса митохондрий легально разрешено в качестве медицинской процедуры при тех или иных митохондриальных заболеваниях [75].

Для восстановления мутационных изменений в мтДНК определенное внимание уделяют использованию ДНК-энзимов. Ограничение их применения для восстановления нарушений митохондриального генома является отсутствие сегодня рестрикционных энзимов с селективной специфичностью [Reddy et al, 2015]. Предложено для расщепления или восстановления мтДНК использовать недавно обнаруженную CRISPR-Cas9 нуклеазу, способную селективно расщеплять и контролировать последовательности различных ДНК и РНК [74].

Обсуждение и заключение.

Представленные в данном обзоре материалы свидетельствуют, что митохондрии – это не просто фабрика для производства энергии и источник различных биосинтетических и сигнальных субстанций. Их потенциал может быть успешно использован для профилактических и терапевтических целей, в так называемой «митохондриальной медицине» [8, 19]. Внедрение в медицинскую практику знаний о взаимоотношениях митобиоты и микробиоты млекопитающих позволяет

лучше понять роль многих низкомолекулярных микробных и митохондриальных молекул (энзимы, кофакторы, субстраты, регуляторные ингибиторы и активаторы и другие) в развитии биоэнергетических и биосинтетических клеточных процессов, в контроле окислительного стресса, иммунных ответов, роста и адгезии патогенов и симбиотических микроорганизмов в пищеварительном тракте, модификации метаболизма хозяина в тех или иных условиях. Мутационные и функциональные митохондриальные нарушения могут играть важную роль в регуляции различных функций пищеварительного тракта и в изменении состава кишечной микробиоты. В свою очередь, структура кишечной микробиоты и продуцируемые микроорганизмами низкомолекулярные биологически активные соединения способны существенно влиять на содержание митохондрий, их форму, размеры и функции.

Лишь с использованием интегрального подхода (клинического, гистопатологического, метаболического, микробиологического, генетического и эпигенетического) можно разрабатывать индивидуальные технологии профилактики и лечения больных, страдающими патологиями митохондриального геноза. При этом следует помнить, что такие больные нуждаются в комбинации различных добавок и лекарственных средств, имеющих определенные специфические мишени [13]. Перенос изолированных митохондрий с использованием различных приемов инкубации донорских и реципиентных клеток позволяет успешно осуществлять интеграцию внесенных мтДНК в клетки. Искусственный перенос митохондрий в ближайшей перспективе может стать важным терапевтическим приемом коррекции митохондриальных дефектов различных метаболических заболеваний, связанных с биоэнергетическими и эпигеномными нарушениями.

REFERENCES

- Zorov DB, Plotnikov EY, Silachev DN, Zorova LD, Pevzner IB, Zorov SD, Babenko BA, Jankauskas SS, Popkov VA, Savina PS. Microbiota and Mitobiota. Putting an Equal Sign between Mitochondria and Bacteria. *Biochemistry (Moscow)* 2014; 79 (10): 1017-31
- Krasich R, Copeland WC. DNA polymerases in the mitochondria: A critical review of the evidence. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2017; 22: 692-709
- Wallace DC, Chalkia D. Mitochondrial DNA genetics and the heteroplasmic conundrum in evolution and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5: a021220
- *Kalgatgi S, Spina CS, Costello JC, Liesa M, Morones-Ramirez JR, Slomovic S, Molina A, Orian S, Shirihai OS, Collis JJ. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells. *Sci Transl Med* 2013; 5: 192ra85. Doi: 10.1126/scitranslmed.3006055
- Lobet E, Letesson JJ, Arnould T. Mitochondria: a target for bacteria. *Biochem Pharmacol* 2015; 94(3): 173-85
- Moullan N, Mouchiroud L, Wang X, Ryu D, Williams EG, Mottis A, Jovaisaite V, Frochoux MV, Quiros PM, Deplancke B, Houtkooper RH. Tetracyclines Disturb Mitochondrial Function across Eukaryotic Models: A Call for Caution in Biomedical Research. *Cell Reports* 2015; 10: 1681-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2015.02.034>
- Clark A, Mach N. Mitochondria, Microbiota, and Endurance Exercise compounds. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2015; e398585. doi: 10.1155/2015/398585
- Caicedo Andr s, Pedro M. Aponte, Francisco Cabrera, Carmen Hidalgo, Khoury Maroun. Artificial Mitochondria Transfer: Current Challenges, Advances, and Future Applications. *Stem Cells International* Volume 2017, Article ID 7610414, <https://doi.org/10.1155/2017/7610414>
- Pernas L, Scorrano L. Mito-morphosis: mitochondrial fusion, fission, and cristae remodeling as key mediators of cellular function. *Ann Rev Physiol* 2016; 78 (1): 505–31
- Stewart JB, Alaei-Mahabadi B, Sabarinathan R, Samuelsson T, Gorodkin J, Gustafsson CM, Larsson E. Simultaneous DNA and RNA mapping of somatic mitochondrial mutations across diverse human cancers. *PLoS Genet* 2015; 11: e1005333
- Picard M, Taivassalo T, Ritchie D, Wright KJ, Thomas MM, Romestaing C, et al. Mitochondrial Structure and Function Are Disrupted by Standard Isolation Methods. *PLoS ONE* 2011; 6(3): e18317. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018317>
- Hou Y, Wang L, Ding B, Liu Y, Zhu H, Liu J, et al. Alpha-Ketoglutarate and intestinal function. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2011; 16: 1186-96
- Khan N A, Govindaraj P, Meena A K, Thangaraj K. Mitochondrial disorders: challenges in diagnosis & treatment. *Indian J Med Res* 2015; 141(1): 13–26
- Hayakawa K, Esposito E, Wang X, Terasaki Y, Liu Y, Xing C, Ji X, Lo EH. Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke. *Nature* 2016; 535 (7613): 551–5
- Muir R, Diot A, Poulton J. Mitochondrial content is central to nuclear gene expression: Profound implications for human health. *BioEssays* 2016; 38(2): 150-6
- Torraiba D, Baixauli F, Sanchez-Madrid F. Mitochondria know no boundaries: mechanisms and functions of intercellular mitochondrial transfer. *Frontiers in Cell and Development Biology* 2016; 4: 107 doi:10.3389/fcell.2016.00107
- Zorov DB, Isaev NK, Plotnikov EY, Silachev DN, Zorova LD, Pevzner IB, Morosanova MA, Jankauskas SS, Zorov SD, Babenko BA. Perspectives of Mitochondrial Medicine. *Biochemistry (Moscow)* 2013; 78(9): 979-990
- Picard M, Wallace DC, Burelle Y. The rise of mitochondria in medicine. *Mitochondrion* 2016; 30: 105–116
- Gollihue JL, Rabchevsky AG. Prospects for therapeutic mitochondrial transplantation. *Mitochondrion* 2017; 35: 70-9
- Wallace DC. Mitochondrial DNA in evolution and disease. *Nature* 2016. Doi: 10.1038/nature18902
- Patananan AN, Wu T-H, Chiou P-Y, Teitell MA. Modifying the mitochondrial genome. *Cell Metabolism* 2016; 23(5): 785-96. doi:10.1016/j.cmet.2016.04.004
- Choi YS, Hoon Jeong, Min HK, Jung HJ, Hwang D, Lee SW, Kim PY. Shot-gun proteomic analysis of mitochondrial D-loop DNA binding proteins: identification of mitochondrial histones. *Molecular bioSystems* 2011; 7(5): 1523-36
- Manev H, Dzitoyeva S, Chen H. Mitochondrial DNA: A Blind Spot in neuroepigenetics. *Biomolecular concepts* 2012; 3(2): 107-15

24. Ma J, Coarfa C, Qin X, Bonnen P E, Milosavljevic A, Versalovic J, et al. mtDNA haplogroup and single nucleotide polymorphisms structure human microbiome communities. *BMC Genomics* 2014; 15: 257. doi: 10.1186/1471-2164-15-257
25. Neis EPJG, Dejong CHC, Rensen SS. The Role of Microbial Amino Acid Metabolism in Host Metabolism. *Nutrients* 2015;7(4):2930-2946. doi:10.3390/nu7042930
26. Picard M, McManus MJ, Gray JD, Nasca C, Moffat C, Kopinski PK, Seifert EL, McEwen BS, Wallace DC. Mitochondria functions modulate neuroendocrine, metabolic, inflammatory, and transcriptional responses to acute psychological stress. *PNAS* 2015; November 16; 6614-6623. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1515733112
27. Castegna A, Iacobazzi V, Infantino V. The mitochondrial side of epigenetics. *Physiol Genomics* 2015; 47: 299-307
28. Song SB, Jang S-Y, Kang HT, Wei B, Jeoun U, Yoon GS, Hwang ES. Modulation of mitochondrial membrane potential and ROS generation by nicotinamide in a Manner Independent of SIRT1 and Mitophagy. *Mol Cells* 2017; 40(7): 503-14
29. Shenderov BA. The microbiota as an epigenetic control mechanism. Chapter 11. In: *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology*, First Edition. Eds. Luigi Nibali and Brian Henderson. 2016 by John Wiley & Sons, Inc. 179-197
30. Wong M, Gertz B, Chestnut BA, Martin LJ. Mitochondrial DNMT3A and ANA methylation in skeletal muscle and CNS of transgenic mouse models of ALS. *Front cell neuroscience*. 2013; 7: 279. doi: 10.3389/fncel.2013.00279
31. Barrey E, Saint-Auret G, Bonnamy B, Damas D, Boyer O, Gidrol X. Pre-micro RNA and mature micro RNA in human mitochondria. *PLoS One*. 2011; 6: e20220
32. Wallace DC. Mitochondrial DNA variation in human radiation and disease. *Cell* 2015; 163(1): 33-8. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.067
33. Zong W-X, Rabinowitz JD, White E. Mitochondria and cancer. *Molecular Cell* 2016; 61. March 3. http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2016.02.011
34. Wallace DC. The epigenome and the mitochondrion: bioenergetics and the environment. *Gen Dev* 2010; 24: 1571-3
35. Birsoy K, Wang T, Chen WW, Freinkman E, Abu-Remaileh M, Sabatini, D.M. An essential role of the mitochondrial electron transport chain in cell proliferation is to enable aspartate synthesis. *Cell* 2015; 162: 540-51
36. Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol Rev* 2014; 94(3): 909-50
37. Chandel NS. Evolution of mitochondria as signaling organelles. *Cell Metab* 2015; 22: 204-6
38. Walker MA, Volpi S, Sims KB, Walter JE, Traggiai E. Powering the immune system: mitochondria in immune function and deficiency. *J Immunol Res*. 2014; 2014:164309. doi: 10.1155/2014/164309.
39. Saint-Georges-Chaumet Y, Edeas M. Microbiota-mitochondria inter-talk: consequence for microbiota-host interaction. *Pathogens Dis* 2016; 74: ftv096. doi: 10.1093/femspd/ftv096
40. Unuma K, Aki T, Funakoshi T, Hashimoto K, Uemura K. Extrusion of mitochondrial contents from lipopolysaccharide-stimulated cells: involvement of autophagy. *Autophagy* 2015; 11 (9): 1520-36
41. Kozjak-Pavlovic V, Ross K, Rudel T. Import of bacterial pathogenicity factors into mitochondria. *Curr Opin Microbiol* 2008; 11(1): 9-14
42. Hamon Me'lanie Anne, Eric Batsche', Be'atrice Re'gnault, To Nam Tham, Ste'phanie Seveau, Christian Muchardt, Pascale Cossart. Histone modifications induced by a family of bacterial toxins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 13467-472
43. Latorre-Pellicer A, Moreno-Loshuertos R, Lechuga-Vieco AV, F tima S nchez-Cabo, Torroja C, Ac n-P rez Rebeca, Calvo E, Aix E et al. Mitochondrial and nuclear DNA matching shapes metabolism and healthy ageing. *Nature* 2016. doi: 10.1038/nature18618
44. Mach N, Fuster-Botella D. Endurance exercise and gut microbiota: A review. *J Sport Health Science* 2017; 6: 179-97. http://dx.doi.org/10.1016/j.shs.2016.05.001
45. Mottawea W, Chiang C-K, M hlbauer M, Starr A E, Butcher J, Abujamel T, Deeke SA et al. Altered intestinal microbiota-host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat. Commun* 2016; 7: 13419. doi: 10.1038/ncomms13419
46. Shenderov BA, Midtvedt T. Epigenomic programing: a future way to health? *Microb Ecol Health Dis* 2014; 25: 24145. http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v25.24145
47. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle L, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *PNAS* 2011; 108. suppl 1: 4680-87. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1002611107
48. Franco-Obregon A, Gilbert JA. The Microbiome-Mitochondrion connection: Common Ancestries, Common Mechanisms, Common Goals. *mSystems* 2017; 2(3): e00018-17 https://doi.org/10.1128/mSystems.00018-17
49. Espin JC, Gonzalez-Sarrias A, Tomas-Barberan FA. The gut microbiota: A key factor in the therapeutic effects of (poly) phenols. *Biochem Pharmacol* 2017; 139: 82-93. doi: 10.1016/j.bcp.2017.04.033
50. Frye GJ, Rose S, Slattery J, MacFabe DF. Gastrointestinal dysfunction in autism spectrum disorder: the role of the mitochondria and the enteric microbiome. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 27458. http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v.26.27458
51. Selma MV, Beltran D, Luna MC, Romo-Vaquero M, Garcia-Villalba R, Mira A, Espin JC, Tomas-Barberan FA. Isolation of human Intestinal Bacteria Capable of producing the bioactive metabolite isourilithin A from Ellagic Acid. *Front Microbiol* 2017; 8. doi: 10.3389/fmicb.2017.01521
52. Birsoy K, Possemato R, Lorbeer FK, Bayraktar EC, Thiru P, Yucel B, Wang T, Chen WW, Clish CB, Sabatini DM. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to glucose limitation and biguanides. *Nature* 2014; 508, 108-12
53. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Manneras-Holm L et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-na ve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med* 2017; 23(7): 850-58. doi: 10.1038/nm.4345
54. Nasca C, Xenos D, Barone Y, Caruso A, Scaccianoce S, Matricciano F, Battaglia G, Mathe AA, Pittaluga A, Lionetto L, Simmaco M. L-acetylcarnitine causes rapid antidepressant effects through the epigenetic induction of mGlu2 receptors. *PNAS* 2013; 110(12): 4804-9
55. Boelsterli UA, Redinbo MR, Saitta KS. Multiple NSAID -induced hits injure the small intestine: underlying mechanisms and novel strategies. *Toxicol Sci*. 2013; 131(2): 654-67. doi: 10.1093/toxsci/kfs310.
56. Bauer AZ, Kriebel D. Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link. *Environ Health* 2013; 12: 41. doi: 10.1186/1476-069X-12-41
57. Bhonchal S, Nain CK, Prasad KK, Nada R, Sharma AK, Sinha SK, et al. Functional and morphological alterations in small intestine mucosa of chronic alcoholics. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: Suppl 2: 278-85. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05415.x.
58. Senft D, Ronai ZA. Regulators of mitochondrial dynamics in cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2016; 39: 43-52. doi: 10.1016/j.ceb.2016.02.001
59. Bordini M, Nazio F, Campello S. The Close Interconnection between Mitochondrial Dynamics and Mitophagy in cancer. *Front Oncol* 2017; 7. doi:10.3389/fonc.2017.00081
60. Karaa A, Goldstein A. The spectrum of clinical presentation, diagnosis, and management of mitochondrial forms of diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015;16(1):1-9. doi: 10.1111/peidi.12223.
61. Saffran HA, Pare JM, Corcoran JA, Weller SK, Smiley JR. Herpes simplex virus eliminates host mitochondrial DNA. *EMBO Rep*. 2007; 8: 188-93
62. Popkov VA, Plotnikov EY, Lyamzaev KG, Silachev DN, Zorova LD, Pevzner IB, Jankauskas SS, Zorov SD, Babenko VA, Zorov DB. Mitodiversity. *Biochemistry (Moscow)* 2015; 80(5): 532-41
63. Pariikh S, Saneto R, Falk MJ, Anselm I, Cohen BH, Haas R. A modern approach to the treatment of mitochondrial disease. *Curr Treat Options Neurol* 2009; 11(6): 414-30
64. Jin H, Kanthasamy A, Ghosh A, Anantharam V, Kalyanaram B, Kanthasamy AG. 2014. Mitochondria-targeted antioxidants for treatment of Parkinson's disease: preclinical and clinical outcomes. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 1282-94
65. Hughes SD, Kanabus M, Anderson G, Hargreaves IP, Rutherford T, O'Donnell M, et al. The ketogenic diet component decaboic acid increases mitochondrial citrate synthase and complex I activity in neuronal cells. *J Neurochem* 2014; 129: 426-33
66. Popkov VA, Plotnikov EY, Zorova LD, Pevzner IB, Silachev DN, Babenko VA, JanKauskas SS, Zorov SD, Zorov DB. Quantification of Mitochondrial Morphology in situ. *Cell and Tissue Biology* 2017; 11(1): 51-8
67. Sinha P, Islam M N, Bhattacharya S, Bhattacharya J. Intercellular mitochondrial transfer: bioenergetic crosstalk between cells. *Current Opinion in Genetics & Development*, v 2016; 38: 97-101
68. Acuna-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Diaz-Casado ME, Lima-Cabello E, Lopez LC., et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71: 2997-3025
69. Chen Y-M, Wei Li, Chiu Y-Sh, Ysu Y-Ju, Tsai T-Yu, Wang M-F, Huang C-C. Lactobacillus plantarum TWK10 Supplementation Improves Exercise Performance and Increases Muscle Mass in Mice. *Nutrients* 2016; 8: 205. doi:10.3390/nu8040205
70. Wang Y, Wu Y, Wang Y, Xu H, Mei X, Yu D, Wang Y, Li W. Antioxidant Properties of Probiotic Bacteria. *Nutrients* 2017; 9: 521. doi:10.3390/nu9050521
71. Wu TH, Sagullo E, D. Case D, Zheng X, Li Y, Hong JS, TeSlaa T, Patananan AN, McCaffery JM, Niazi K, Braas D, Koehler CM, Graeber TG, Chiou PY, Teitell MA. Mitochondrial transfer by photothermal nanoblade restores metabolite profile in mammalian cells. *Cell Metabolism* 2016; 23(5): 921-29
72. Kesner E E, Saada-Reich A, Lorberboum-Galski H. Characteristics of mitochondrial transformation into human cells. *Scientific Reports* 2016; 6. doi:10.1038/srep26057;
73. Reddy P, Ocampo A, Suzuki K, Luo J, Bacman SR, Williams SL, Sugawa A, Okamura D, Tsunekawa Y, Wu J, et al. Selective elimination of mitochondrial mutations in the germline by genome editing. *Cell* 2015; 161: 459-469

74. Hashimoto M, Bacman SR, Peralta S, Falk MJ, Chomyn A, Chan DC, Williams SL, Moraes CT. MitoTALEN: A general approach to reduce mutant mtDNA loads and restore oxidative phosphorylation function in mitochondrial diseases. *Mol Ther* 2015; 23: 1592-99
75. Schandera J., T. K. Mackey. Mitochondrial replacement techniques: divergence in global policy. *Trends in Genetics* 2016; 32(7): 385–90

РЕЗЮМЕ

Клетки взрослого человека содержат до 10^{16} митохондрий, играющих фундаментальную роль в генерации 90% клеточной энергии (АТФ) за счет трансформации энергетических субстратов в присутствии кислорода. Одновременно в митохондриях формируются различные деструктивные окислительные радикалы. Митохондрии также активно участвуют в метаболизме кальция, в реализации устойчивости клеток к действию различных стрессовых агентов, в пролиферации и апоптозе клеток, инициируют воспаление, осуществляют синтез, внутри- и межклеточный перенос сигнальной информации и множество других функций. Митохондриальные белки кодируются генами, локализованными как в ядерной, так и в митохондриальной ДНК (мтДНК). Многообразие эффектов, вызываемых митохондриями, послужили основанием рассматривать «митобиоту» и микробиоту как единую функциональную структуру, регулирующую гомеостаз организма хозяина через биоэнергетические, эпигенетические, метаболические, эндокринные, иммунные и нейро-гуморальные связи. Нарушения количества, генетической целостности, ультраструктурные изменения митохондрий и их гомеостаз связывают со многими метаболическими заболеваниями и ускоренным старением. Для их профилактики и лечения используют различные функциональные продукты питания, диетические и молекулярные приемы (микроинъекция митохондриальных субъединиц, объединение цитоплазматических органелл, перенос фрагментов мтДНК и ядерной ДНК в здоровые или больные клетки, использование специфических эндонуклеаз и так далее).

Ключевые слова: митохондрии, генетика, эпигенетика, митохондриальные функции, митохондриальная медицина, диета, функциональные нутриенты, молекулярная коррекция, искусственный перенос митохондрий

ABSTRACT

Cells of adult human contain up to 10^{16} mitochondria, which play a fundamental role in the generation of 90% of cellular energy (ATP) through the transformation of energy substrates in the presence of oxygen. Simultaneously, the mitochondria produce various destructive oxidative radicals and actively involved in the metabolism of calcium, in the implementation of the cells' tolerance to different stress agents, in the proliferation and apoptosis of cells, initiate inflammation, in the synthesis, intra- and intercellular transfer of signal information and in many other functions. Mitochondrial proteins are encoded by genes localized both in nuclear and in mitochondrial DNA (mtDNA). The variety of effects produced by mitochondria have served as the basis to consider "mitobiota" and "microbiota" as a united whole functional structure that regulates homeostasis of the host organism via bioenergy, epigenetic, metabolic, endocrine, immune and neuro-humoral communication. Violations of the number, ultrastructural changes, genetic integrity, of mitochondria and disorder of their homeostasis are associated with many metabolic diseases and accelerated aging. To prevent and treatment mitochondria-associated disturbances and diseases many functional foods, diets and molecular techniques have been suggested.

Keywords: mitochondria, genetics, epigenetics, mitochondrial functions, mitochondrial medicine, diet, functional nutrients, molecular correction, artificial transfer of mitochondria

Контакты:

Шендеров Б.А. E-mail: shenderof@yandex.ru