

ПЕРСПЕКТИВЫ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

© 2013 г. Д.Б. Зоров^{1,2*}, Н.К. Исаев^{1,2}, Е.Ю. Плотников^{1,2},
Д.Н. Силачев^{1,2}, Л.Д. Зорова^{2,3}, И.Б. Певзнер^{2,4},
М.А. Моросанова^{2,4}, С.С. Янкаускас^{2,4}, С.Д. Зоров^{2,4},
В.А. Бабенко⁵

¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
Институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского,
119991 Москва; факс: (495)939-0338,
электронная почта: zorov@genebee.msu.su

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
НИИ Митохондженирии, 119991 Москва

³ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
Лазерный Научный Центр, 119991 Москва

⁴ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
факультет биоинженерии и биоинформатики, 119991 Москва

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова, 117997 Москва

Поступила в редакцию 13.05.13

Более 50 лет назад, после обнаружения первой патологии, связанной с дефектами митохондрий, было положено начало митохондриальной медицине. С тех пор число обнаруженных митохондриальных патологий превысило 100. Однако это число может быть существенно больше, если трактовать понятие митохондриальной медицины шире, включая в ряд этих патологий не только определяемые генетическим аппаратом митохондрий и ядра, но и приобретенные дефекты митохондрий негенетической природы. Основными проблемами митохондриологии на сегодняшний день являются методологические, связанные с тем, что превалирует изучение митохондриальной деятельности на моделях, далеких от реального функционирования митохондрий в клетке, органе и организме. Противоречивое поведение митохондрий в клетке («друзья и враги») в какой-то мере, вероятно, обусловлено предполагаемым бактериальным происхождением митохондрий с возможным сохранением «эгоистических» начал, присущих бактериям. Видимо, для нормального функционирования митохондрий необходимо поддержание гомеостаза ряда митохондриальных элементов, таких как ДНК, мембранный потенциал и система проверки качества митохондрий. Нарушение этих элементов влечет за собой ряд патологий, являющихся предметом митохондриальной медицины. Обсуждается ряд подходов, направленных на терапию митохондриальных патологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: митохондрии, митохондриальные болезни, митохондриальная ДНК, мембранный потенциал, контроль качества митохондрий, митохондриально-направленные антиоксиданты, бактерии, фенотоз.

Митохондриальная медицина зародилась как одно из ответвлений медицинской генетики и быстро прогрессировала по мере сопоставления степени генетически определяемых повреждений митохондриального аппарата и возникновения патологий. На сегодняшний день митохондриальный протеом в среднем насчитывает

1500 белков [1], большая часть которых кодируется в ядре и только малая часть (13 полипептидов в митохондриях млекопитающих) кодируется в митохондриях [2]. Из этих 1500 белков около 2/3 обладают каталитическими функциями [3], а остальные несут либо структурные, либо еще неизвестные функции. Кроме всего прочего, при разного рода воздействиях, опосредованных окислительным стрессом, ряд белков транслоцируется из цитозоля в митохондрии [4–14], тем самым, увеличивая митохондриальный протеом. Этот белковый набор в совокуп-

Принятые сокращения: мтДНК – митохондриальная ДНК, яДНК – ядерная ДНК, АФК – активные формы кислорода, RIRR – ROS-induced ROS release.

* Адресат для корреспонденции.

ности с уникальными липидами и ДНК митохондрий определяет не только функционирование этой органеллы, но и судьбу клетки, органа и, по-видимому, всего организма [15]. Констатация и постоянное подкрепление связи модификаций ядерного и митохондриального генетического аппарата с прогрессией патологических процессов до самого последнего времени не давала никаких существенных практических результатов по коррекции патологий, если не считать тривиальных симптоматических фармакологических и других подходов, сводящихся не к удалению причины, а к некоторому облегчению фатальных последствий генетических модификаций [16–19]. Кроме того, эффективность такого рода подходов подтверждалась не во всех клинических испытаниях [20]. Однако само по себе признание необходимости рассмотрения совокупности функционирования ядерного и митохондриального генома для объяснения нормальной или патологической направленности биологических процессов в митохондрии является большим прорывом.

ПРОБЛЕМЫ МИТОХОНДРИОЛОГИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ РАЗВИТИЕМ МЕТОДОЛОГИИ

Некоторое избыточное современное увлечение геномикой, когда на основании не слишком больших изменений уровня транскрипции генов (в ту или другую сторону) при ряде патологий [21–23] делается суждение об изменении метаболизма, идущего с участием кодируемых этими генами белков, наверно, не является оправданным. Прежде всего, это следует из чисто биохимического понимания любого каталитического процесса, осуществляемого ферментами, суммарная активность которых слишком мало зависит от уровня транскриптома, а в большей мере определяется скоростью трансляции и возможной посттрансляционной модификации ферментов. Непосредственно количество ферментов и их каталитическая активность (а именно это определяет норму или патологию) зависят от множества факторов, среди которых можно назвать низко- и высокомолекулярные регуляторы ферментативной активности, и именно эти факторы являются более существенным предметом для обсуждения природы патологий, чем влияние уровня транскрипции того или иного гена. Некий «перекос» в сторону роли транскрипции в возникновении патологии (включая процесс старения [24, 25]) является, быть может, исторически оправданным до тех пор, пока не наступит время изучения фермен-

тативных процессов *in situ*, а потом и *in vivo*. Нынешняя ситуация с невозможностью осуществить эту миссию не оправдывает такого «перекоса» в сторону доступных сегодня методов, дающих упрощенную молекулярно-биологическую картину, а скорее призывает ускорить процесс возникновения методологии тонкой регистрации биохимических процессов с сохранением всех элементов регуляции, присущих живой клетке, ткани и организму.

Современная биология, несомненно, осуществила большой прорыв в процессе перехода от «сложной» биологической системы к более «простой» (организм—орган—клетка—органелла—молекула). Естественно, в процессе этого перехода объект исследования утратил зависимость от организменной структурно-функциональной организации. В качестве примера сложной структурной организации митохондрии в клетке приведем лишь фотографии, полученные методом сканирующей электронной микроскопии (рис. 1) [26–28], из которых становится ясным, что структурное взаимодействие митохондриальных и ретикулярных структур в клетке настолько ярко выражено, что методологический переход от изолированной клетки к изолированной митохондрии неминуемо приводит к потере насущных качеств митохондрий, характерных для живой клетки. Эти структурные взаимодействия двух внутриклеточных компартментов [29] породили целую теорию их функционального взаимодействия [30–32], которое тоже оказывается утраченным при методическом разделении этих структур.

Следует отметить, что не только переход клетка—органелла (на примере митохондриально-ретикулярного взаимодействия) является губительным для реального отражения работы этих двух систем, но и переход от изолированного органа или, по крайней мере, от многокомпонентной смеси клеток органа к одиночным клеткам одного типа является частично ущербным. Последнее, прежде всего, объясняется тем, что, например, чистая фракция нейронов (а именно к этому стремятся нейроцитологи, не допускающие значительного «загрязнения» нейрональной культуры клетками ненейронной природы, например, глией) в организме не существует. Нейроны в мозге, как известно, поддерживают свою деятельность в значительной мере благодаря существованию взаимодействий с клетками ненейрональной природы (в центральной нервной системе — астроциты, микроглия и олигодендроциты, в периферической нервной системе — Шванновские клетки) [33]. Если раньше астроцитам отпускаясь достаточно пассивная роль, сейчас оказывается очевид-

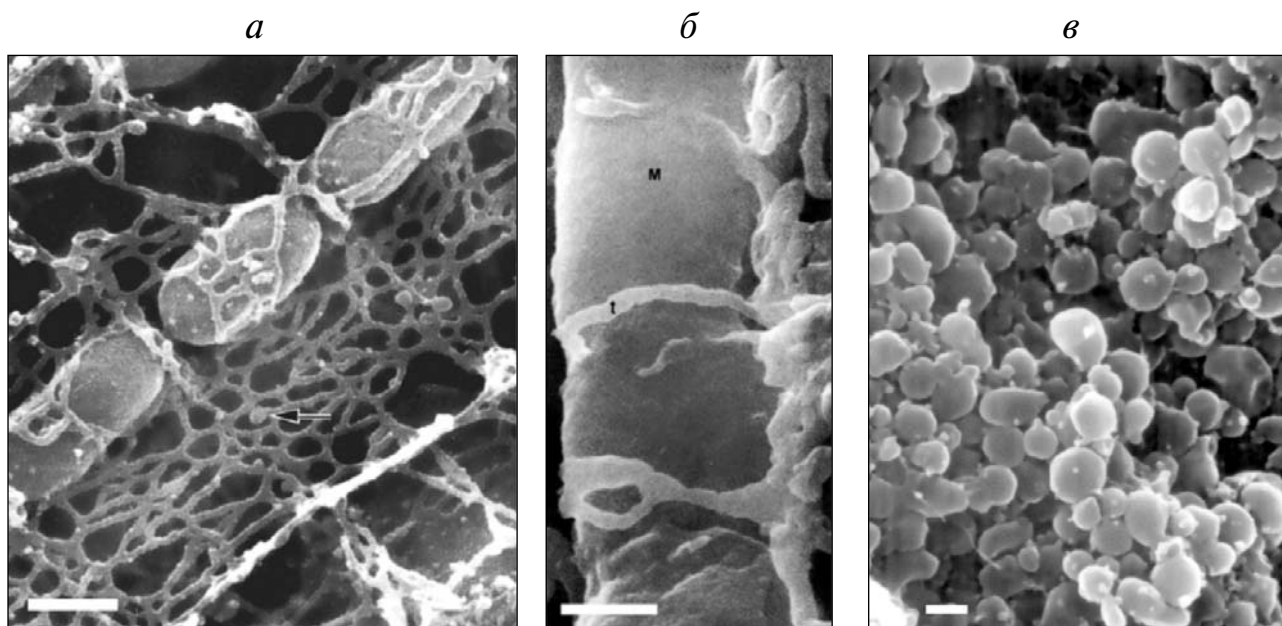


Рис. 1. Сканирующая электронная микроскопия митохондрий в ткани (*а* – кардиомиоциты собаки, стрелкой показаны элементы саркоплазматического ретикулума [26]; *б* – латеральная широкая мышца бедра; *t* – поперечная тубула, *M* – митохондрия [27]) и изолированных митохондрий сердца обезьяны (*в*) [28]. Шкала – 0,1 μm . Печатается с разрешения авторов

ным их непосредственное участие в синаптической передаче [34, 35], контроле мозгового кровотока [36], развитии [37], образовании нейрональных сетей [38] и пр. Даже из одних этих фактов следует, что тщательно очищенная от глии культура нейронов в функциональном смысле не будет адекватно отражать те процессы, к пониманию которых в перспективе стремятся нейробиологи.

Сказанное в полной мере относится и к другим органам, которые представляют собой консенсус разных по структуре и функциям клеток (почки, сердце и пр.). Нужно понимать, что орган – это не только мирное, но и взаимополезное сосуществование клеток разного типа, функционирование каждого из которых в отдельности может существенно отличаться от работы в коллективе. Последняя задает четкое разделение функций для каждой фракции и обуславливает специализацию, приводящую к пространственному и функциональному объединению при помощи сигналов разного типа.

Из сказанного следует понимание необходимости развития подходов, позволяющих исследовать клетки в органе, а не ограничиваться работой на чистых клеточных культурах.

Если продолжить ту же линию по восходящей сложности организации биологической

системы, существует и множество данных по межорганной сигнализации, когда функционирование одного органа зачастую невозможно без сигналов, поступающих из других органов. Двадцать лет назад появился термин «дистанционное прекондиционирование», приводящее к уменьшению повреждения, индуцированное в первичном органе (сердце или мозге) за счет прекондиционирования вторичного органа (почки или мышц) [39–42].

Сейчас требуются огромные усилия для обобщения данных, полученных на молекулярно-биологическом уровне, для осуществления насущного требования проведения обратного перехода изучения биологического объекта от более простого к более сложно организованному (в идеале, молекула–органелла–клетка–орган–организм). Прежде всего, этого требует современная биохимия и физиология при рассмотрении возникновения патологических процессов для разработки должного фармакологического воздействия, призванного, по возможности, нормализовать деятельность организма, страдающего от таких патологий. Подобная логика имеет отношение к рассмотрению любых патологий, включающих и таковые, вызванные неправильным функционированием митохондрий.

ИСТОКИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Исторически первой объявленной митохондриальной болезнью принято считать патологию, которую впоследствии назвали по имени одного из открывателей и обнаруженную в клинической практике больше полувека назад. Эта болезнь, отмеченная у 30-летней женщины, характеризовалась крайне выраженным гиперметаболизмом, но не связанным с гипертиреозом [43]. Выявление этой болезни врачом-эндокринологом Рольфом Люфтом совпало с началом расцвета мировой биоэнергетики и сотрудничеством Люфта с одним из отцов-основателей этой науки, Ларсом Эрнстером [44]. В лаборатории Эрнстера было обнаружено, что проблема пациентки заключалась в митохондриях ее скелетных мышц, утративших контроль дыхания со стороны окислительного фосфорилирования, что приводило к высоким затратам энергии; при этом биологическая эффективность энергетики (в смысле уровня синтеза АТФ) была крайне мала.

Таким образом, более 50 лет назад было положено начало нового рода медицины – митохондриальной медицины, которая зиждется на патологиях, вызванных неправильным функционированием митохондрий. Точная оценка популяции людей в мире, имеющих митохондриальные болезни, отсутствует, но, скажем, оценка этого числа, проведенная в северо-восточной Англии, показала, что на 10 000 населения приходится один митохондриальный больной с явными клиническими проявлениями и на 6000 – примерно один человек с вероятным развитием болезни [45]. Самые пессимистичные оценки наличия патогенных мутаций в мтДНК дают цифры в один случай на 200 человек [46, 47]. Описание всех обнаруженных на сегодняшний день патогенных мутаций в мтДНК приведено в базе данных MitoMap (<http://www.mitomap.org>).

МИТОХОНДРИИ – ДРУЗЬЯ ИЛИ ВРАГИ?

Казалось бы, вопрос, являются ли митохондрии друзьями или врагами, внешне абсурден, поскольку даже в школьных учебниках признается, что митохондрия – это эндосимбионт. Однако все больше накапливается сведений о крайне «эгоистичном» поведении митохондрий, в большой мере подчиняющих клеточный метаболизм своим потребностям. При обсуждении митохондриального гомеостаза мы коснемся некоторых деталей этого возможного «эгоизма»,

из чего сделать вывод об очевидности эндосимбиотического сосуществования будет труднее.

У примитивных древних эукариот митохондрии были выраженными внутриклеточными паразитами бактериального происхождения, которые в процессе эволюции перенесли часть своего генома в ядро [48]. В результате митохондрии стали полностью зависимы от функционирования ядра, сохранив, однако, некоторые контрольные генетические точки в собственном, хотя и редуцированном геноме (мтДНК), открытым в 1963 г. [49]. Через 25 лет после этого были обнаружены патогенные делеции и точечные мутации мтДНК, представляющие одну из основ митохондриальных заболеваний [50, 51]. Среди таких патологий можно назвать синдром Ли или болезнь Лея (подострая некротизирующая энцефаломиопатия), синдром митохондриальной энцефалопатии с лактатацидозом и инсультоподобными эпизодами, синдром миоклоновой эпилепсии с разрывами мышечных волокон и пр. Генетическая основа этих болезней очевидна. Мы не будем их подробно рассматривать, так как имеется много хороших обзоров на эту тему (например, [52, 53]).

Генетические дефекты, вызывающие неправильное функционирование митохондриальных структур, являются пока технически нерепарируемыми. Однако следует понимать, что знания митохондриологии могут помочь облегчить диагностику митохондриальной болезни. Этим в свое время прекрасно воспользовался Бриттон Чанс, сумевший показать, что знания фундаментальной биоэнергетики могут помочь в лечении генетических патологий. 17-летняя пациентка, прикованная к инвалидной коляске из-за мышечной слабости и лактатного ацидоза вследствие генетического дефекта комплекса III дыхательной цепи, вызвавшего миоклоновую эпилепсию с разрывами мышечных волокон, смогла частично восстановиться после приема смеси аскорбата с менадионом, шунтирующим пораженный участок дыхательной цепи [54]. Такая простая процедура, естественно, не убрала генетический дефект, но обеспечила транспорт электронов по дыхательной цепи митохондрий, сопряженный с умеренным синтезом АТФ, в какой-то мере обеспечивающим возможность мышечной работы.

Фенотипическое проявление генетического дефекта мтДНК зависит от степени гетероплазмии пораженной цепочки мтДНК с комплементарной цепочкой дикого типа. В этом процессе громадную роль играет непонятная по природе сегрегация мтДНК [55]. Для каждого фенотипического проявления митохондриальной патологии есть свой характерный пороговый уровень

гетероплазмии, который по разным оценкам составляет около 60% для делеций мДНК и около 90% – для других мутаций [56]. Прямолинейная логика требует постараться не допустить достижения фенотипического порогового эффекта за счет возможного максимального разбавления «неправильной» копии мтДНК диким типом [52, 57, 58].

Нестабильность мтДНК является одной из основных причин возникновения митохондриальных болезней и, наверное, представляет собой основную мишень митохондриальной медицины, которая, как мы уже отмечали, пока находится в зачаточном состоянии. Однако сама природа подсказывает пути, по которым, скорее всего, нужно реализовать стратегию терапии митохондриальных болезней.

Один из способов, который природа использует для устранения дефектов мтДНК, является репарация мтДНК, процесс, элементы которого, сходные с таковыми в яДНК, декларируются в ряде работ [59, 60].

Второй, более радикальный способ борьбы с «неправильными» копиями мтДНК состоит в уничтожении этих копий вместе с их собственным «домом», т.е. вместе с митохондрией. Этому процессу предшествует обнаруженный 30 лет назад процесс глобальной фрагментации митохондриальной популяции [61] (другие термины – расщепление нитевидных митохондрий [62] и их трансформация «нить–зерно» [63]). Очевидно, что это базовый процесс митохондриальной эволюции, скорее всего, определяющий механизм сегрегации мтДНК. Простая логика подсказывает, что единая митохондриальная система (обычно представленная в клетках в виде единого, протяженного, часто разветвленного митохондрия [64, 65]) рациональна лишь в оптимальных и здоровых условиях. При патологиях, прежде всего, сопряженных с высоким уровнем окислительного стресса, наблюдается глобальная фрагментация митохондриального ретикула [61, 66, 67], видимо, вызванная необходимостью естественного фракционирования митохондрий в пределах одной клетки с выделением фракции, подлежащей выбраковке. Нужно учитывать, что мтДНК в обычной, здоровой клетке представлена во многих копиях в пределах одной клетки, от ~1000 в обычных соматических клетках до 100 000 в ооцитах [68]. Чисто теоретически в процессе вынужденной глобальной фрагментации митохондрий в клетке в каждой митондрии может присутствовать лишь одна копия мтДНК (а может и не присутствовать вовсе), хотя на практике такой подсчет сделать очень сложно. Понятно, что те митохондриальные фрагменты, в которых имеется гене-

тически дефектная мтДНК (особенно если фрагмент содержит единственную копию мтДНК), не смогут обеспечить должное функционирование митохондрий и, прежде всего, организацию дыхательных протонных помп и АТФ-синтазного комплекса. По определению такие митохондрии могут быть неспособны к поддержанию собственного мембранного потенциала за счет протонных помп (если дефекты в мтДНК затрагивают комплексы I, II, III и IV дыхательной цепи) или за счет обращения АТФ-синтазной реакции (если дефект затрагивает комплекс V). Такие «неправильные» митохондрии подлежат выбраковке, главным критерием которой, очевидно, служит именно низкое значение митохондриального мембранного потенциала, роль которого будет разобрана отдельно. В лабораторных условиях есть целый ряд подходов выделения популяций гомологических и гетерологических клеток с разным митохондриальным мембранным потенциалом для последующей идентификации и характеристики клеток [69].

В последние годы была прочно обоснована концепция выбраковки низкопотенциальных митохондрий через т.н. аутофагию (в переводе с греч. «самопожирание») или, как принято называть сейчас, митофагию, процесс, известный довольно давно и описанный в старых работах по лизосомальной деградации митохондрий [70, 71]. В лизосомах происходит почти полное переваривание митохондрий. Интересно отметить, что экстракты лизосом не гидролизуют один из самых важных митохондриальных липидов, кардиолипин, что может быть, в частности, причиной его иммуногенности при сифилисе, являющейся диагностической основой реакции Васерманна–Нейссера–Брюка [72].

Отвлекаясь от основной темы, хотим заметить, что антикардиолипиновые антитела были первыми обнаруженными из девяти групп митохондриальных аутоантител, циркулирующих в крови при разных заболеваниях (первичный билиарный цирроз, застойная сердечная недостаточность, токсический гепатит, токсическая псевдволчанка и пр. [73, 74]), которые также надо бы отнести к разряду митохондриальных болезней. По какой причине митохондриальные антигены, явно подлежащие уничтожению вместе с митохондриями, презентуются в крови, остается неясным. Сам процесс иммунного ответа на митохондриальные производные через образование антител также загадочен, так как считалось [75], что классическая иммунная система организма обычно толерантна к составным частям собственных митохондрий, хотя и отвечает на схожие, родственные элементы бактерий. Совершенно другая ситуация имеет мес-

то при активации врожденного иммунитета, который через толл-подобную рецепцию, наверное, в равной мере реагирует как на митохондриальные, так и на родственные бактериальные антигены. Мы говорим: наверное, потому что неясно, являются ли открытые недавно DAMPs (damage-associated molecular patterns) [76] набором *интактных* митохондриальных компонентов или все же повреждение, которое их вызывает, несколько *модифицирует* эти компоненты, после чего на них реагирует система врожденного иммунитета. Последнее, в частности, было показано для окисленной мтДНК, которая напрямую участвует в активации инфламмосомы [77].

Следует отметить, что сегодня патофизиология митохондрий с полным правом может рассматриваться намного шире, чем это было декларировано 50 лет назад, покрывая не только генетически унаследованные, но и приобретенные за время жизни дефекты митохондрий, которые, естественно, затрагивают генетический аппарат клетки. Назрела необходимость более широкой трактовки термина «митохондриальная медицина», которая вызвана тем, что если раньше этот термин в большой мере ограничивался генетическими перестройками мтДНК, приводящими к патологиям, то сейчас в него можно с полной уверенностью включить все нарушения митохондриального протеома, которые обусловлены совместным действием митохондриальной и ядерной ДНК и которые приводят к изменениям транскрипции, трансляции и посттрансляционной модификации всех белков, присутствующих в митохондрии в любой момент ее жизненного цикла. Понятно, что эти модификации затрагивают все содержимое митохондрий: белки, липиды, нуклеиновые кислоты, метаболиты.

Совместная деятельность ядерного и митохондриального генома для функционирования митохондрии с сохранением ключевых элементов контроля внутри нее самой требует максимального, прецизионного качества такого контроля. Жизненный цикл митохондрии не слишком велик, видимо, из-за агрессивного в химическом плане окружения митохондриального содержимого, которое приводит к постоянным нарушениям в структуре митохондриальных компонентов, прежде всего, связанным с окислительно-восстановительными превращениями. Системы репарации мтДНК, очевидно, не могут обеспечить полное устранение окислительного повреждения митохондриального генома, которое необычайно высоко и превышает таковое, имеющееся в ядерном геноме, в 10–20 раз [78, 79].

Контроль качества популяции митохондрий происходит двумя путями. С одной стороны, это постоянный процесс слияния и расщепления митохондрий в тех клетках, в которых это возможно, ведущий к «перемешиванию» митохондрий в клетке, возможно сопровождаемому «перемешиванием» их генетического содержимого и сегрегацией мтДНК. С другой стороны, как мы уже упоминали, происходит физическое и химическое уничтожение органелл, накопивших «ошибки».

МНОГОЛИКАЯ РОЛЬ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА

Митохондриальный мембранный потенциал ($\Delta\psi$), представляющий в животной клетке основную часть трансмембранного протонного потенциала, является движущей силой для синтеза АТФ в органелле [80–82]. Мы упоминали выше и ранее [83, 84], что мембранный потенциал является критическим фактором для определения жизнеспособности митохондрии, и в клетке реализуются механизмы элиминации тех органелл, в которых значение мембранного потенциала не является оптимальным для нормального протекания клеточных процессов. Это, в частности, необходимо для исключения даже минимальной возможности неконтролируемого запуска митохондрией нежелательного убийства клетки [83, 85, 86]. Поэтому в клетке постоянно реализуется очень «дорогостоящая» с точки зрения энергопотребления система проверки качества митохондрий. Некачественные митохондрии и их компоненты подлежат нелизосомальной деградации, начинающейся со специфического мечения при помощи убиквитинирования с последующим отправлением помеченных митохондрий в систему протеосомальной деградации [87–89].

Элиминация митохондрий с малым значением мембранного потенциала в нейронах при болезни Паркинсона происходит по элегантной схеме, предложенной в работе Youle с соавт. [90] (рис. 2). В соответствии со схемой в цитоплазме нейрона присутствует белок паркин, представляющий собой E3 убиквитинлиазу, для которой субстратом является также находящаяся в цитозоле киназа, несущая митохондриальный адрес, PINK1. Когда в митохондриях потенциал высокий, вся PINK1 быстро транспортируется в митохондриальный матрикс. По пути пептидаза MPP отщепляет от PINK1 сигнальный пептид. В результате, PINK1 практически нет в цитозоле. Попав в матрикс, эта киназа немедленно

подвергается деградации протеазой PARL. В случае же, когда мембранный потенциал митохондрий мал, PINK1 лишь закоривается во внешней митохондриальной мембране и не транспортируется в матрикс, в результате чего становится легкой добычей паркина, который ее убиквитинирует, после чего митохондрия становится приговоренной к протеосомальной деградации.

Процесс осуществления контроля качества митохондрий на сегодняшний день — это одна из самых «горячих» тем исследований молеку-

лярных и клеточных биологов. Стало абсолютно ясным, что нарушение этого процесса является одной из основ целого ряда патологий и имеет прямое отношение к митохондриальной медицине. Также становится понятным, что качество митохондрий зависит от величины мембранного потенциала на внутренней митохондриальной мембране, который «отслеживается» системами контроля митохондриального качества наподобие описанной выше паркиновой системы, и гомеостаз мембранного потенциала митохондрий является одной из непреложных основ терапии

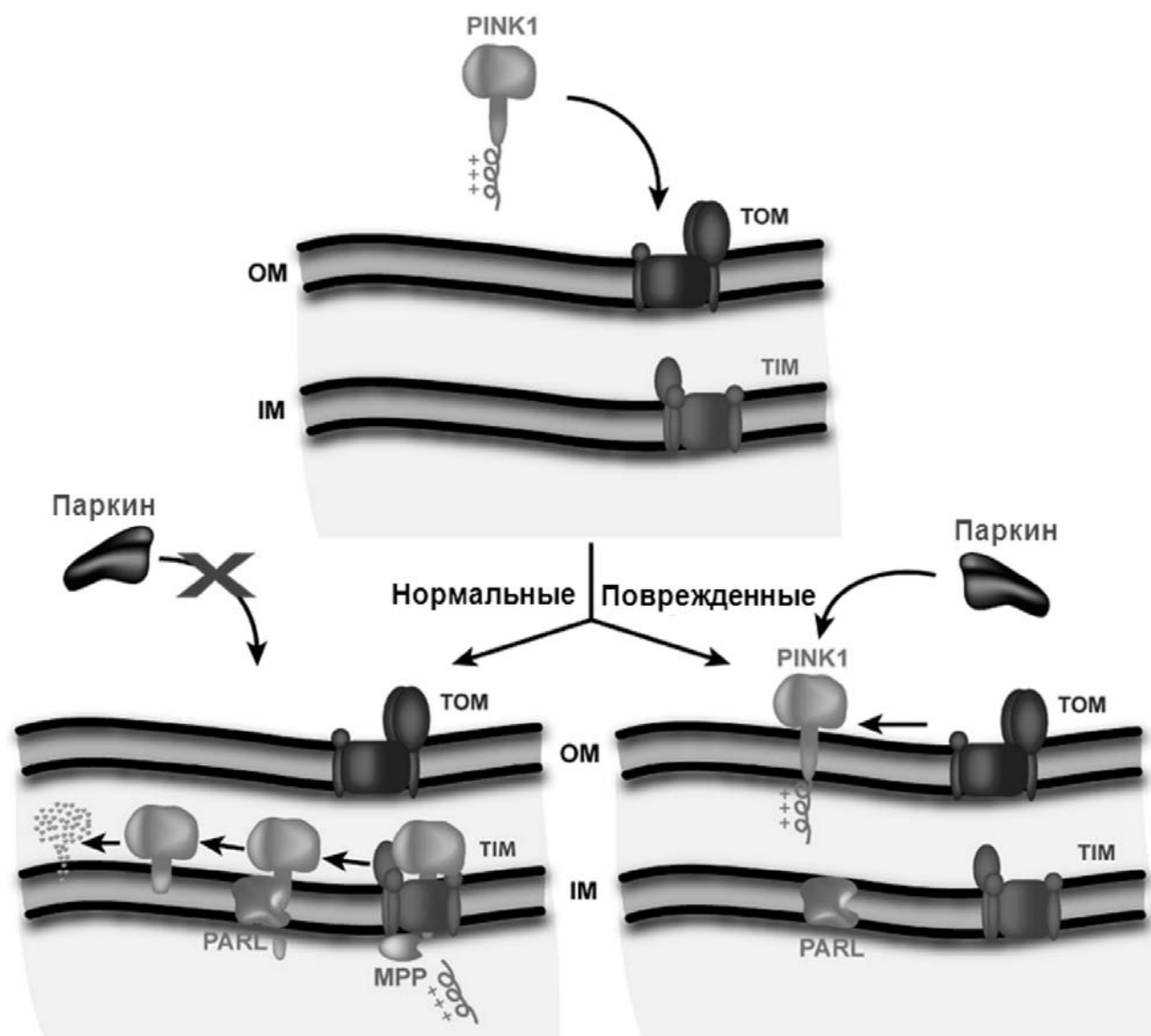


Рис. 2. Модель регуляции митохондриального качества мембранным потенциалом ($\Delta\psi$). TOM — система транспорта белков через внешнюю мембрану митохондрий (OM), а TIM — система транспорт через внутреннюю мембрану (IM). Здоровые митохондрии показаны слева, а справа — поврежденные, не способные генерировать достаточный мембранный потенциал). (Jin с соавт., 2010 [90]. Схема исходно опубликована в *J. Cell Biol.* Doi: 10.1083/jcb.201008084)

митохондрий. Известно, что для митохондрии поддержание мембранного потенциала является крайне необходимым процессом, ибо даже в условиях, когда митохондрия неспособна генерировать $\Delta\psi$ протонными помпами (например, в условиях аноксии), митохондрия начинает тратить клеточный АТФ, обращая митохондриальную АТФ-синтазу для поддержания $\Delta\psi$ [91].

В процессе поддержания мембранного потенциала за счет клеточного АТФ просматривается то самое «эгоистическое» поведение митохондрий, о котором мы упоминали выше. Совершенно очевидно, что электрическая зарядка митохондриальной мембраны от АТФ серьезно отличает митохондрию от ее свободноживущего бактериального предшественника, который не может себе позволить такой процесс, потому что в водной и неограниченной по объему среде просто нет АТФ. Поэтому бактерии нет необходимости обзаводиться таким транспортным белком, как АТФ/АДФ транслокатор, являющимся, по определению, поставщиком АДФ, путешествующим из цитоплазмы в матрикс митохондрии к АТФ-синтазному комплексу. Заметим мимоходом, что обмен нуклеотидами на транслокаторе электрогенный, и высокий мембранный потенциал будет тормозить попадание в матрикс АТФ, более отрицательно заряженного, чем АДФ. Итак, ситуация становится другой при паразитическом существовании в замкнутом и весьма ограниченном объеме (внутри клетки), где существует достаточный уровень АТФ, необходимый клетке для целого ряда процессов.

Остается загадкой парадоксально высокое содержание внутриклеточного АТФ, существенно превышающего кинетические константы всех АТФаз, приводящее к полному насыщению внутриклеточных ферментов АТФ и, соответственно, к полному отсутствию контроля со стороны АТФ. Это может стать понятным, если предположить, что митохондрии производят АТФ в таком большом количестве, прежде всего, для собственных нужд, чтобы серьезно забуферить свой мембранный потенциал и обеспечить его гомеостаз, который хотя бы временно, но не зависел бы от снабжения субстратами. То, что клетка может использовать этот АТФ для своих немитохондриальных нужд, полностью компенсируется захватом митохондриями ацетил-КоА, который идет в цикл трикарбоновых кислот или расходуется на синтез жирных кислот. Здесь проходит очень тонкая грань между паразитированием («эгоизмом») митохондрии и симбиозом митохондрии и других отделов клетки. Это предположение создает базу для понимания одной из непреложных основ митохондриальной медицины, определяющей необходимость гомео-

стаза митохондриального мембранного потенциала, т.е. поддержания его на определенном, достаточно высоком уровне, потеря которого вызывает патологии.

Вкратце рассмотрим непростую роль мембранного потенциала митохондрий в биоэнергетике. Существует определенное «окно» значений митохондриального мембранного потенциала, при которых по термодинамическим соображениям возможен синтез высокоэнергетической фосфатной связи в молекуле АТФ [92]. Высокие значения мембранного потенциала являются вполне желательными с точки зрения энергетического запаса и надежности, но нежелательными с точки зрения наличия сопряженного с этими высокими значениями возможного производства избыточного уровня активных форм кислорода (АФК) [93, 94]. Понятно, что в пределах этого окна и реализуется биоэнергетическая функция митохондрий с возможным компромиссом между биоэнергетическими запросами и производством сигнальных и патогенных молекул. Учитывая наличие этого окна и базируясь на патогенности АФК, производимых в дыхательной цепи митохондрий, было высказано предложение о том, что следует искусственно несколько ослабить эффективность биоэнергетической машины с целью уменьшения производства АФК за счет снижения мембранного потенциала до порогового уровня, когда еще возможен синтез АТФ. Этого можно добиться либо не очень эффективными разобщителями окислительного фосфорилирования, либо низкими концентрациями эффективных разобщителей, в том и другом случае добиваясь эффекта «мягкого» разобщения, как одного из возможных подходов терапии, используемой в митохондриальной медицине [93, 95–97]. Надо отметить, что «мягкое» разобщение также неминуемо приведет к некоторому понижению уровня АТФ в клетке и к последующему возрастанию уровня АМР, который активирует АМР-зависимую протеинкиназу (АМПК). Активация последней приводит к запуску механизмов коррекции ряда патологий, например, диабета [98]. Ограничение по потребляемым калориям, которое, как считается, замедляет процесс старения, также приводит к активации АМПК [99], сопряженной с падением уровня АТФ. Из этого можно также заключить, что, в отличие от митохондриального $\Delta\psi$, изменение гомеостаза АТФ в клетке, наверное, не является причиной запуска патологий, а, скорее, наоборот.

Имеется и другая точка зрения на крайне важную роль АТФ в клетке с аппаратом, постоянно отслеживающим его уровень разными системами [100], но, наверное, речь идет о том, что

крайне нежелательным (патологическим) является падение уровня АТФ ниже определенных, критических значений (когда наступает такой порог, кардиомиоцит, как известно, входит в состояние окоченения и сверхсокращения (rigor)), то есть, как и в случае с $\Delta\psi$, имеется допустимое окно значений внутриклеточного АТФ, внутри которого небольшое падение этого уровня может быть выгодным. Если учитывать определенное выше требование гомеостаза мембранного потенциала как одну из основ недопущения митохондриальных патологий, надо будет согласовать это требование с подходами, вызывающими «мягкое» разобщение, но вполне возможно, что изменения мембранного потенциала в пределах упомянутого разрешительного «окна» могут удовлетворить это требование. Является ли «мягкое» разобщение терапевтически оправданным подходом, снижающим риск патологических процессов, покажет будущее, так как споры на эту тему продолжаются [101].

Кроме стабильного и длительного изменения $\Delta\psi$, вызванного действием разобщителей, в митохондриях кардиомиоцитов наблюдали и кратковременные осцилляции $\Delta\psi$, являющиеся результатом локального или глобального окислительного стресса и часто сопровождающие процесс взрыва генерации АФК в результате длительного воздействия малых доз АФК (ROS-induced ROS release (RIRR)) [102–104]. Осцилляции распространялись в трехмерном пространстве по цепи соединенных электрическими контактами митохондрий [64, 65], стартуя от одиночной митохондрии как первичного осциллятора и заканчивая осцилляцией всей митохондриальной популяции, которая не всегда синхронизирована. Анализ этих осцилляций позволил сделать вывод об их патологической природе и направленности. Было обнаружено, что осцилляции мембранного потенциала митохондрий сопряжены не только с осцилляциями редокс-компонентов митохондрий (пиридиновых и флавиновых нуклеотидов [105]), но и с флуктуациями ионных токов через сарколемму, вызывающими укорочение и подавление потенциала действия на клеточной мембране кардиомиоцита, что имеет прямое отношение к таким патологиям, как сердечные аритмии [106]. Первичным элементом, запускающим осцилляции митохондриального $\Delta\psi$, были объявлены АФК, как основные патогенные начала [102, 107]. Критический порог для запуска RIRR, который сопровождается генерацией митохондриальной поры (неспецифической проницаемости) [102] или анионного канала во внутренней мембране [108], представляет собой предел митохондриального сопротивления действию привнесенно-

го оксиданта. Этот порог сопротивления в ответ на внешние АФК был назван «митохондриальной критичностью» и означает достижение уровня, когда создаются условия для осцилляций $\Delta\psi$. Последние, в свою очередь, создают временную и пространственную гетерогенность возбудимости в сердце [109, 110], являющуюся причиной сердечных аритмий, очень часто заканчивающихся остановкой сердца и гибелью индивидуума. Высокий порог индукции RIRR — это залог прочности и емкости митохондриального редокс-буфера, скорость расхода которого определяется уровнем внесенного внешнего оксиданта [9]. Лиганды митохондриального бензодиазепинового канала устраняли как вызванные RIRR осцилляции $\Delta\psi$, так и желудочковую тахикардию и фибрилляцию [111], тем самым, ставя митохондриальный бензодиазепиновый рецептор [61, 112, 113] в ряд важных мишеней для терапии некоторых болезней, опосредованных дисфункцией митохондрий. Аналогичное противоаритмическое действие оказывали миметики супероксид дисмутазы и митохондриально-адресованный антиоксидант SkQ1, предполагающие антиоксидантную терапию как потенциальное решение некоторых проблем митохондриальной медицины [111, 114].

СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ В ПРИМЕНЕНИИ АНТИОКСИДАНТОВ КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

В последнее время все больше раздается критики в адрес исследователей, предлагающих антиоксиданты в качестве лекарств для терапии разного рода патологий, включая митохондриальные нарушения. Подобная критика позиции ученых, нацеленных на борьбу с нежелательными последствиями окислительного стресса, имеет свои причины, прежде всего, вызванные тем, что в сериях клинических испытаний разного рода антиоксиданты обладали всем спектром как положительных, так и отрицательных эффектов [115–119]. Конечно же, нельзя исключить, что, например, природные антиоксидантные витамины, известные своей эффективностью, действуют по-другому, нежели их искусственные аналоги, используемые в клинике [120, 121], поэтому копирование природных продуктов можно назвать не очень удачным. Кроме прочего, это говорит о том, что не все антиоксиданты обладают терапевтической потенцицией в равной мере. Последнее может свидетельствовать о том, что в молекуле антиоксиданта существенна не только антиоксидативная часть, но и какая-то другая, осуществляющая

ряд неантиоксидативных функций [122]. В результате начинает преобладать разумная точка зрения, что от *повального* признания оксидантов как источников патогенеза надо будет отказаться. Однако это совсем не означает, что надо отказаться от использования антиоксидантов при терапии *ряда* заболеваний.

Расхожее, бытовое мнение «стресс лечит» вроде бы не вписывается в строгую теорию и практику окислительного повреждения клеточных компонентов, однако и оно находит объяснение, прежде всего, тем, что сегодня понятие окислительного стресса является очень относительным, и количественная оценка его уровня отсутствует. Более того, гетерогенность уровней генерации АФК в разных клетках (сравним, скажем, макрофаги или альвеолярные клетки и фибробласты), в популяции одних и тех же клеток (ближе—дальше от кровеносного сосуда) или в популяции митохондрий, населяющих одну и ту же клетку (например, субсарколеммальные и интерфибрилярные митохондрии в мышечной клетке), еще больше размывает понятие окислительного стресса. Некоторое усреднение уровня распределения оксидантов явно не даст впечатляющих результатов и объективных показателей количественной оценки уровня окислительного стресса. Но важно то, что пришло понимание необходимости оптимального, пусть и усредненного, уровня оксидантов, без которого невозможно выполнение громадного ряда клеточных функций. Неясно, где проходит грань патологического и непатологического (если он существует) окислительного стресса, но можно предположить, что контролируемое, небольшое превышение уровня оксидантов над нормой запустит целый ряд процессов, направленных на элиминацию этого повышения и активацию целого ряда полезных для клетки, органа и организма процессов, приводящих к обновлению, повышению сопротивляемости патологическим факторам и устойчивости биологической системы по механизму обратной связи. (Вполне возможно, что этот механизм и реализован в тканях голого землекопа, удивляющего своим долгожительством при явно повышенном уровне оксидантов и окислительных модификаций [123].) По тому же механизму обратной связи антиоксиданты могут вызвать нежелательный всплеск генерации оксидантов в ответ на ее искусственное подавление, которое будет расценено как прооксидантный эффект антиоксидантов.

Совершенно другое дело, если генерация оксидантов носит малоконтролируемый характер [102], в результате чего наличествует патогенное неконтролируемое окисление витальных компонентов клетки, которое запускает патологи-

ческие изменения в органе и организме, часто фатальные для последнего. В этом случае применение антиоксидантов является теоретически и практически оправданным, и таких примеров множество.

Продемонстрированное нами антифенопозное действие митохондриально-направленных антиоксидантов [15] является тем уникальным примером, подтверждающим справедливость рассуждений, представленных выше. На примере двух митохондриально-направленных антиоксидантов (SkQ1 и SkQR1) [124, 125] нам удалось разграничить нефропротекторное и антифенопозное действие. В то время как нефрозащиту от поражающего действия, сопряженного с окислительным стрессом, показывал только один из двух антиоксидантов (SkQR1), оба они в равной мере защищали от гибели животных, вызванной почечной дисфункцией [114, 126]. Создалось впечатление, что, во-первых, мишени, в конечном счете, обеспечивающие защиту органа и организма, разные, и, во-вторых, очень может быть, что для защиты организма достаточно лишь антиоксидативного действия молекулы митохондриально-направленного антиоксиданта, в то время как для защиты органа помимо антиоксидативного проявления было необходимо другое действие, неидентифицированное по своему механизму, свойственное только SkQR1. Этим мы подтверждаем избирательность действия антиоксидантов и необходимость селекции терапевтической эффективности всех антиоксидантов, включая и митохондриально-направленные. Впоследствии нам удалось показать, что введение животным SkQR1 мобилизует защитные силы организма, в частности, за счет индукции синтеза его универсального «защитника» эритропоэтина [127], запускающего каскад протоишемической защиты. Это подтверждает возможность существования у ряда антиоксидантов положительного неантиоксидантного действия, которое может быть с успехом использовано. Можно заключить, что антиоксиданты узкого и широкого действия могут и обязаны быть исследованы на предмет предотвращения феноптоза разной природы, затрагивающей функционирование митохондрий.

НЕОБХОДИМОСТЬ ПОНИМАНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПРИРОДЫ МИТОХОНДРИЙ ДЛЯ СТРАТЕГИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Ранее мы подробно рассматривали проблему общего сходства митохондрий и бактерий, которое явно указывает на общего предка [15]. В

рамках описания возможных механизмов феноптоза или полиорганной недостаточности мы уже рассматривали вопрос о патогенной роли обломков митохондрий (DAMPs) [76], которые могут высвобождаться в русло крови, вызывая иммунный ответ, равноценный ответу на целые бактерии и их компоненты. Этот иммунный ответ (септический в случае бактерий и сепсис-подобный в случае митохондрий [128, 129]) очень часто может быть причиной гибели организма [130], в результате чего мы предполагаем, что именно митохондрии являются тем генератором, который в большом числе случаев запускает запрограммируемую смерть [15].

Понимание этого, во-первых, ставит иммунологию, как составную часть митохондриальной медицины, в ряд самых значимых наук, результаты которой будут определять стратегию предотвращения смертности. Во-вторых, это обязывает постоянно иметь в виду бактериальное происхождение митохондрий и их сегодняшнее сходство с бактериальными родственниками. Это необходимо, чтобы сопоставить

стратегию антибактериальной и антифеноптозной защиты для разработки универсальной стратегии борьбы со смертью, возможно, вызванной митохондриальными дисфункциями. Основными моментами такой стратегии могут являться: сохранение гомеостаза мтДНК, регуляция митохондриального мембранного потенциала и поддержание систем контроля митохондриального качества со всеми ее элементами, включающими, в том числе, уничтожение поврежденных митохондриальных структур. Для реализации такой стратегии необходим широкий круг действий, в частности, фармакологическая коррекция окислительного стресса в разумных пределах при наличии окислительных и других модификаций митохондриальных компонентов, ответственных за поддержание указанных типов гомеостаза.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 11-04-01307 (ДБЗ), 12-04-00025 (НКИ), 11-04-00771 (ЕЮП), 13-04-00484 (ДНС)) и гранта Президента РФ (МК-729.2012.4 (ДНС)).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lopez, M.F., Kristal, B.S., Chernokalskaya, E., Lazarev, A., Shestopalov, A.I., Bogdanova, A., and Robinson, M. (2000) *Electrophoresis*, **21**, 3427–3440.
- Anderson, S., Bankier, A.T., Barrell, B.G., de Bruijn, M.H., Coulson, A.R., Drouin, J., Eperon, I.C., Nierlich, D.P., Roe, B.A., Sanger, F., Schreier, P.H., Smith, A.J., Staden, R., and Young, I.G. (1981) *Nature*, **290**, 457–465.
- Naviaux, R.K. (2012) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **342**, 608–618.
- Ahmed, S., Passos, J.F., Birket, M.J., Beckmann, T., Brings, S., Peters, H., Birch-Machin, M.A., von Zglinicki, T., and Saretzki, G. (2008) *J. Cell Sci.*, **121**, 1046–1053.
- Chen, J., and Siddiqui, A. (2007) *J. Virol.*, **81**, 6757–6760.
- Cuttle, L., Zhang, X.J., Endre, Z.H., Winterford, C., and Gobe, G.C. (2001) *Kidney Int.*, **59**, 1779–1788.
- Gross, A., Yin, X.M., Wang, K., Wei, M.C., Jockel, J., Milliman, C., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., and Korsmeyer, S.J. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**, 1156–1163.
- Heo, J.M., Livnat-Levanon, N., Taylor, E.B., Jones, K.T., Dephoure, N., Ring, J., Xie, J., Brodsky, J.L., Madeo, F., Gygi, S.P., Ashrafi, K., Glickman, M.H., and Rutter, J. (2010) *Mol. Cell*, **40**, 465–480.
- Juhaszova, M., Zorov, D.B., Kim, S.H., Pepe, S., Fu, Q., Fishbein, K.W., Ziman, B.D., Wang, S., Ytrehus, K., Antos, C.L., Olson, E.N., and Sollott, S.J. (2004) *J. Clin. Invest.*, **113**, 1535–1549.
- Majumder, P.K., Mishra, N.C., Sun, X., Bharti, A., Kharbada, S., Saxena, S., and Kufe, D. (2001) *Cell Growth Differ.*, **12**, 465–470.
- Nomura, M., Shimizu, S., Ito, T., Narita, M., Matsuda, H., and Tsujimoto, Y. (1999) *Cancer Res.*, **59**, 5542–5548.
- Qi, X., Disatnik, M.H., Shen, N., Sobel, R.A., and Mochly-Rosen, D. (2010) *Mol. Biol. Cell*, **22**, 256–265.
- Tombal, B., Weeraratna, A.T., Denmeade, S.R., and Isaacs, J.T. (2000) *Prostate*, **43**, 303–317.
- Zhao, Y., Chaiswing, L., Velez, J.M., Batinic-Haberle, I., Colburn, N.H., Oberley, T.D., and St. Clair, D.K. (2005) *Cancer Res.*, **65**, 3745–3750.
- Zorov, D.B., Plotnikov, E.Y., Jankauskas, S.S., Isaev, N.K., Silachev, D.N., Zorova, L.D., Pevzner, I.B., Pulkova, N.V., Zorov, S.D., and Morosanov, M.A. (2012) *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 742–753.
- Schmelzer, C., and Doring, F. (2012) *Mutat. Res.*, **733**, 61–68.
- Klopstock, T., Yu-Wai-Man, P., Dimitriadis, K., Rouleau, J., Heck, S., Bailie, M., Atawan, A., Chattopadhyay, S., Schubert, M., Garip, A., Kernt, M., Petraki, D., Rummey, C., Leinonen, M., Metz, G., Griffiths, P.G., Meier, T., and Chinnery, P.F. (2011) *Brain*, **134**, 2677–2686.
- Jeppesen, T.D., Schwartz, M., Olsen, D.B., Wibrand, F., Krag, T., Duno, M., Hauerslev, S., and Vissing, J. (2006) *Brain*, **129**, 3402–3412.
- Taivassalo, T., Gardner, J.L., Taylor, R.W., Schaefer, A.M., Newman, J., Barron, M.J., Haller, R.G., and Turnbull, D.M. (2006) *Brain*, **129**, 3391–3401.
- Pfeffer, G., Majamaa, K., Turnbull, D.M., Thorburn, D., and Chinnery, P.F. (2012) *Cochrane Database Syst. Rev.*, **4**, CD004426.
- Schena, M., Shalon, D., Davis, R.W., and Brown, P.O. (1995) *Science*, **270**, 467–470.
- Kittleson, M.M., Minhas, K.M., Irizarry, R.A., Ye, S.Q., Edness, G., Breton, E., Conte, J.V., Tomaselli, G., Garcia, J.G., and Hare, J.M. (2005) *Physiol. Genomics*, **21**, 299–307.
- Cooper-Knock, J., Kirby, J., Ferraiuolo, L., Heath, P.R., Rattray, M., and Shaw, P.J. (2012) *Nat. Rev. Neurol.*, **8**, 518–530.
- Sheydina, A., Volkova, M., Jiang, L., Juhasz, O., Zhang, J., Tae, H.J., Perino, M.G., Wang, M., Zhu, Y., Lakatta, E.G., and Boheler, K.R. (2012) *Aging Cell*, **11**, 350–359.

25. Zahn, J.M., Poosala, S., Owen, A.B., Ingram, D.K., Lustig, A., Carter, A., Weeraratna, A.T., Taub, D.D., Gorospe, M., Mazan-Mamczarz, K., Lakatta, E.G., Boheler, K.R., Xu, X., Mattson, M.P., Falco, G., Ko, M.S., Schlessinger, D., Firman, J., Kummerfeld, S.K., Wood, W.H., 3rd, Zonderman, A.B., Kim, S.K., and Becker, K.G. (2007) *PLoS Genet.*, **3**, e201.
26. Yoshikane, H., Nihei, T., and Moriyama, K. (1986) *J. Submicrosc. Cytol.*, **18**, 629–636.
27. Ogata, T., and Yamasaki, Y. (1987) *Cell Tissue Res.*, **250**, 489–497.
28. Shimada, T., Morizono, T., Yoshimura, T., Murakami, M., and Ogura, R. (1978) *J. Electron. Microsc. (Tokyo)*, **27**, 207–213.
29. Helle, S.C., Kanfer, G., Kolar, K., Lang, A., Michel, A.H., and Kornmann, B. (2013) *Biochim. Biophys. Acta*. Doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.01.028.
30. Rizzuto, R., Pinton, P., Carrington, W., Fay, F.S., Fogarty, K.E., Lifshitz, L.M., Tuft, R.A., and Pozzan, T. (1998) *Science*, **280**, 1763–1766.
31. Csordas, G., Renken, C., Varnai, P., Walter, L., Weaver, D., Buttle, K.F., Balla, T., Mannella, C.A., and Hajnoczky, G. (2006) *J. Cell Biol.*, **174**, 915–921.
32. Csordas, G., Varnai, P., Golenar, T., Roy, S., Purkins, G., Schneider, T.G., Balla, T., and Hajnoczky, G. (2010) *Mol. Cell*, **39**, 121–132.
33. Stern, J.E., and Filosa, J.A. (2013) *Auton. Neurosci.*, **175**, 51–60.
34. Araque, A., Parpura, V., Sanzgiri, R.P., and Haydon, P.G. (1999) *Trends Neurosci.*, **22**, 208–215.
35. Volterra, A., and Meldolesi, J. (2005) *Nat. Rev. Neurosci.*, **6**, 626–640.
36. Zonta, M., Angulo, M.C., Gobbo, S., Rosengarten, B., Hossmann, K.A., Pozzan, T., and Carmignoto, G. (2003) *Nat. Neurosci.*, **6**, 43–50.
37. Rakic, P. (2003) *Cereb. Cortex*, **13**, 541–549.
38. Giaume, C., Koulakoff, A., Roux, L., Holcman, D., and Rouach, N. (2010) *Nat. Rev. Neurosci.*, **11**, 87–99.
39. McClanahan, T., Nao, B., Wolke, L., Martin, B., Mertz, T., and Gallagher, K.A. (1993) *FASEB J.*, **7**, A118.
40. Takaoka, A., Nakae, I., Mitsunami, K., Yabe, T., Morikawa, S., Inubushi, T., and Kinoshita, M. (1999) *J. Am. Coll. Cardiol.*, **33**, 556–564.
41. Tapuria, N., Kumar, Y., Habib, M.M., Abu Amara, M., Seifalian, A.M., and Davidson, B.R. (2008) *J. Surg. Res.*, **150**, 304–330.
42. Silachev, D.N., Isaev, N.K., Pevzner, I.B., Zorova, L.D., Stelmashook, E.V., Novikova, S.V., Plotnikov, E.Y., Skulachev, V.P., and Zorov, D.B. (2012) *PLoS One*, **7**, e51553.
43. Ernster, L., Ikkos, D., and Luft, R. (1959) *Nature*, **184**, 1851–1854.
44. Luft, R., Ikkos, D., Palmieri, G., Ernster, L., and Afzelius, B. (1962) *J. Clin. Invest.*, **41**, 1776–1804.
45. Schaefer, A.M., McFarland, R., Blakely, E.L., He, L., Whittaker, R.G., Taylor, R.W., Chinnery, P.F., and Turnbull, D.M. (2008) *Ann. Neurol.*, **63**, 35–39.
46. Elliott, H.R., Samuels, D.C., Eden, J.A., Relton, C.L., and Chinnery, P.F. (2008) *Am. J. Hum. Genet.*, **83**, 254–260.
47. Manwaring, N., Jones, M.M., Wang, J.J., Rochtchina, E., Howard, C., Mitchell, P., and Sue, C.M. (2007) *Mitochondrion*, **7**, 230–233.
48. Gray, M.W., Burger, G., and Lang, B.F. (1999) *Science*, **283**, 1476–1481.
49. Nass, M.M., and Nass, S. (1963) *J. Cell Biol.*, **19**, 593–611.
50. Holt, I.J., Harding, A.E., and Morgan-Hughes, J.A. (1988) *Nature*, **331**, 717–719.
51. Wallace, D.C., Singh, G., Lott, M.T., Hodge, J.A., Schurr, T.G., Lezza, A.M., Elsas, L.J., 2nd, and Nikoskelainen, E.K. (1988) *Science*, **242**, 1427–1430.
52. Dimauro, S., and Rustin, P. (2009) *Biochim. Biophys. Acta*, **1792**, 1159–1167.
53. Greaves, L.C., Reeve, A.K., Taylor, R.W., and Turnbull, D.M. (2012) *J. Pathol.*, **226**, 274–286.
54. Eleff, S., Kennaway, N.G., Buist, N.R., Darley-Usmar, V.M., Capaldi, R.A., Bank, W.J., and Chance, B. (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **81**, 3529–3533.
55. Jokinen, R., and Battersby, B.J. (2012) *Ann. Med.*, **45**, 149–155.
56. Rossignol, R., Faustin, B., Rocher, C., Malgat, M., Mazat, J.P., and Letellier, T. (2003) *Biochem. J.*, **370**, 751–762.
57. Lee, H.S., Ma, H., Juanes, R.C., Tachibana, M., Sparman, M., Woodward, J., Ramsey, C., Xu, J., Kang, E.J., Amato, P., Mair, G., Steinborn, R., and Mitalipov, S. (2012) *Cell Rep.*, **1**, 506–515.
58. Taylor, R.W., Wardell, T.M., Smith, P.M., Muratovska, A., Murphy, M.P., Turnbull, D.M., and Lightowlers, R.N. (2001) *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **49**, 121–125.
59. Dianov, G.L., Souza-Pinto, N., Nyaga, S.G., Thybo, T., Stevnsner, T., and Bohr, V.A. (2001) *Prog. Nucleic Acid. Res. Mol. Biol.*, **68**, 285–297.
60. de Souza-Pinto, N.C., Mason, P.A., Hashiguchi, K., Weissman, L., Tian, J., Guay, D., Lebel, M., Stevnsner, T.V., Rasmussen, L.J., and Bohr, V.A. (2009) *DNA Repair (Amst.)*, **8**, 704–719.
61. Vorobjev, I.A., and Zorov, D.B. (1983) *FEBS Lett.*, **163**, 311–314.
62. Hermann, G.J., and Shaw, J.M. (1998) *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, **14**, 265–303.
63. Skulachev, V.P., Bakeeva, L.E., Chernyak, B.V., Domnina, L.V., Minin, A.A., Pletjushkina, O.Y., Saprunova, V.B., Skulachev, I.V., Tsyplenkova, V.G., Vasiliev, J.M., Yaguzhinsky, L.S., and Zorov, D.B. (2004) *Mol. Cell Biochem.*, **256–257**, 341–358.
64. Bakeeva, L.E., Chentsov, Yu.S., and Skulachev, V.P. (1978) *Biochim. Biophys. Acta*, **501**, 349–369.
65. Amchenkova, A.A., Bakeeva, L.E., Chentsov, Y.S., Skulachev, V.P., and Zorov, D.B. (1988) *J. Cell Biol.*, **107**, 481–495.
66. Poliakova, I.A., Zorov, D.B., and Leikina, M.I. (1995) *Dokl. Akad. Nauk.*, **342**, 553–555.
67. Plotnikov, E.Y., Vasileva, A.K., Arkhangelskaya, A.A., Pevzner, I.B., Skulachev, V.P., and Zorov, D.B. (2008) *FEBS Lett.*, **582**, 3117–3124.
68. Lightowlers, R.N., Chinnery, P.F., Turnbull, D.M., and Howell, N. (1997) *Trends Genet.*, **13**, 450–455.
69. Khryapenkova, T.G., Plotnikov, E.Y., Korotetskaya, M.V., Sukhikh, G.T., and Zorov, D.B. (2008) *Bull. Exp. Biol. Med.*, **146**, 506–511.
70. De Duve, C., and Wattiaux, R. (1966) *Annu. Rev. Physiol.*, **28**, 435–492.
71. Glaumann, H., Berezsky, I.K., Ericsson, J.L., and Trump, B.F. (1975) *Lab. Invest.*, **33**, 239–251.
72. Wassermann, V.A., Neisser, A., and Bruck, C. (1906) *Dtsch. Med. Wochenschr.*, **32**, 745.
73. Doniach, D., and Walker, G. (1974) *Gut.*, **15**, 664–668.
74. Carafoli, E. (1986) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **488**, 1–18.
75. Baum, H. (1995) *Biochim. Biophys. Acta*, **1271**, 111–121.
76. Krysko, D.V., Agostinis, P., Krysko, O., Garg, A.D., Bachert, C., Lambrecht, B.N., and Vandenebeele, P. (2011) *Trends Immunol.*, **32**, 157–164.
77. Shimada, K., Crother, T.R., Karlin, J., Dagvadorj, J., Chiba, N., Chen, S., Ramanujan, V.K., Wolf, A.J., Vergnes, L., Ojcius, D.M., Rentsendorj, A., Vargas, M., Guerrero, C., Wang, Y., Fitzgerald, K.A., Underhill, D.M., Town, T., and Arditi, M. (2012) *Immunity*, **36**, 401–414.
78. Zorov, D.B. (1996) *Biochim. Biophys. Acta*, **1275**, 10–15.
79. Tuppen, H.A., Blakely, E.L., Turnbull, D.M., and Taylor, R.W. (2010) *Biochim. Biophys. Acta*, **1797**, 113–128.

80. Mitchell, P. (1961) *Nature*, **191**, 144–148.
81. Mitchell, P. (1966) *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.*, **41**, 445–502.
82. Liberman, E.A., Topaly, V.P., Tsofina, L.M., Jasaitis, A.A., and Skulachev, V.P. (1969) *Nature*, **222**, 1076–1078.
83. Zorov, D.B., Krasnikov, B.F., Kuzminova, A.E., Vysokikh, M., and Zorova, L.D. (1997) *Biosci. Rep.*, **17**, 507–520.
84. Zorov, D.B., Isaev, N.K., Plotnikov, E.Y., Zorova, L.D., Stelmashook, E.V., Vasileva, A.K., Arkhangelskaya, A.A., and Khrjapenkova, T.G. (2007) *Biochemistry (Moscow)*, **72**, 1115–1126.
85. Zamzami, N., Susin, S.A., Marchetti, P., Hirsch, T., Gomez-Monterrey, I., Castedo, M., and Kroemer, G. (1996) *J. Exp. Med.*, **183**, 1533–1544.
86. Liu, X., Kim, C.N., Yang, J., Jemmerson, R., and Wang, X. (1996) *Cell*, **86**, 147–157.
87. Hershko, A., Ciechanover, A., and Rose, I.A. (1979) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **76**, 3107–3110.
88. Ciechanover, A. (1994) *Cell*, **79**, 13–21.
89. Sutovsky, P., Moreno, R.D., Ramalho-Santos, J., Dominko, T., Simerly, C., and Schatten, G. (1999) *Nature*, **402**, 371–372.
90. Jin, S.M., Lazarou, M., Wang, C., Kane, L.A., Narendra, D.P., and Youle, R.J. (2010) *J. Cell Biol.*, **191**, 933–942.
91. Di Lisa, F., Blank, P.S., Colonna, R., Gambassi, G., Silverman, H.S., Stern, M.D., and Hansford, R.G. (1995) *J. Physiol.*, **486**, 1–13.
92. Catia Sorgato, M., Lippe, G., Seren, S., and Ferguson, S.J. (1985) *FEBS Lett.*, **181**, 323–327.
93. Skulachev, V.P. (1996) *Q. Rev. Biophys.*, **29**, 169–202.
94. Korshunov, S.S., Skulachev, V.P., and Starkov, A.A. (1997) *FEBS Lett.*, **416**, 15–18.
95. Starkov, A.A. (1997) *Biosci. Rep.*, **17**, 273–279.
96. Cunha, F.M., Caldeira da Silva, C.C., Cerqueira, F.M., and Kowaltowski, A.J. (2011) *Curr. Drug Targets*, **12**, 783–789.
97. Plotnikov, E.Y., Silachev, D.N., Jankauskas, S.S., Rokitskaya, T.I., Chupyrkina, A.A., Pevzner, I.B., Zorova, L.D., Isaev, N.K., Antonenko, Y.N., Skulachev, V.P., and Zorov, D.B. (2012) *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 1029–1037.
98. Martineau, L.C. (2012) *Biochim. Biophys. Acta*, **1820**, 133–150.
99. Chen, K., Kobayashi, S., Xu, X., Viollet, B., and Liang, Q. (2013) *PLoS One*, **8**, e59682.
100. Izyumov, D.S., Avetisyan, A.V., Pletjushkina, O.Y., Sakharov, D.V., Wirtz, K.W., Chernyak, B.V., and Skulachev, V.P. (2004) *Biochim. Biophys. Acta*, **1658**, 141–147.
101. Shabalina, I.G., and Nedergaard, J. (2011) *Biochem. Soc. Trans.*, **39**, 1305–1309.
102. Zorov, D.B., Filburn, C.R., Klotz, L.O., Zweier, J.L., and Sollott, S.J. (2000) *J. Exp. Med.*, **192**, 1001–1014.
103. Zorov, D.B., Juhaszova, M., and Sollott, S.J. (2006) *Biochim. Biophys. Acta*, **1757**, 509–517.
104. Aon, M.A., Cortassa, S., and O'Rourke, B. (2008) *Adv. Exp. Med. Biol.*, **641**, 98–117.
105. O'Rourke, B., Ramza, B.M., and Marban, E. (1994) *Science*, **265**, 962–966.
106. O'Rourke, B. (2000) *J. Physiol.*, **529**, 23–36.
107. Aon, M.A., Cortassa, S., Marban, E., and O'Rourke, B. (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**, 44735–44744.
108. Akar, F.G., Aon, M.A., Tomaselli, G.F., and O'Rourke, B. (2005) *J. Clin. Invest.*, **115**, 3527–3535.
109. Aon, M.A., Cortassa, S., Akar, F.G., and O'Rourke, B. (2006) *Biochim. Biophys. Acta*, **1762**, 232–240.
110. Aon, M.A., Cortassa, S., Akar, F.G., Brown, D.A., Zhou, L., and O'Rourke, B. (2009) *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **41**, 1940–1948.
111. Zhou, L., Aon, M.A., Liu, T., and O'Rourke, B. (2011) *J. Mol. Cell Cardiol.*, **51**, 632–639.
112. McEnery, M.W., Snowman, A.M., Trifiletti, R.R., and Snyder, S.H. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 3170–3174.
113. Kinnally, K.W., Zorov, D.B., Antonenko, Y.N., Snyder, S.H., McEnery, M.W., and Tedeschi, H. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 1374–1378.
114. Skulachev, V.P., Anisimov, V.N., Antonenko, Y.N., Bakeeva, L.E., Chernyak, B.V., Elichev, V.P., Fileenko, O.F., Kalinina, N.I., Kapelko, V.I., Kolosova, N.G., Kopnin, B.P., Korshunova, G.A., Lichinitser, M.R., Obukhova, L.A., Pasyukova, E.G., Pisarenko, O.I., Roginsky, V.A., Ruuge, E.K., Senin, I.I., Severina, I.I., Skulachev, M.V., Spivak, I.M., Tashlitsky, V.N., Tkachuk, V.A., Vyssokikh, M.Y., Yaguzhinsky, L.S., and Zorov, D.B. (2009) *Biochim. Biophys. Acta*, **1787**, 437–461.
115. Omenn, G.S., Goodman, G.E., Thornquist, M.D., Balmes, J., Cullen, M.R., Glass, A., Keogh, J.P., Meyskens, F.L., Jr., Valanis, B., Williams, J.H., Jr., Barnhart, S., Cherniack, M.G., Brodwin, C.A., and Hammar, S. (1996) *J. Natl. Cancer Inst.*, **88**, 1550–1559.
116. Albanes, D., Heinonen, O.P., Taylor, P.R., Virtamo, J., Edwards, B.K., Rautalahti, M., Hartman, A.M., Palmgren, J., Freedman, L.S., Haapakoski, J., Barrett, M.J., Pietinen, P., Malila, N., Tala, E., Liippo, K., Salomaa, E.R., Tangrea, J.A., Teppo, L., Askin, F.B., Taskinen, E., Erozan, Y., Greenwald, P., and Huttunen, J.K. (1996) *J. Natl. Cancer Inst.*, **88**, 1560–1570.
117. Hercberg, S. (2005) *Am. J. Clin. Nutr.*, **81**, 218S–222S.
118. Lichtenstein, A.H., Appel, L.J., Brands, M., Carnethon, M., Daniels, S., Franch, H.A., Franklin, B., Kris-Etherton, P., Harris, W.S., Howard, B., Karanja, N., Lefevre, M., Rudel, L., Sacks, F., van Horn, L., Winston, M., and Wylie-Rosett, J. (2006) *Circulation*, **114**, 82–96.
119. Sesso, H.D., Buring, J.E., Christen, W.G., Kurth, T., Belanger, C., MacFadyen, J., Bubes, V., Manson, J.E., Glynn, R.J., and Gaziano, J.M. (2008) *Jama*, **300**, 2123–2133.
120. Azzi, A. (2009) *IUBMB Life*, **61**, 1159–1160.
121. Han, S.N., Pang, E., Zingg, J.M., Meydani, S.N., Meydani, M., and Azzi, A. (2010) *Arch. Biochem. Biophys.*, **495**, 49–55.
122. Zingg, J.M., and Azzi, A. (2004) *Curr. Med. Chem.*, **11**, 1113–1133.
123. Lewis, K.N., Andziak, B., Yang, T., and Buffenstein, R. (2013) *Antioxid. Redox. Signal.* Doi: 10.1089/ars.2012.4911.
124. Bakeeva, L.E., Barskov, I.V., Egorov, M.V., Isaev, N.K., Kapelko, V.I., Kazachenko, A.V., Kirpatovsky, V.I., Kozlovsky, S.V., Lakomkin, V.L., Levina, S.B., Pisarenko, O.I., Plotnikov, E.Y., Saprunova, V.B., Serebryakova, L.I., Skulachev, M.V., Stelmashook, E.V., Studneva, I.M., Tskitishvili, O.V., Vasileva, A.K., Victorov, I.V., Zorov, D.B., and Skulachev, V.P. (2008) *Biochemistry (Moscow)*, **73**, 1288–1299.
125. Plotnikov, E.Y., Silachev, D.N., Chupyrkina, A.A., Danshina, M.I., Jankauskas, S.S., Morosanova, M.A., Stelmashook, E.V., Vasileva, A.K., Goryacheva, E.S., Pirogov, Y.A., Isaev, N.K., and Zorov, D.B. (2010) *Biochemistry (Moscow)*, **75**, 145–150.
126. Skulachev, M.V., Antonenko, Y.N., Anisimov, V.N., Chernyak, B.V., Cherepanov, D.A., Chistyakov, V.A., Egorov, M.V., Kolosova, N.G., Korshunova, G.A., Lyamzaev, K.G., Plotnikov, E.Y., Roginsky, V.A., Savchenko, A.Y., Severina, I.I., Severin, F.F., Shkurat, T.P., Tashlitsky, V.N., Shidlovsky, K.M., Vyssokikh, M.Y., Zamyatnin, A.A., Jr., Zorov, D.B., and Skulachev, V.P. (2012) *Curr. Drug Targets*, **12**, 800–826.

127. Plotnikov, E.Y., Chupyrkina, A.A., Jankauskas, S.S., Pevzner, I.B., Silachev, D.N., Skulachev, V.P., and Zorov, D.B. (2011) *Biochim. Biophys. Acta*, **1812**, 77–86.
128. Ni Choileain, N., and Redmond, H.P. (2006) *Surgeon*, **4**, 23–31.
129. Lenz, A., Franklin, G.A., and Cheadle, W.G. (2007) *Injury*, **38**, 1336–1345.
130. Simmons, E.M., Himmelfarb, J., Sezer, M.T., Chertow, G.M., Mehta, R.L., Paganini, E.P., Soroko, S., Freedman, S., Becker, K., Spratt, D., Shyr, Y., and Ikizler, T.A. (2004) *Kidney Int.*, **65**, 1357–1365.

PERSPECTIVES FOR A MITOCHONDRIAL MEDICINE

**D. B. Zorov^{1,2*}, N. K. Isaev^{1,2}, E. Y. Plotnikov^{1,2},
D. N. Silachev^{1,2}, L. D. Zorova^{2,3}, I. B. Pevzner^{2,4},
M. A. Morosanova^{2,4}, S. S. Jankauskas^{2,4}, S. D. Zorov^{1,2,4},
V. A. Babenko⁵**

¹ *M. V. Lomonosov Moscow State University, Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Moscow 119991, Russia; fax: (495)939-0338, E-mail: zorov@genebee.msu.su*

² *M. V. Lomonosov Moscow State University, Institute of Mitoengineering, Moscow 119991, Russia*

³ *M. V. Lomonosov Moscow State University, International Laser Center, Moscow 119991, Russia*

⁴ *M. V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Moscow 119991, Russia*

⁵ *N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, ul. Ostrovityanova 1, Moscow 117997, Russia*

Received May 13, 2013

Mitochondrial medicine was established more than 50 years ago after discovery of the very first pathology caused by impaired mitochondria. Since then, the number of revealed mitochondrial pathologies has exceeded 100. However, this number might be significantly higher if we interpret the term «mitochondrial medicine» more widely and include in the set of these pathologies not only those determined by the genetic apparatus of the nucleus and mitochondrion, but also acquired mitochondrial defects of non-genetic nature. Nowadays, the main problems of mitochondrial medicine arise from methodology due to predominant studies of mitochondrial activities in different models and conditions that are far from real mitochondrial functioning in the cell, organ, or organism. Controversial behavior of mitochondria (friends and foes) to some extent might be explained by their bacterial origin with possible preservation of «egoistic» features peculiar to bacteria. Apparently, for normal mitochondrial functioning, the maintenance of different homeostasis systems such as mitochondrial DNA structure, the membrane potential, and mitochondrial quality control is essential. Violation of these elements may cause a number of pathologies, which have become subjects of mitochondrial medicine. Some approaches directed to the therapy of mitochondrial pathologies are discussed.

Key words: mitochondria, mitochondrial diseases, mitochondrial DNA, membrane potential, mitochondrial quality control, mitochondrial-targeted antioxidants, bacteria, phenoptosis