

УДК 577.24

МИТОХОНДРИИ КАК СИГНАЛЬНЫЙ УЗЕЛ И МИШЕНЬ ДЛЯ ОТКЛЮЧЕНИЯ ФЕНОПТОЗА

Обзор

© 2016 П.В. Золотухин, А.А. Беланова, Е.В. Празднова,
М.С. Мазанко, М.М. Батюшин, В.К. Чмыхало, В.А. Чистяков*

*Южный федеральный университет, Академия биологии
и биотехнологии им. Д.И. Иванова, 344090 Ростов-на-Дону;
факс: +7(863)297-5070, электронная почта: vladimirchi@sfsu.ru*

Поступила в редакцию 22.06.15
После доработки 28.12.15

Будучи основным источником энергии и одним из важнейших генераторов активных форм кислорода в эукариотической клетке, митохондрии долгое время изучались именно в этих аспектах. Однако новые данные позволяют взглянуть на них как на регуляторный, сигнальный и триггерный центр. Некоторые ключевые митохондриальные регуляторные механизмы ассоциированы с рибонуклеопротеидными (РНП) гранулами. Глубокая вовлеченность митохондрий в процессы управления клеткой, возможно, является «наследством» паразитической стадии взаимодействия предков митохондрий с клетками-хозяевами. Обсуждаются перспективы использования митохондриально-направленных соединений для системной коррекции фенотипических сдвигов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: митохондрии, регуляция, системная биология, митохондриальный таргетинг, ионы Скулачева, отключение фенотипа.

Описание морфологии, а затем и выделения митохондрий, которое было сделано в середине XIX в., положило начало интенсивным исследованиям структуры, функций и механизмов работы этих субклеточных частиц [1]. Первоначально митохондрии рассматривали в основном как «энергетические станции клетки» и источник АТФ. Позже была развита концепция «грязного места клетки», суть которой в том, что митохондрии – главный генератор активных форм кислорода (АФК) [2]. Кроме того, хорошо описана регуляторная роль митохондрий в контроле апоптоза и каскада кальциевой сигнализации [3–5]. Сбои в работе механизмов, ассоциированных с митохондриями, ведут к развитию митохондриальных болезней [6, 7]. В настоящее время описано более 300 заболеваний, относящихся к этой категории [8]. Митохондриальная дисфункция сопровождается активизацией перекисного окисления, что приводит к нарушениям целого ряда клеточных функций [9–11]. Одно из наиболее опасных проявлений этого – развитие нейродегенеративных процессов [12–14], в том числе, болезни Альцгеймера [15]. Пос-

кольку при дисфункции митохондрий может наблюдаться дефицит АТФ, отличительной чертой митохондриальных болезней считается поражение органов и тканей, потребляющих большое количество энергии (скелетная мускулатура, миокард, нервная система).

Большое количество таких патологий, поражающих практически все системы многоклеточного организма (рис. 1), указывает на то, что дисфункция митохондрий вызывает сбои в работе регуляторных механизмов, спектр которых чрезвычайно широк и охватывает большинство ключевых узлов сети управления клеткой. Анализируя информацию, просуммированную на рис. 1, необходимо отметить, что митохондриальная компонента особенно характерна для возрастных патологий, развитие которых отражает работу программы фенотипа [3, 4, 16]. О глубине вовлеченности митохондрий в процессы клеточной регуляции свидетельствует и опыт использования первых митохондриально-направленных лекарств на основе липофильных катионов. Наиболее изученный из этих препаратов способен частично отключать программу фенотипа, что проявляется в снижении выраженности более 20 параметров, характеризую-

* Адресат для корреспонденции.

Нервная система: задержка психического развития, деменция, инсульт в молодом возрасте, судороги, тремор, атаксия, периферическая нейропатия

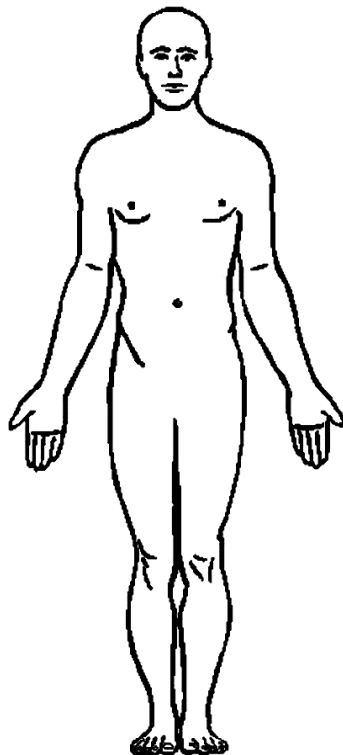
Глаза: птоз, наружная офтальмоплегия, катаракта, слепота (retinitis pigmentosa, атрофия зрительного нерва)

Миокард: кардиомиопатия, аритмии (блокады)

Почки: синдром Де-Тони-Дебре-Фанкони, нефротический синдром

Скелетная мускулатура: мышечная слабость, пониженная толерантность к физическим нагрузкам, судороги, миоглобинурия

Печень: стеатогепатоз, печеночная недостаточность



Желудочно-кишечный тракт: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хроническая диарея, тонкокишечная обструкция

Эндокринные органы: сахарный диабет, гипопаратиреоз

Мужская репродуктивная система: мужское бесплодие (астенозооспермия)

Женская репродуктивная система: женское бесплодие, рецидивирующее прерывание беременности

Рис. 1. Митохондриальные болезни человека

ших старение млекопитающих [16, 17], причем эти параметры ассоциированы с такими разными функциями как, например, зрение [18] и размножение [4].

Таким образом, митохондрии имеют значительные возможности для модуляции целого спектра клеточных сигнальных процессов как в качестве хранилища сенсоров и переключателей (сигнальный узел), так и как самостоятельный крупный регуляторных элемент (мегарегулятор).

Исследование ассоциированных с митохондриями механизмов клеточной регуляции обещает немало интересных находок. Наиболее неожиданные из них, на наш взгляд, связаны с вовлечением митохондрий в работу цитоплазматических рибонуклеопротеидных (РНП) гранул, хранением и обеспечением активности белков разного типа, участвующих в сигнальных каскадах клетки, и контролем проницаемости ионных каналов.

МИТОХОНДРИИ И РНП-ГРАНУЛЫ

Недавно было показано, что митохондрии ко-локализуются с важнейшими трансляционными регуляторными РНП цитоплазмы (Р-тельцами) и, возможно, стресс-гранулами, а также с некоторыми другими РНП. Р-тельца — это цитоплазматические рибонуклеопротеидные гранулы, служащие временными хранилищами нетранслируемых мРНК, которые далее либо войдут в трансляцию, либо деградируют. В Р-тельцах происходит сайленсинг, опосредованный малыми интерференционными РНК и микроРНК; нонсенс-опосредованный распад (NMD); AU-зависимый распад (AMD); трафик РНК и стабилизация мРНК [19]. Вэйл и соавт. [20] обнаружили, что Р-тельца взаимодействуют с митохондриями в нескольких клеточных линиях, в том числе, в первичных культурах. В зависимости от типа клеток, от 50 до 70% Р-телец располагались смежно с митохондриями, статистический ана-

лиз показал неслучайность наблюдаемого распределения. Обнаруженная ассоциация Р-телец и митохондрий поставила вопрос о роли митохондрий в РНК-зависимом сайленсинге и обмене РНК вообще. Авторы показали, что предшествующая трансфекции малыми РНК инактивация митохондрий приводит к значительному снижению эффективности подавления трансляции микроРНК и в меньшей степени – интерференционными РНК. Эти данные указывают на то, что инициация РНК-интерференции зависит от работы митохондрий. И хотя ясно, что простым объяснением этому может быть энергетическая зависимость процесса, экспериментальные свидетельства указывают, что инактивация митохондрий влияет на сборку RISC (РНК-индуцированного комплекса сайленсинга) не только из-за блокировки продукции АТФ [21]. Более того, некоторые микроРНК тесно ассоциированы с митохондриями (см. обзорную работу [21]). Часть из них не имеет явных мишеней в митохондриях, тогда как все они имеют потенциальные цитоплазматические мишени. В связи с этим выглядит вполне разумной идея о том, что митохондрии могут выступать хранилищами микроРНК и вместе с Р-тельцами участвовать в трафике микроРНК внутри клетки [21, 22].

Стресс-гранулы (РНП, родственные Р-тельцам) также ассоциированы или неслучайно колокализуются с митохондриями [22, 23]. Стресс-гранулы – это динамичные образования, которые быстро формируются, когда на клетку действует стрессорный фактор, и которые, как считается, участвуют в глобальной блокаде трансляции. Данные об ассоциации митохондрий и стресс-гранул более противоречивы, чем в случае Р-телец. Вэйл и соавт. показали, что, хотя вероятность случайной колокализации митохондрий и стресс-гранул достаточно высока, они все же достаточно часто оказываются смежными друг с другом [21].

Некоторые нейрональные и герминальные РНП-гранулы могут также быть функционально ассоциированы с митохондриями, так как структурная ассоциация для них уже доказана [21, 22, 24]. Интересно, что большая часть из таких гранул подобна Р-тельцам, благодаря общим компонентам или сходным функциям [21, 22]. Как минимум, в случае герминальных Р-телец функционирование гранул (работа каскада Piwi-взаимодействующих РНК) зависит от митохондриального белка PLD6, необходимого для правильной сборки гранулы [21]. Таким образом, митохондрии, в дополнение к хранению микроРНК и обеспечению энергией цитоплазматических РНП-гранул, могут изменять состав и

модулировать работу рибонуклеопротеидных компартментов [21].

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПЕРЕКЛЮЧАТЕЛИ

Взаимодействия между сигнальными элементами митохондрий схематично представлены на рис. 2. Многие белки, играющие ключевую роль в сигнальных каскадах, локализованы в митохондриях. Особенно это характерно для систем регуляции окислительного статуса, обеспечивающих тонкий баланс про- и антиоксидантной активности [25]. Например, белок PGAM5 – интегрированный во внешнюю митохондриальную мембрану, связывает комплекс KEAP1-NFE2L2 с митохондриями [26]. Эта особенность поверхности митохондрий указывает на то, что активация управляющего антиоксидантной системой каскада NFE2L2/AP-1 может быть инициирована непосредственно изменениями состояния поверхности митохондрий, в том числе не связанными с индукцией активных форм кислорода. С другой стороны, в митохондриях частично локализованы киназы FGR и SRC, которые, как показано в экспериментах на мышцах, обеспечивают ядерный экспорт и деградацию NFE2L2 [27]. Таким образом, митохондрии могут посылать сигналы и для негативной регуляции данного каскада.

Митохондрии содержат киназу MAPK10 (JNK3). Киназы активируются различными стимулами, включая гипоксию/реоксигенацию и, в свою очередь, активируют белки, которые входят в транскрипционный фактор AP-1, контролирующей экспрессию некоторых важных антиоксидантных ферментов (включая NADPH/хиноноксидоредуктазу NQO1, сульфидредоксин SRXN1, субъединицы глутаматцистеинлигазы GCLC, GCLM) [28]. Поэтому MAPK10 может представлять собой постоянный сенсор, запускающий защиту от вспышек генерации АФК, инициируемых в митохондриях [29].

Белки Jnk, к которым относится MAPK10, могут активироваться киназой MAPK12, принадлежащей к группе стресс-активируемых киназ (SapK) [25, 30]. При этом сами SapK активируются белком межклеточной сигнализации TNF [30], ответственным за включение адаптивных элементов воспалительного процесса. Таким образом ассоциированные с митохондриями киназы могут обеспечивать гармонизацию процессов воспаления и антиоксидантной защиты, контролируемых через каскад NFE2L2/AP-1. Как будет показано ниже, митохондрии способны контролировать не только передачу

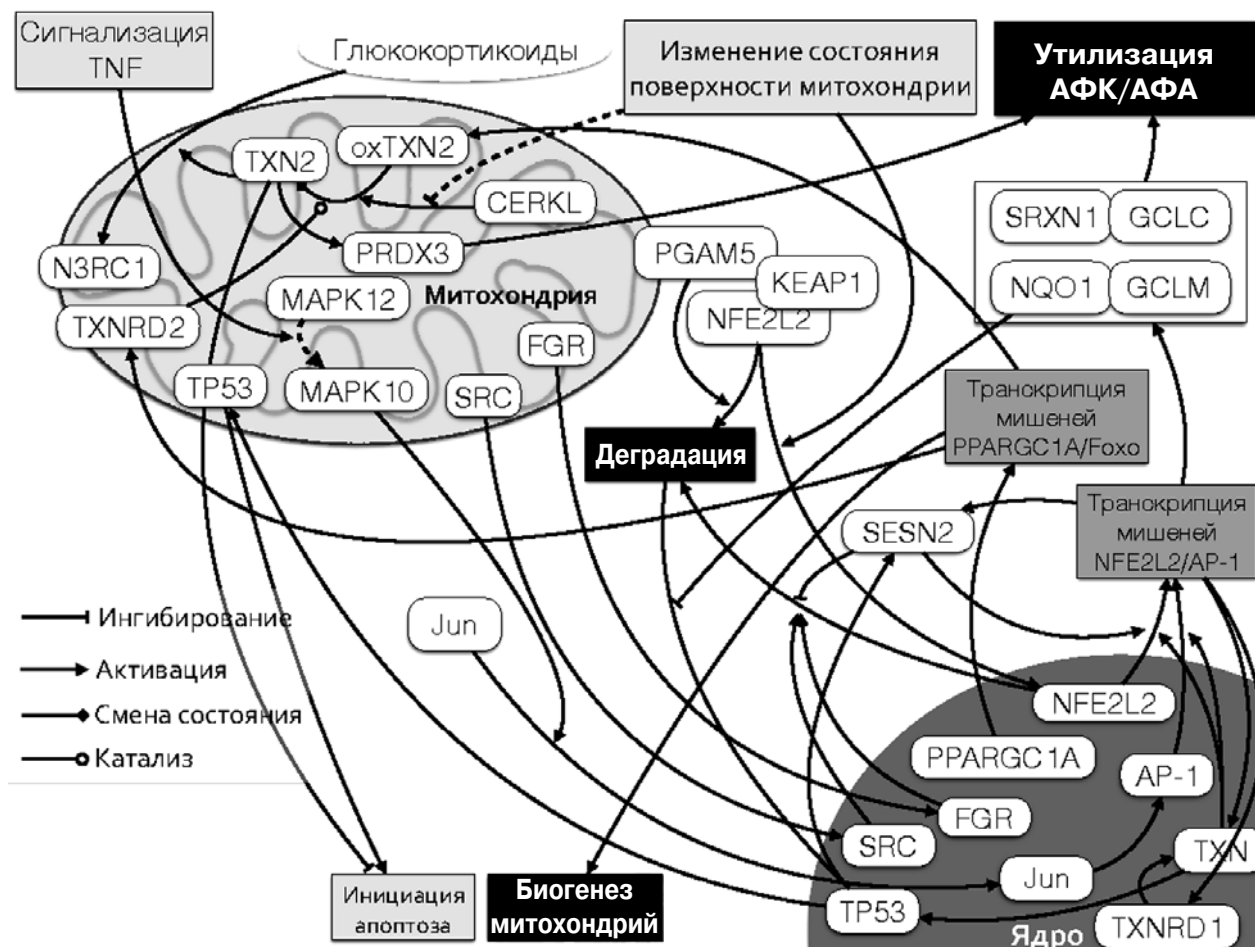


Рис. 2. Митохондриальные сигнальные переключатели (пояснения в тексте). Пунктирные линии — предполагаемые взаимодействия

сигнала от TNF к NFE2L2/AP-1, но и секрецию TNF клетками селезенки.

Псарра и Сэкерис недавно продемонстрировали, что митохондрии напрямую отвечают на глюкокортикоидную стимуляцию благодаря наличию в них глюкокортикоидного рецептора, белка N3RC1 [31]. Интересно, что активность N3RC1 зависима от его восстановления электронами, получаемыми от тиоредоксинов [32]. Митохондрии содержат один из наиболее активных тиоредоксинов — тиоредоксин 2, а также одну из тиоредоксинредуктаз. Ее экспрессия, в свою очередь, контролируется сигнальным каскадом PPARGC1A (в качестве транскрипционного фактора здесь выступает FOXO3 [33] — один из ключевых регуляторов биогенеза митохондрий [34]). Тиоредоксиновая система митохондрий также задействована в регуляции ответа на стимуляцию TNF: именно тиоредоксин 2, в паре со своей редуктазой, препятствует инициации апоптоза PPARGC1A [35, 36].

Система тиоредоксин 2/пероксиредоксин 3, представляет собой «последнюю линию» защиты от повреждения клетки, вызванного химическими редокс-активными агентами [37]. При этом эффективность восстановления тиоредоксина 2 зависит от регуляторной сети митохондрий. Так, митохондриальная киназа CERKL необходима для нормального восстановления тиоредоксина 2, а нарушение ее экспрессии, как установлено на примере фоторецепторных клеток сетчатки, ведет к повышению чувствительности клеток к апоптозу, вызванной недостаточностью восстановления тиоредоксина 2 [38].

Таким образом, функционирование всех тиоредоксин 2-зависимых белков, в том числе глюкокортикоидного рецептора, оказывается зависимым от состояния митохондрий.

Зависимость от состояния митохондрий характерна и для «защитника генома» p53. Как известно, двойственность функции этого белка состоит в том, что он с одной стороны активиру-

ет комплекс клеточных защитных механизмов, а с другой, включает при их недостаточной эффективности программу клеточной смерти [39–41]. Известно, что p53 мигрирует в митохондрии при инициации окислительного стресса [39]. При этом он контролирует экспрессию белка-регулятора SESN2, который, по крайней мере, у мыши, благодаря своему участию в положительном регуляторном контуре, обеспечивает базальную и гипериндукционную активность каскада NFE2L2/AP-1 [39, 40].

Хотя p53 и активируется стресс-стимулами, связанными с окислительным стрессом, его последующая активность определяется восстановлением электронами, получаемыми от тиоредоксина 1 [32]. Деградация p53 предотвращается и блокируется NQO1, многофункциональным антиоксидантным противоредокс-циклическим ферментом [42–44]. Таким образом, если выживание клеток, в которых происходят обозначенные выше процессы, невыгодно организму в целом, то p53 направляется на деградацию или ингибируется, в том числе с помощью механизмов, вовлекающих митохондрии. Интересно при этом то, что экспрессия тиоредоксина, его редуктазы, а также NQO1 управляются общим транскрипционным фактором и, соответственно, полным его каскадом NFE2L2, регуляция которого зависит от митохондрий [25].

Митохондриальное накопление цитоплазматического p53 при окислительном стрессе может стимулировать повышение проницаемости внешней мембраны митохондрий и активацию апоптоза, а также запускать открытие митохондриальных пор и последующий некроз [39]. Разнообразие взаимодействий p53 с клеточными каскадами, в том числе противоположными по действию или конкурирующими за субстраты, делает очень сложным выявление его реальных функций, так как они сильно зависят от сигнального фона клетки. Тем не менее митохондрии совершенно очевидно имеют решающее значение для реализации функций p53 по контролю выживания клетки и запуску апоптоза и некроза [39].

Таким образом, митохондрии физико-химически, биохимически и структурно обеспечивают клетке наличие компартмента для транслокации и хранения широкого спектра клеточных регуляторов. Без участия митохондрий многие клеточные каскады оказались бы гораздо более просто устроенными, не столь многофункциональными и не позволили бы проводить тонкую настройку ответа на изменения внешней и внутренней среды.

Митохондрии как узлы сигнализации. Митохондрии, будучи зависимыми от ядра, в свою

очередь, имеют рычаги для управления ядерным геномом. Авторы работы [45] обнаружили 72 транскрипционных фактора, которые потенциально вовлечены в ретроградную сигнализацию, опосредованную лейциновой tPHK митохондрий. Эта tPHK подает в ядро ретроградный сигнал, в передаче которого участвуют RXRA, активные формы кислорода, киназы, PPARGC1A. Данный сигнал обуславливает значительные изменения в транскрипции целого ряда ядерных генов, в первую очередь, обеспечивающих окислительное фосфорилирование.

Интегрируя стресс-сигналы из других оргanelл, митохондрии оказываются динамичными сенсорами, которые могут оказывать влияние на иммунную сигнализацию в норме и при патологии [46]. Недавно обнаруженные элементы сигнализации систем врожденного иммунитета (TLR, RLR, NLR, CLR) ассоциированы с работой митохондрий, а участие митохондрий в инициации и (или) манифестации воспалительных нарушений надежно подтверждено [46]. Транскрипционный фактор A митохондрий (TFAM) в норме связан и остается ассоциирован с митохондриальной ДНК, даже когда высвобождается из поврежденных клеток. Джулиан и соавт. обнаружили, что именно TFAM вызывает выброс TNF в культуре клеток селезенки [47]. Эти находки проливают свет на то, насколько важна митохондриальная составляющая в регуляции врожденного иммунитета.

Другой белок митохондрий, функционально неактивный в классическом понимании, 75 кДа-фрагмент белка SIRT1, оказывается еще одним участником взаимодействий между TNF и митохондриями [48]. В частности, показано, что этот фрагмент в повышенных концентрациях обнаруживается в митохондриях и ассоциируется с цитохромом c после стимуляции TNF. Блокировка ядерного экспорта 75 кДа-фрагмента SIRT1 или понижение концентраций полноценного SIRT1 или самого фрагмента ускоряет апоптоз хондроцитов в условиях стимуляции TNF. Эти данные указывают на то, что 75 кДа-фрагмент способствует выживанию клеток после воздействия провоспалительных цитокинов [48]. Другой регуляторный фермент из семейства сиртуинов, SIRT3, локализуется преимущественно в матриксе митохондрий и является, по-видимому, одним из ключевых контроллеров энергетического метаболизма и антиоксидантной защиты. По этой причине изучение детальных молекулярных функций SIRT3 сегодня стало одним из актуальных направлений в исследовании старения и нейродегенеративных состояний [49].

Митохондриальная сигнализация действует и на более глобальном для клетки или даже груп-

пы клеток уровне. Во-первых, митохондрии являются абсолютно обязательным переносчиком сигнала в каскаде Wnt/ β -катенин. Активаторные для этого каскада флуктуации цитоплазматических концентраций кальция вызывают (с участием митохондриальной поры MCU) активацию продукции активных форм кислорода, и, как следствие, диссоциацию тиоредоксин-доменного белка NXN и DVL2, конечного активатора рассматриваемого каскада [50]. Во-вторых, митохондрии по-видимому участвуют в разделении клеток опухолей на гликолитическую и окислительно-фосфорилирующую субпопуляции. Этот процесс обеспечивается колебаниями экспрессии CAV1, многофункционального белка, подавляющего активность синтаз монооксида азота, участвующего в клеточном трафике, работе каскада Wnt/ β -катенин и других процессах. В частности, понижение в клетке концентрации кавеолина 1 приводит к активации синтеза монооксида азота, который, в свою очередь, может вызывать дисфункцию митохондрий. Вызванная этим гиперпродукция АФК обеспечивает эффекты, характерные для гипоксии, в частности, активацию HIF1A и последующую активацию гликолиза и автофагии [51–53]. В-третьих, контроль продукции активных форм кислорода митохондриями с точки зрения организменной физиологии связан не только с канцерогенезом — это обязательный элемент регуляции регенерации тканей [54, 55].

То, что митохондрии участвуют в регуляции ионного трафика в клетке (в первую очередь, кальциевого) находит отражение и на уровне организма. Циклические выбросы и загрузка кальция митохондриями, а также отдельными их популяциями, отвечают за спонтанную генерацию ритмов сокращения развивающихся кардиомиоцитов [56]. Нарушения работы митохондрий в этом смысле могут быть критическим фактором развития аритмий и дилатационной кардиомиопатии [56, 57].

Митохондрии и регуляция ионного гомеостаза.

О-Уччи и соавт. [49] провели обзор последних исследований, которые были посвящены изучению многообразия основных митохондриальных ионных каналов и переносчиков, включая митохондриальную кальциевую пору (MCU), переходную пору (mPTP), митохондриальный АТФ-чувствительный калиевый канал (mitoKATP). Отдельные эксперименты свидетельствуют в пользу единой картины. Редокс-зависимые пост-трансляционные модификации митохондриальных каналов и переносчиков [25, 58] обеспечивают, наравне с работой электрон-транспортной цепи, ключевой механизм временного и пространственного контроля продукции мито-

хондриями активных форм кислорода [58, 59]. Более того, достижение кальциевого гомеостаза всей клетки частично определяется балансом буферной функции и ионных потребностей митохондрий [60]. Эффективное удаление кальция из цитоплазмы — предпосылка физиологичности митохондриального дыхания и пониженных уровней продукции АФК [60]. Этот механизм поддержания ионного гомеостаза клеток фундаментален и чрезвычайно важен. Независимо от типа клеток, низкие цитозольные концентрации кальция в большей степени способствуют выживанию и нормальной функции клеток, тогда как перегрузка цитозоля кальцием вызывает проавтофагический ответ [60].

Недавние исследования показали, что регуляция ионного гомеостаза, как клетки, так и митохондрий, обеспечивается еще одним агентом — С-субъединицей АТФ-синтазы. С-субъединица оказалась ионным каналом, ответственным за быструю и неконтролируемую деполяризацию митохондрий [61–63].

КАК МОГЛА СФОРМИРОВАТЬСЯ ОСНОВАННАЯ НА МИТОХОНДРИЯХ СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ КЛЕТКОЙ?

Суммируя изложенные выше факты можно заключить, что системно-биологические исследования последних лет показали важность митохондриальной составляющей в работе самых разных клеточных систем управления. Причем речь идет не о снабжении энергией или возмущениях, вызванных токсическим действием АФК. Митохондриальные структуры участвуют в работе систем, определяющих сущность управления. Исходя из общих принципов кибернетики, можно утверждать, что эффективность процесса управления повышается при разделении функций, которое неизбежно проявляется в выделении новых структур. С этой точки зрения клетка выглядит несколько необычно: как государство, правительственные учреждения которого объединены с электростанциями. Чрезвычайная сложность изучаемых систем приводит к тому, что биологи избегают ставить вопросы «как?» и «почему?» относительно тех или иных особенностей структуры и функции. Тем не менее ответ на вопрос, поставленный в заголовке раздела, можно попытаться дать, основываясь на симбиотической теории происхождения митохондрий.

Согласно классической теории симбиогенеза, митохондрии произошли от прокариот, точнее от сходных с современными риккетсиями альфа-протеобактерий, некогда вступившими с пред-

ковыми формами эукариот в эндосимбиоз [64]. Однако в последнее время наблюдается тенденция к пересмотру концепции, и митохондрии рассматриваются скорее как бывшие внутриклеточные паразиты, ставшие симбионтами [65].

Управление физиологией хозяина – основа успешного существования паразита. Современные паразитические прокариоты осуществляют весьма изощренные манипуляции экспрессией генов эукариотического хозяина. Наиболее ярким примером в этом плане является *Mycobacterium leprae* (ML) – строго облигатный внутриклеточный патоген с очень коротким бактериальным геномом [66], который полностью зависит от функционирования клетки-хозяина [67, 68]. Тем не менее ML способна перепрограммировать клетку-хозяина за счет выработки белков, модулирующих активность транскрипционных факторов хозяина, в основном, Sox10 [69–71]. Это ведет к значительным изменениям метилирования промоторов эмбриональных генов, в результате чего специализированная клетка превращается в подобие стволовой [67, 72, 73].

Для митохондрий также характерны подобные принципы управления. Например, в работе [74] показано, что митохондрии с помощью сигнальной молекулы тетрапиррола могут запускать репликацию ДНК ядра и таким образом уп-

равлять размножением клеток, например, синхронизируя деление клеток красной водоросли *Cyanidioschyzon merolae* в колонии. Это явление получило название «паразитный сигнал».

В работе [75] продемонстрирована роль белков трансляционного контроля митохондрий (МТС, mitochondrial translation control). Как оказалось, она значительно выходит за рамки управления жизнедеятельностью митохондрий. Так, подавление экспрессии гена *SOVI* (части МТС-модуля) оказывало влияние на сигнальный путь сАМР/РКА, гомеостаз белков, и, в конечном итоге, приводило к устойчивому продлению жизни клеток.

Таким образом, на примере лепры видно, как простая генетическая система управляет сложной, навязывая эукариотической клетке выполнение определенной программы. Можно предположить, что, когда формировались первые многоклеточные организмы, и возникла необходимость подчинить работу отдельных клеток задачам организма в целом, живые системы использовали готовые управленческие сети, доставшиеся митохондриям в наследство от их паразитического прошлого. Модулирующие трансляцию небольшие и стабильные РНП стали, по-видимому, одним из эффективных инструментов такой регуляции.



Рис. 3. Регуляторные функции митохондрий

Митохондрии, во-первых, ассоциированы с модулирующими трансляцию РНП; во-вторых, содержат широкий спектр регуляторных белков высокого уровня; в-третьих, вовлечены в поддержание ионного гомеостаза. Таким образом, эти органеллы оказываются многообещающими точками пересечения важнейших процессов, контролирующих передачу сигналов, трансляцию, адаптацию к стимулам и средовым условиям, определяя выживание или смерть клеток (рис. 3). Благодаря этому митохондрии могут быть отличной мишенью для системной клеточной терапии. В то же время, таргетинг в митохондрии может вызывать системные смещения в функционировании клетки. С фундаментальной позиции, это является не недостатком, а наиболее подходящим способом нормализации deregulated каскадов, так как нарушение в одном каскаде неизбежно вызывает нарушения во всех связанных процессах. Однако, с практической точки зрения, прямые экспериментальные данные об ассоциации между митохондриями и сигнальными каскадами недостаточны для реального использования в биомедицине. Поэтому создание митохондриальных таргетных препаратов на основе данных системной биологии — дело достаточно отдаленного будущего. Более того, описанная в обзоре система «противовесов», при вмешательстве в нее,

может привести к формированию смазанного фенотипа, явно неотличимого от нормального, но базирующегося на обостренных конкуренции и противодействии конкурирующих каскадов, т.е. на системной гиперактивации с неизменной моментальной результирующей. Тем не менее прикладная ценность митохондриального таргетинга перевешивает сложность необходимых исследований и обуславливает актуальность этих направлений изучения митохондрий. Впрочем, при создании лекарств счастливый случай играет подчас большую роль, чем теоретические предсказания. Возвращаясь к затронутой нами во введении теме полифункциональности ионов Скулачева (SkQ) можно предположить, что, создавая эти соединения как средство для удаления из митохондрий избытка АФК, удалось получить инструмент для настройки сигнального оркестра митохондрий.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и образования РФ (проект 6.1202.2014/К); кроме того, публикация подготовлена в рамках выполнения работы «Обеспечение проведения научных исследований № 1032».

Авторы чрезвычайно признательны академику В.П. Скулачеву за интерес и поддержку работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Emster, L., and Scharltz, G. (1981) Mitochondria: a historical review, *J. Cell Biol.*, **91**, 227–255.
- Skulachev, V.P. (2005) How to clean the dirtiest place in the cell: cationic antioxidants as intramitochondrial ROS scavengers, *IUBMB Life*, **57**, 305–310.
- Скулачев В.П. (2009) Как отменить программу старения организма? *Росс. Хим. Журн.*, **53**, 125–140.
- Skulachev, V.P. (2011) Aging as a particular case of phenoptosis, the programmed death of an organism (a response to Kirkwood and Melov “On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history”), *Aging (Albany N. Y.)*, **3**, 1120–1123.
- Скулачев В.П. (2012) Что такое “феноптоз” и как с ним бороться? *Биохимия*, **77**, 827–846.
- Schapira, A.H. (2006) Mitochondrial disease, *Lancet*, **368**, 70–82.
- Otten, A.B., and Smeets, H.J. (2015) Evolutionary defined role of the mitochondrial DNA in fertility, disease and ageing, *Human Reprod. Update*, C.dmv024.
- Govindaraj, P., Khan, N.A., Gopalakrishna, P., Chandra, R.V., Vanniarajan, A., Reddy, A.A., Singh, S., Kumaresan, R., Srinivas, G., Singh, L., and Thangaraj, K. (2011) Mitochondrial dysfunction and genetic heterogeneity in chronic periodontitis, *Mitochondrion*, **11**, 504–512.
- Schulz, J.B., Lindenau, J., Seyfried, J., and Dichgans, J. (2000) Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration, *Eur. J. Biochem.*, **267**, 4904–4911.
- Mariani, E., Polidori, M.C., Cherubini, A., and Mecocci, P. (2005) Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: an overview, *J. Chromatogr. B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, **827**, 65–75.
- Koopman, W.J., Distelmaier, F., Smeitink, J.A., and Willems, P.H. (2013) OXPHOS mutations and neurodegeneration, *EMBO J.*, **32**, 9–29.
- Avila, J. (2010) Common mechanisms in neurodegeneration, *Nat. Med.*, **16**, 1372.
- Filosto, M., Scarpelli, M., Cotelli, M.S., Vielmi, V., Todeschini, A., Gregorelli, V., Tonin, P., Tomelleri, G., and Padovani, A. (2011) The role of mitochondria in neurodegenerative diseases, *J. Neurol.*, **258**, 1763–1774.
- Zhu, X., Perry, G., Smith, M.A., and Wang, X. (2013) Abnormal mitochondrial dynamics in the pathogenesis of Alzheimer's disease, *J. Alzheimer's Disease*, **33**, S253–S262.
- Bonda, D.J., Wang, X., Perry, G., Nunomura, A., Tabaton, M., Zhu, X., and Smith, M.A. (2010) Oxidative stress in Alzheimer's disease: a possibility for prevention, *Neuropharmacology*, **59**, 290–294.
- Скулачев В.П. (2007) Попытка биохимиков атаковать проблему старения: «Мегапроект» по проникающим ионам. Первые итоги и перспективы. Обзор. A biochemical approach to the problem of aging: «megaproject» on membrane-penetrating ions. The first results and prospects, *Биохимия*, **72**, 1385–1396.

17. Anisimov, V.N., Egorov, M.V., Krasilshchikova, M.S., Lyamzaev, K.G., Manskikh, V.N., Moshkin, M.P., Novikov, E.A., Popovich, I.G., Rogovin, K.A., Shabalina, I.G., Shekarova, O.N., Skulachev, M.V., Titova, T.V., Vygodin, V.A., Vyssokikh, M.Y., Yurova, M.N., Zabezhinsky, M.A., and Skulachev, V.P. (2011) Effects of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on lifespan of rodents, *Aging (Albany N.Y.)*, **3**, 1110–1119.
18. Нероев В.В., Архипова М.М., Бакеева Л.Е., Фурсова А.Ж., Григорян Е.Н., Гришанова А.Ю., Иомдина Е.Н., Ивашенко Ж.Н., Катаргина Л.А., Килина О.В., Колосова Н.Г., Пилипенко Д.И., Копенкин Е.П., Ковалева Н.А., Новикова Ю.П., Филиппов П.П., Робустова О.В., Сапрунова В.Б., Сенин И.И., Скулачев М.В., Сотникова Л.Ф., Тихомирова Н.К., Стефанова Н.А., Хорошилова-Маслова И.П., Цапенко И.В., Щипанова А.И., Скулачев В.П. (2008) Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. Связанные с возрастом заболевания глаз. SkQ возвращает зрение слепым животным, *Биохимия*, **73**, 1641–1654.
19. HybriQ collaboration, Khrenkova, V.V., and Aleksandrova, A.A. (2013) Ribonucleoprotein compartments of the eukaryotic cell, *Valeology*, **4**, 19–28.
20. Huang, L., Mollet, S., Souquere, S., Le Roy, F., Ernoult-Lange, M., Pierron, G., Dautry, F., and Weil, D. (2011) Mitochondria associate with P-bodies and modulate microRNA-mediated RNA interference, *J. Biol. Chem.*, **286**, 24219–24230.
21. Ernoult-Lange, M., Benard, M., Kress, M., and Weil, D. (2012) P-bodies and mitochondria: which place in RNA interference? *Biochimie*, **94**, 1572–1577.
22. Cougot, N., Cavalier, A., Thomas, D., and Gillet, R. (2012) The dual organization of P-bodies revealed by immunoelectron microscopy and electron tomography, *J. Mol. Biol.*, **420**, 17–28.
23. Aizer, A., and Shav-Tal, Y. (2008) Intracellular trafficking and dynamics of P bodies, *Prion*, **2**, 131–134.
24. Nijjar, S., and Woodland, H.R. (2013) Protein interactions in Xenopus germ plasm RNP particles, *PLoS One*, **12**, e80077.
25. Zolotukhin, P., Kozlova, Y., Dovzhik, A., Kovalenko, K., Kutsyn, K., Aleksandrova, A., and Shkurat, T. (2013) Oxidative status interactome map: towards novel approaches in experiment planning, data analysis, diagnostics and therapy, *Mol. Biosyst.*, **9**, 2085–2096.
26. Lo, S.C., and Hannink, M. (2008) PGAM5 tethers a ternary complex containing Keap1 and Nrf2 to mitochondria, *Exp. Cell Res.*, **314**, 1789–1803.
27. Niture, S.K., Jain, A.K., Shelton, P.M., and Jaiswal, A.K. (2011) Src subfamily kinases regulate nuclear export and degradation of transcription factor Nrf2 to switch off Nrf2-mediated antioxidant activation of cytoprotective gene expression, *J. Biol. Chem.*, **286**, 28821–28832.
28. Беланова А.А., Лебедева Ю.А., Кузьминова О.Н., Золотухин П.В., Чмыхало В.К., Коринфская С.А., Макаренко М.С., Александрова А.А. (2014) Активаторный белок 1: структура, функционирование и роль в окислительном статусе человека, *Валеология*, **3**, 11–20.
29. Masuko, U.-F., Wayne, R.A., Akers, M., and Griending, K.K. (1998) p38 Mitogen-activated protein kinase is a critical component of the redox-sensitive signaling pathways activated by angiotensin II. Role in vascular smooth muscle cell hypertrophy, *J. Biol. Chem.*, **273**, 15022–15029.
30. Kyriakis, J.M., Banerjee, P., Nikolakaki, E., Dai, T., Rubie, E.A., Ahmad, M.F., Avruch, J., and Woodgett, J.R. (1994) The stress-activated protein kinase subfamily of c-Jun kinases, *Nature*, **369**, 156–160.
31. Psarra, A.M., and Sekeris, C.E. (2011) Glucocorticoids induce mitochondrial gene transcription in HepG2 cells: role of the mitochondrial glucocorticoid receptor, *Biochim. Biophys. Acta*, **1813**, 1814–1821.
32. Du, Y., Zhang, H., Lu, J., and Holmgren, A. (2012) Glutathione and glutaredoxin act as a backup of human thioredoxin reductase 1 to reduce thioredoxin 1 preventing cell death by aurothioglucose, *J. Biol. Chem.*, **287**, 38210–38219.
33. Olmos, Y., Valle, I., Borniquel, S., Tierrez, A., Soria, E., Lamas, S., and Monsalve, M. (2009) Mutual dependence of Foxo3a and PGC-1alpha in the induction of oxidative stress genes, *J. Biol. Chem.*, **284**, 14476–14484.
34. Scarpulla, R.C. (2008) Nuclear control of respiratory chain expression by nuclear respiratory factors and PGC-1-related coactivator, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1147**, 321–334.
35. Patenaude, A., Ven Murthy, M.R., and Mirault, M.E. (2004) Mitochondrial thioredoxin system: effects of TrxR2 overexpression on redox balance, cell growth, and apoptosis, *J. Biol. Chem.*, **279**, 27302–27314.
36. Hansen, J.M., Zhang, H., and Jones, D.P. (2006) Mitochondrial thioredoxin-2 has a key role in determining tumor necrosis factor-alpha-induced reactive oxygen species generation, NF-kappaB activation, and apoptosis, *Toxicol. Sci.*, **91**, 643–650.
37. Zhang, H., Go, Y.M., and Jones, D.P. (2007) Mitochondrial thioredoxin-2/peroxiredoxin-3 system functions in parallel with mitochondrial GSH system in protection against oxidative stress, *Arch. Biochem. Biophys.*, **465**, 119–126.
38. Li, C., Wang, L., Zhang, J., Huang, M., Wong, F., Liu, X., Liu, F., Cui, X., Yang, G., Chen, J., Liu, Y., Wang, J., Liao, S., Gao, M., Hu, X., Shu, X., Wang, Q., Yin, Z., Tang, Z., and Liu, M. (2014) CERKL interacts with mitochondrial TRX2 and protects retinal cells from oxidative stress-induced apoptosis, *Biochim. Biophys. Acta*, **1842**, 1121–1129.
39. Vaseva, A.V., Marchenko, N.D., Ji, K., Tsirka, S.E., Holzmanna, S., and Moll, U.M. (2012) p53 Opens the mitochondrial permeability transition pore to trigger necrosis, *Cell*, **149**, 1536–1548.
40. Bae, S.H., Sung, S.H., Oh, S.Y., Lim, J.M., Lee, S.K., Park, Y.N., Lee, H.E., Kang, D., and Rhee, S.G. (2013) Sestrins activate Nrf2 by promoting p62-dependent autophagic degradation of Keap1 and prevent oxidative liver damage, *Cell Metab.*, **17**, 73–84.
41. Budanov, A.V., Shoshani, T., Faerman, A., Zelin, E., Kamer, I., Kalinski, H., Gorodin, S., Fishman, A., Chajut, A., Einat, P., Skalliter, R., Gudkov, A.V., Chumakov, P.M., and Feinstein, E. (2002) Identification of a novel stress-responsive gene Hi95 involved in regulation of cell viability, *Oncogene*, **21**, 6017–6031.
42. Dinkova-Kostova, A.T., and Talalay, P. (2010) NAD(P)H:quinone acceptor oxidoreductase 1 (NQO1), a multifunctional antioxidant enzyme and exceptionally versatile cytoprotector, *Arch. Biochem. Biophys.*, **501**, 116–123.
43. Asher, G., Lotem, J., Kama, R., Sachs, L., and Shaul, Y. (2002) NQO1 stabilizes p53 through a distinct pathway, *Proc Natl Acad Sci USA*, **99**, 3099–3104.
44. Anwar, A., Dehn, D., Siegel, D., Kepa, J.K., Tang, L.J., Pietenpol, J.A., and Ross, D. (2003) Interaction of human NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) with the tumor suppressor protein p53 in cells and cell-free systems, *J. Biol. Chem.*, **278**, 10368–10373.
45. Chae, S., Ahn, B.Y., Byun, K., Cho, Y.M., Yu, M.-H., and Lee, B. (2013) A systems approach for decoding mitochondrial retrograde signaling pathways, *Sci. Signal.*, **6**, rs4.
46. Cloonan, S.M., and Choi, A.M. (2013) Mitochondria: sensors and mediators of innate immune receptor signaling, *Curr. Opin. Microbiol.*, **16**, 327–338.

47. Julian, M.W., Shao, G., Vangundy, Z.C., Papenfuss, T.L., and Crouser, E.D. (2013) Mitochondrial transcription factor A, an endogenous danger signal, promotes TNF α release via RAGE- and TLR9-responsive plasmacytoid dendritic cells, *PLoS One*, **8**, e72354.
48. Oppenheimer, H., Gabay, O., Meir, H., Haze, A., Kandel, L., Liebergall, M., Gagarina, V., Lee, E.J., and Dvir-Ginzberg, M. (2012) 75-kd sirtuin 1 blocks tumor necrosis factor α -mediated apoptosis in human osteoarthritic chondrocytes, *Arthritis Rheum.*, **64**, 718–728.
49. O-Uchi, J., Ryu, S.Y., Jhun, B.S., Hurst, S., and Sheu, S.S. (2013) Mitochondrial ion channels/transporters as sensors and regulators of cellular redox signaling, *Antioxid. Redox Signal.*, **21**, 987–1006.
50. Rharass, T., Lemcke, H., Lantow, M., Kuznetsov, S.A., Weiss, D.G., and Panakova, D. (2014) Ca²⁺-mediated mitochondrial reactive oxygen species metabolism augments Wnt/ β -catenin pathway activation to facilitate cell differentiation, *J. Biol. Chem.*, **289**, 27937–27951.
51. Pavlides, S., Vera, I., Gandara, R., Sneddon, S., Pestell, R.G., Mercier, I., Martinez-Otschoorn, U.E., Whitaker-Menezes, D., Howell, A., Sotgia, F., and Lisanti, M.P. (2011) Warburg meets autophagy: cancer-associated fibroblasts accelerate tumor growth and metastasis via oxidative stress, mitophagy, and aerobic glycolysis, *Antioxid. Redox Signal.*, **16**, 1264–1284.
52. Bellot, G., Garcia-Medina, R., Gounon, P., Chiche, J., Roux, D., Pouyssegur, J., and Mazure, N.M. (2009) Hypoxia-induced autophagy is mediated through hypoxia-inducible factor induction of BNIP3 and BNIP3L via their BH3 domains, *Mol. Cell. Biol.*, **29**, 2570–2581.
53. Seton-Rogers, S. (2011) Cancer metabolism: feed it forward, *Nat. Rev. Cancer*, **11**, 461.
54. Funato, Y., and Miki, H. (2010) Redox regulation of Wnt signalling via nucleoredoxin, *Free Radic. Res.*, **44**, 379–388.
55. Funk, J.A., and Schnellmann, R.G. (2013) Accelerated recovery of renal mitochondrial and tubule homeostasis with SIRT1/PGC-1 α activation following ischemia-reperfusion injury, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **273**, 345–354.
56. Zhang, X.H., Wei, H., Saric, T., Hescheler, J., Cleemann, L., and Morad, M. (2015) Regionally diverse mitochondrial calcium signaling regulates spontaneous pacing in developing cardiomyocytes, *Cell Calcium*, **57**, 321–336.
57. Rosenberg, P. (2004) Mitochondrial dysfunction and heart disease, *Mitochondrion*, **4**, 621–628.
58. Doughan, A.K., Harrison, D.G., and Dikalov, S.I. (2008) Molecular mechanisms of angiotensin II-mediated mitochondrial dysfunction: linking mitochondrial oxidative damage and vascular endothelial dysfunction, *Circ. Res.*, **102**, 488–496.
59. East, D.A., and Campanella, M. (2013) Ca²⁺ in quality control: an unresolved riddle critical to autophagy and mitophagy, *Autophagy*, **9**, 1710–1719.
60. Onyango, P., Celic, I., McCaffery, J.M., Boeke, J.D., and Feinberg, A.P. (2002) SIRT3, a human SIR2 homologue, is an NAD-dependent deacetylase localized to mitochondria, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 13653–13658.
61. Azarashvili, T., Odinkova, I., Bakunts, A., Ternovsky, V., Krestinina, O., Tyynela, J., and Saris, N.E. (2014) Potential role of subunit c of F₀F₁-ATPase and subunit c of storage body in the mitochondrial permeability transition. Effect of the phosphorylation status of subunit c on pore opening, *Cell Calcium*, **55**, 69–77.
62. Alavian, K.N., Beutner, G., Lazrove, E., Sacchetti, S., Park, H.A., Licznarski, P., Li, H., Nabili, P., Hockensmith, K., Graham, M., Porter, G.A., Jr., and Jonas, E.A. (2014) An uncoupling channel within the c-subunit ring of the F₁F₀ ATP synthase is the mitochondrial permeability transition pore, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 10580–10585.
63. Jonas, E.A., Porter, G.A. Jr., Beutner, G., Mnatsakanyan, N., and Alavian, K.N. (2015) Cell death disguised: the mitochondrial permeability transition pore as the c-subunit of the F₁F₀ ATP synthase, *Pharmacol. Res.*, **99**, 382–392.
64. Lane, N., and Martin, W. (2010) The energetics of genome complexity, *Nature*, **467**, 929–934.
65. Wang, Z., and Wu, M. (2014) Phylogenomic reconstruction indicates mitochondrial ancestor was an energy parasite, *PloS One*, **9**, e110685.
66. Cole, S.T., Eiglmeier, K., Parkhill, J., James, K.D., Thomson, N.R., Wheeler, P.R., Honore, N., Garnier, T., Churcher, C., Harris, D., Mungall, K., Basham, D., Brown, D., Chillingworth, T., Connor, R., Davies, R.M., Devlin, K., Duthoy, S., Feltwell, T., Fraser, A., Hamlin, N., Holroyd, S., Hornsby, T., Jagels, K., Lacroix, C., Maclean, J., Moule, S., Murphy, L., Oliver, K., Quail, M.A., Rajandream, M.A., Rutherford, K.M., Rutter, S., Seeger, K., Simon, S., Simmonds, M., Skelton, J., Squares, R., Squares, S., Stevens, K., Taylor, K., Whitehead, S., Woodward, J.R., and Barrell, B.G. (2001) Massive gene decay in the leprosy bacillus, *Nature*, **409**, 1007–1011.
67. Masaki, T., Qu, J., Cholewa-Waclaw, J., Burr, K., Raaum, R., and Rambukkana, A. (2013) Reprogramming adult Schwann cells to stem cell-like cells by leprosy bacilli promotes dissemination of infection, *Cell*, **152**, 51–67.
68. Stoner, G.L. (1979) Importance of the neural predilection of *Mycobacterium leprae* in leprosy, *Lancet*, **2**, 994–996.
69. Finsch, M., Schreiner, S., Kichko, T., Reeh, P., Tamm, E.R., Bosl, M.R., Meijer, D., and Wegner, M. (2010) Sox10 is required for Schwann cell identity and progression beyond the immature Schwann cell stage, *J. Cell Biol.*, **189**, 701–712.
70. Weider, M., Kuspert, M., Bischof, M., Vogl, M.R., Hornig, J., Loy, K., Kosian, T., Muller, J., Hillgartner, S., Tamm, E.R., Metzger, D., and Wegner, M. (2012) Chromatin-remodeling factor Brg1 is required for Schwann cell differentiation and myelination, *Dev. Cell*, **23**, 193–201.
71. Hess, S., and Rambukkana, A. (2015) Bacterial-induced cell reprogramming to stem cell-like cells: new premise in host-pathogen interactions, *Curr. Opin. Microbiol.*, **23**, 179–188.
72. Masaki, T., McGlinchey, A., Tomlinson, S.R., Qu, J., and Rambukkana, A. (2013) Reprogramming diminishes retention of *Mycobacterium leprae* in Schwann cells and elevates bacterial transfer property to fibroblasts, *F1000Research*, **2**, 198.
73. Masaki, T., McGlinchey, A., Cholewa-Waclaw, J., Qu, J., Tomlinson, S.R., and Rambukkana, A. (2014) Innate immune response precedes *Mycobacterium leprae*-induced reprogramming of adult Schwann cells, *Cell. Reprogramm.*, **16**, 9–17.
74. Kobayashi, Y., Kanesaki, Y., Tanaka, A., Kuroiwa, H., Kuroiwa, T., and Tanaka, K. (2009) Tetrapyrrole signal as a cell-cycle coordinator from organelle to nuclear DNA replication in plant cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 803–807.
75. Caballero, A., Ugidos, A., Liu, B., Oling, D., Kvint, K., Hao, X., Mignat, C., Nachin, L., Molin, M., and Nystrom, T. (2011) Absence of mitochondrial translation control proteins extends life span by activating sirtuin-dependent silencing, *Mol. Cell*, **42**, 390–400.

**MITOCHONDRIA AS A SIGNALING HUB
AND TARGET FOR PHENOPTOSIS
SHUTDOWN**

**P. V. Zolotukhin, A. A. Belanova, E. V. Prazdnova,
M. S. Mazanko, M. M. Batiushin, V. K. Chmyhalo,
and V. A. Chistyakov**

*Southern Federal University, Academy of Biology
and Biotechnology, Rostov-on-Don, 344090, Russia;
fax: +7(863)297-5070, E-mail: vladimirchi@sfedu.ru*

Received June 22, 2015

Revision received December 28, 2015

Mitochondria have long been studied as the main energy source and one of the most important generators of reactive oxygen species in eukaryotic cells. Yet, novel data suggest that mitochondria serve as powerful cellular regulators, pathway triggers, and signal hubs. Some of these crucial mitochondrial roles appear to be associated with RNP granules. Deep and versatile involvement of the mitochondrion in general cellular regulation may be a legacy of the parasitic behavior of the ancestors of mitochondria in host cells. In this regard, we also discuss here the outlooks of using mitochondria-targeting compounds for systemic correction of phenoptotic shifts.

Key words: mitochondria, regulation, systems biology, mitochondrial targeting, Skulachev's ions, phenoptosis