

УДК 576.311.347

<sup>1,2</sup>Сухоруков В. С.

## НЕКОТОРЫЕ БИМЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ДИНАМИКИ МИТОХОНДРИЙ

<sup>1</sup>Научный центр неврологии, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет  
имени Н. И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

---

*Аннотация.* Целью работы является рассмотрение некоторых аспектов митохондриальной динамики, значимых для биологии и медицины. Рассмотрены основные этапы истории изучения митохондрий.

*Методика работы* заключается в анализе современной литературы, посвященной исследованию деления и слияния этих органелл. Обсуждено значение поддержания баланса митохондриальной динамики для развития и тканевого гомеостаза в физиологических условиях и при патологических состояниях. Отдельно рассмотрены результаты работ автора об особенностях митохондриальной динамики при некоторых нервно-мышечных заболеваниях.

*Основные результаты работы* свидетельствуют об актуальности дальнейшего изучения особенностей митохондриальной динамики при различных физиологических и патологических процессах. Подчеркнута перспективность таких исследований для понимания патогенеза многих заболеваний, разработки новых методов их диагностики и лечебной коррекции.

*Ключевые слова:* митохондрии, митохондриальная динамика, митохондриальное деление, митохондриальное слияние, онтогенез, тканевой гомеостаз, митохондриальная патология.

<sup>1,2</sup>Sukhorukov V. S.

## SOME BIOMEDICAL ASPECTS OF MITOCHONDRIAL DYNAMICS

<sup>1</sup> Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

---

*Abstract.* The aim of the work is consideration of some mitochondrial dynamics aspects that are significant for biology and medicine. The main stages in the history of the mitochondria study are considered.

The methodology of the work consists in the analysis of the contemporary literature devoted to the study of the mitochondria fission and fusion was carried out. The importance of the mitochondrial dynamics balance maintaining for development and tissue homeostasis under physiological and pathological conditions is discussed. The results of the author's work on the features of mitochondrial dynamics in some neuromuscular diseases are considered separately.

The main results of the work indicate the relevance of further study of the mitochondrial dynamics features in various physiological and pathological processes. The prospects of such studies for understanding the pathogenesis of many diseases, developing new diagnostic and therapeutic correction methods are emphasized.

*Keywords:* mitochondria, mitochondrial dynamics, mitochondrial fission, mitochondrial fusion, ontogeny, tissue homeostasis, mitochondrial pathology.

## ВВЕДЕНИЕ

Митохондрии, их строение, функции, общебиологическое и медицинское значение, казалось бы, давно и хорошо проанализированы. Такая иллюзия в истории их изучения возникала неоднократно, но каждый раз новые факты вызвали очередной бурный рост исследований. Это было связано как с самим открытием митохондрий, так и с определением их функций, с обнаружением митохондриальной ДНК (митДНК) и, наконец, с доказательством значения митохондриальных нарушений при огромном количестве заболеваний и патологических состояний, что привело к появлению понятия «митохондриальная медицина». И сейчас актуальность исследовательских проектов в отношении этих органелл не вызывает сомнений. В частности, это связано с новым всплеском интереса к процессам так называемой «митохондриальной динамики».

Трудно сказать, кто был первооткрывателем митохондрий. Во многих источниках им называют Келликера, обнаружившего в 1850 году своеобразные гранулы в мышцах. Однако такие структуры, по-видимому, наблюдали и раньше. Есть указание [1], что их описание приведено в руководстве по общей анатомии Якоба Генле, вышедшем в 1941 году. Уже исследования митохондрий в конце XIX века, активно проводимые известнейшими учеными — Рихардом Альтманом, Карлом Бендой, Вальтером Флеммингом и другими, выявили не только многообразие форм, но и колебания размеров и числа описываемых органелл. Пожалуй, первой работой, в которой подробно были проанализированы эти колебания и заложены основания представлений о митохондриальной динамике, была публикация супругов Маргарет и Уоррена Льюис, изучивших изменения митохондрий в разных тканевых зачатках на культурах куриных эмбрионов [2]. Описывая митохондрии, они отметили: «В живой клетке эти тела никогда не бывают неподвижными, они постоянно меняют форму, размер и положение. Часто одна митохондрия может демонстрировать до пятнадцати или двадцати форм в течение стольких же минут. Эта крайняя пластичность митохондрий является очень важной характеристикой, и она проявлялась в каждом исследованном препарате. Это, безусловно, особенность, с которой следует считаться при любой попытке классифицировать или анализировать их поведение на фиксированном материале».

Морфологические результаты, как бы ни были впечатляющи, не могли оказать воздействия на представление об их значимости без понимания функциональной роли органелл. Поэтому в течение практически всего XX века основное внимание в области изучения митохондрий было приковано к результатам работ биохимиков, физиологов, а после открытия митохондриальной ДНК — генетиков и молекулярных биологов. Стала понятна их роль в большом количестве физиологических процессов (энергообмен, поддержание гомеостаза каль-

ция и мочевой кислоты, синтез стероидов, участие в противовирусной защите, запуск апоптоза и др.), их генетические особенности. Были выявлены и продолжают описываться до сегодняшнего дня формы наследственно обусловленных заболеваний, связанных с первичным поражением митохондрий, все больше понимания находит у медиков необходимость выявления митохондриальных дисфункций при многих «немитохондриальных» заболеваниях. Однако, несмотря на огромное количество такой информации, представления о митохондриальной активности приобрели своего рода «статический» характер. Практически всё множество получаемых фактов было привязано к одномоментно полученным результатам биохимических или молекулярных исследований. Да и морфологические работы стали ограничиваться, в основном, иммуногистохимическим и ультраструктурным изучением фиксированных препаратов.

### **БАЛАНС МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИНАМИКИ — ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ**

Новый интерес к митохондриям как к динамически меняющимся органеллам стал расти, причем очень бурно, уже в текущем веке. Основной причиной этого явилась расшифровка основных молекулярных механизмов, регулирующих митохондриальный гомеостаз. Последний поддерживается тонкой координацией двух противоположных процессов: генерацией новых митохондрий путем митохондриального биогенеза и удаления поврежденных митохондрий посредством митофагии. Ключевыми событиями первого этапа митохондриального биогенеза являются транскрипционные и трансляционные синтезы, происходящие как непосредственно в митохондриях, так и в ядре. Основным триггером этого комплекса процессов является белок PGC-1 $\alpha$  (другие члены этого семейства — PGC-1 и PGC-1 $\beta$  — также важные участники биогенеза митохондрий). PGC-1 $\alpha$  запускает активацию ряда ядерных транскрипционных факторов, таких как NRF-1 и NRF-2 (Nuclear Respiratory Factors), ERR- $\alpha$  (Oestrogen-Related Receptor- $\alpha$ ) и, наконец, непосредственно стимулятора транскрипции и репликации митДНК — TFAM (Mitochondrial Transcription Factor A) [3]. Эта активация митДНК представляет собой сложную машинерию молекулярных процессов, рассмотрение которых не является нашей задачей. В этой статье мы рассмотрим только те аспекты митохондриального биогенеза, в изучение которых может внести вклад морфология — количественные преобразования митохондрий в рамках так называемой «митохондриальной динамики» и вероятное значение таких преобразований для нормально функционирующих тканей и при адаптации последних к патологическим нарушениям.

Два основных процесса митохондриальной динамики, к которым привлечено сейчас наибольшее внимание — это деление (fission) и слияние (fusion) этих органелл.

**Деление митохондрий** может происходить как в форме пролиферации, когда расхождение проходит по центру органеллы, так и в виде периферического отщепления мелких фрагментов. Очевидно, что в первом случае достигается увеличение числа органелл, и в этом, видимо, заключается основная биологическая целесообразность процесса. Второй вариант, как принято считать, необходим для сбрасывания патологического материала. И то и другое активируется цитоплазматической ГТФазой Drp1 (Dynamin Related Protein) после его рекрутинга в

наружную митохондриальную мембрану. Выбор варианта деления осуществляется, видимо, белками внутренней митохондриальной мембраны: пролиферацию, при условии контакта с эндоплазматической сетью и предварительного сжатия, так называемые «преконстрикции», с помощью актина, запускает белок Mff (Mitochondrial Fission Factor); фрагментацию — белок Fis1 (Fission 1) (после установления контакта с лизосомой) [4–7]. По крайней мере, одним из условий инициации деления митохондрий являются их контакты с мембранами эндоплазматической сети [8, 9]. В месте этих контактов DRP1 наружной мембраны митохондрий, контактируя с вышеупомянутыми белками внутренней мембраны, оборачивается вокруг органеллы, начинает ее сжимать и, в конце концов, разрывает за счет энергии ГТФ. Судьба митохондрий после деления зависит во многом от состояния их трансмембранного потенциала ( $\Delta \psi_m$ ) — при его нормальных показателях органеллы могут переходить в следующий цикл биогенеза, а при его падении или гиперполяризации вокруг наружной митохондриальной мембраны скапливаются такие белки как PINK1 (PTEN-induced kinase 1), Parkin и убиквитин, которые маркируют органеллу в качестве мишени для митофагии [10].

**Слияние митохондрий** — неотъемлемая составляющая динамики этих органелл, необходимым условием для которых является поддержание баланса «деление/слияние» [6]. Варианты слияния: конец в конец с образованием вытянутых, а иногда и кольцевых органелл, а также боковое, в результате которого появляются т-образно разветвленные митохондрии [11]. Ключевые регуляторы слияния — митофузины 1 и 2, а также белок Opa1 — родственны DRP1 и относятся к суперсемейству динамина [12]. В процессе слияния ключевым регулятором первого этапа — объединения наружных мембран двух митохондрий — являются митофузины, а последующего слияния внутренних мембран — белок Opa1 (Optic Atrophy-1) и кардиолипин [12–16].

Митофузины (MFN1 и MFN2) — близкородственные белки, регулирующие ГТФ-зависимое слияние наружных мембран митохондрий [17]. При этом MFN1 в большей степени регулирует слияние наружных мембран разных митохондрий, а MFN2 — образование комплексов MAM (Mitochondria-Associated Membranes) с эндоплазматической сетью [9, 18]. Их экспрессия тканеспецифична. Так, в мозге ее уровень значительно ниже, чем в сердце, печени или скелетных мышцах [19]. По всей видимости, редокс-активность может запускать олигомеризацию наружных (цитоплазматических) сегментов митофузинов за счет окисления их цистеиновых остатков и формирования дисульфидных связей между митофузинами, что, в свою очередь, приводит к слиянию наружных мембран двух митохондрий [16, 20].

OPA1 — цитоплазматический белок. Он проникает в межмембранное пространство митохондрий, превращаясь при этом с помощью фермента MPP (mitochondrial processing peptidase) в свою так называемую «большую» форму (L-OPA1), которая заякорена во внутренней мембране митохондрии [7, 21]. В последующем L-OPA1 подвергается воздействию двух ферментов межмембранного пространства OMA1 и YME1L — одних из ключевых регуляторов интенсивности слияния митохондрий. В результате L-OPA1 превращается в растворимую «малую» форму (S-OPA), не связанную с мембранами и свободно перемещающуюся по межмембранному пространству. Следует отметить, что обе формы, L-OPA1

и S-OPA, необходимы для запуска слияния; более того, особую важность играет поддержание баланса их концентраций. L-OPA1 в кооперации с кардиолипидом внутренней мембраны митохондрий запускает процесс слияния внутренних мембран, а S-OPA необходим для его эффективного завершения [15]. Нарушение их баланса — в частности, чрезмерное расщепление L-OPA1, — приводит к несостоятельности процесса слияния и неконтролируемой фрагментации митохондрий [22].

Слияние может быть транзиторным и незавершенным по принципу «kiss-and-run»; результатом является быстрый обмен растворимыми белками межмембранного пространства и матрикса с лишь частичным обменом интегральных мембранных белков. Причиной транзиторного слияния является резкое нарушение баланса митофузинов и Opa1 со значительным снижением или повышением концентрации последнего, а обязательным условием — связь митохондрий-участников с разными микротрубочками (для полноценного слияния необходимо, чтобы эти органеллы были связаны с одной и той же микротрубочкой) [23].

Если сама по себе необходимость поддержания процессов слияния митохондрий сомнений не вызывает, так как любые их нарушения могут иметь критические последствия для клетки (см. ниже), то дискуссии о конкретном значении слияния идут до сих пор. Наиболее популярны версии, что слияние обеспечивает необходимое для синхронизации хондриома единство митохондрий, основанное на постоянном обмене метаболитами, белками и митДНК, способствует увеличению потребления кислорода, окислительному фосфорилированию и, следовательно, более высокому выходу АТФ [24, 25]. Однако некоторые исследования ставят под сомнение обоснованность таких теорий [26].

Регуляция баланса между делением и слиянием имеет огромное значение для гомеостаза митохондрий и клетки в целом. В настоящее время описывается всё больше молекулярных механизмов, воздействующих на ключевые белки митохондриальной динамики, однако подробное их рассмотрение выходит за рамки задач этой статьи.

### **ЗНАЧЕНИЕ ПОДДЕРЖАНИЯ БАЛАНСА МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИНАМИКИ ДЛЯ РАЗВИТИЯ И ТКАНЕВОГО ГОМЕОСТАЗА**

В первую очередь понимание роли митохондриальной динамики активно развивается благодаря данным о ее особенностях при тех или иных патологических состояниях. Сравнительно немного исследований посвящено вопросам о физиологическом значении поддержания баланса этих органелл в цитоплазме. При этом результаты анализа развивающихся тканей и клеточных популяций дают наиболее яркие факты в этом отношении, что не удивительно — давно известно, что рост и дифференцировка клеток сопровождаются значительными преобразованиями митохондрий. Данные о митохондриальной динамике при активном развитии различных систем противоречивы. В одних тканевых зачатках (мезенхима) обнаружены свидетельства того, что для самоподдерживающихся популяций ранних этапов характерна выраженная пролиферация митохондрий, тогда как сдвиг баланса в сторону более активного их слияния коррелирует с начинающейся дифференцировкой. В других (таких как нейральные предшественники) картина сложнее и заставляет более осторожно относиться к

предположениям о закономерностях митохондриальной динамики в популяциях стволовых клеток.

Так, для самоподдержания мезенхимных стволовых клеток (МСК) необходим определенный уровень деления митохондрий: его ингибирование приводит к снижению экспрессии маркеров, характерных для стволовых клеток, и потенциала разнонаправленной дифференцировки; а активизация митохондриального слияния имеет место в дочерних клетках с началом процессов дифференцировки [27, 28]. Кроме того, в МСК превалирует гликолиз, а интенсификация аэробного обмена наблюдается у их более дифференцированных потомков в совокупности со сдвигом баланса митохондриальной динамики в сторону слияния. Единство этого комплекса подтверждается данными о том, что блокада митофузинов переключает аэробную активность на анаэробную с последующим ростом плюрипотентности [29]. При этом переизбыток стимулятора митохондриальной пролиферации — белка Mff (Mitochondrial Fission Factor) — приводит к нарушению плюрипотентности у таких клеток [30], что подтверждает предположение о том, что в динамике митохондрий наиболее важным является сохранение определенного баланса составляющих ее процессов.

В потомках МСК, детерминированных, в частности, в направлении адипогенеза и остеогенеза, экспрессия Drp1, активизирующего митохондриальную пролиферацию, снижается, а активность ключевых регуляторов митохондриального слияния, таких как Opa1 [27, 31] и митофузины [32], значительно повышается. То же, очевидно, касается и других линий развивающихся клеток [33]. Однако это правило не всегда соблюдается. Так, при хондрогенезе начальные стадии дифференцировки характеризуются относительно сниженным уровнем аэробного метаболизма и активизацией Drp1, Fis1 и Fis2, приводящей к увеличению количества фрагментированных митохондрий в соответствующих клетках [32].

Таким образом, можно предположить, что особенности баланса митохондриальной динамики влияют, во-первых, на то, выйдет или нет стволовая клетка из самоподдерживающейся популяции, а, во-вторых, на выбор пути последующей дифференцировки. Факты, подтверждающие это, обнаружены и при гемопоэзе, при котором сдвиг баланса в сторону митохондриального слияния повышает вероятность развития стволовых кроветворных клеток в сторону лимфопоэза [34].

Клетки бурого жира при своей дифференцировке отличаются особой интенсивностью пролиферации митохондрий и могут в некотором отношении считаться моделью митогенеза. Исследователи из Гарварда [35] показали, что на этот процесс влияет PGC-1 — ключевой регулятор дифференцировки и активности бурого жира. Отсутствие PGC-1 только незначительно уменьшает объемную плотность митохондрий в преадипоцитах. Но при дальнейшем превращении их в зрелые клетки уровень митогенеза значительно снижается, что, в свою очередь, меняет реализацию программы интенсификации митохондриального дыхания, необходимой для срочной реализации терморегуляторного ответа.

Очевидно, вариабельность митохондриальной динамики играет важнейшую роль и в развивающейся нервной системе. В отличие от МСК плюрипотентные нейральные предшественники (neural stem cell, NSC) имеют вытянутые митохондрии, активизация процессов слияния в которых между митозами необходима для самообновления стволовой популяции. Во время их асимметричного

клеточного деления клетки, которым суждено стать нейронами или глиоцитами, обнаруживают высокие уровни митохондриального деления, тогда как те, которые подвергаются самообновлению, демонстрируют быстрое слияние митохондрий. Сдвиг баланса в сторону митохондриального деления, таким образом, необходим для преобразования в унипотентные нейрональные предшественники (neural progenitor cells, NPCs), для которых, соответственно, характерно наличие множества фрагментированных митохондрий. Очередное изменение баланса динамики последних, по всей видимости, предшествует определению судьбы этих клеток (или, по крайней мере, синхронизировано с ним). Сдвиг баланса в сторону митохондриального слияния параллельно с переключением гликолитической активности на аэробную характерен уже для их потомков — дифференцирующихся нейронов и глии [36–38]. Возвращаясь к ситуации с мезенхимой, можно отметить, таким образом, что митохондриальная динамика в МСК, скорее, соответствует таковой не в стволовых, а в унипотентных нейрональных предшественниках.

Тенденция к сдвигу баланса митохондриальной динамики в сторону слияния характерна не только для ранних стадий дифференцировки. Интересно, что при старении клеток это проявляется еще выраженнее, в результате чего в цитоплазме преобладают удлинённые формы митохондрий, часто образующих разветвленные сети [39–43]. Высказывается предположение, что эти сети удлинённых митохондрий в стареющих клетках производят большее количество активных форм кислорода с соответствующими негативными последствиями. Более того, именно блокировка факторов митохондриального деления в нормальных клетках приводит к проявлению у них фенотипа старения с повышенной выработкой свободнорадикальных молекул [44].

Работ, посвященных изучению роли поддержания баланса между делением и слиянием митохондрий в зрелых тканях, значительно меньше, однако некоторые данные иллюстрируют важность соблюдения этого баланса для гомеостаза тканей и организма в целом.

Так, изменения митохондриальной динамики в нейронах аркуатного ядра гипоталамуса имеют большое значение для регуляции пищевого поведения. Голодание приводит к сдвигу баланса митохондриальной динамики в сторону пролиферации, а прием пищи — в сторону слияния. Однако, общая реакция гиппокампа зависит от того, в каких именно клетках это происходит. В нейронах, стимулирующих чувство голода (AgRP neurons), активизация происходит за счет пролиферации митохондрий, а нейроны аркуатного ядра, подавляющие аппетит (POMC neurons), активизируются при интенсивном слиянии этих органелл [45, 46].

Поддержание баланса между делением и слиянием митохондрий, очевидно, имеет большое значение для нормальной физиологии скелетных мышц. Повышенная физическая нагрузка на них сопровождается ростом активности митохондриального деления, тогда как относительная интенсификация слияния этих органелл необходима для полноценного мышечного отдыха и предотвращает ее истощение [47].

Говоря о роли митохондриальной динамики в тканевом гомеостазе, следует еще указать на ее тесную взаимосвязь с контролем апоптоза. В ответ на различные стимулы митохондриальная динамика может либо поддерживать, либо

сдерживать апоптоз. Интенсивный апоптоз обычно связывают с усиленным делением митохондрий, поскольку последнее действует на зависимые от семейства Bcl-2 пути апоптоза и родственные молекулы. Очевидно, и DRP1, и OPA1 контролируют связывание индуктора апоптоза — белка BAX — с наружной митохондриальной мембраной, ремоделирование крист и выход цитохрома C, то есть активность белков митохондриального деления задействована и при апоптозе. Эффективность и механизмы, участвующие в митохондриальном динамическом облегчении гибели клеток, вызванной перегрузкой Ca<sup>2+</sup>, требуют дальнейшего подтверждения [28, 48, 49].

С другой стороны, такие члены семейства Bcl2, как, например, MCL-1 (Myeloid cell leukemia-1), относящийся к группе антиапоптотических белков, модулируют митохондриальную динамику посредством взаимодействия с DRP-1 и OPA1 в эмбриональных стволовых клетках и кардиомиоцитах человека [50, 51]. Таким образом, члены семейства белков BCL-2 обладают неапоптотическими функциями, регулирующими целостность митохондрий в здоровых и апоптотических клетках.

### **МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИНАМИКА ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ**

Приведенные выше свидетельства о специфике процессов пролиферации и слияния митохондрий в различных органах и тканях могут быть дополнены результатами работ по изучению этой динамики при патологических состояниях. В качестве примера приведем результаты недавнего, выполненного автором и его коллегами, исследования митохондриальной динамики у мышей после интрагиппокампального введения бета-амилоида [52]. Как известно, гиппокамп играет важнейшую роль в процессах памяти, в различных когнитивных процессах, а также в регуляции эмоций и реакции на стресс. Известно, что зона CA3 гиппокампа имеет решающее значение для приобретения новой памяти, тогда как зона CA1 важна для восстановления старых воспоминаний; функции других зон изучены в меньшей степени. При этом, нейроны гиппокампа отличаются высокой уязвимостью к повреждающим воздействиям, таким как травма, окислительный стресс и возраст-зависимые прогрессирующие нейродегенеративные заболевания, среди которых наиболее частой является болезнь Альцгеймера. Развитие и прогрессирование этого заболевания связано со множественными изменениями в нейронах, среди которых одним из наиболее ранних является митохондриальная дисфункция, а также нарушения пролиферации и динамики этих органелл [53, 54]. Нами в указанной экспериментальной работе было обнаружено повышение количества белков Drp-1 и Mfn-2 в гиппокампальных зонах CA1, CA2 и в зубчатой фасции на 38-й день после введения A $\beta$ , что свидетельствовало о повышении интенсивности как деления, так и слияния митохондрий. При этом зона CA1 характеризовалась снижением количества маркера биогенеза митохондрий PGC-1 $\alpha$ , а в зоне CA4 отмечалось повышение маркеров слияния митохондрий. В зоне CA3 отмечались наиболее выраженные изменения баланса митохондриальной динамики, связанные со снижением количества маркера деления и повышением количества маркера слияния. Таким образом, полученные нами результаты показали дифференцированные изменения в различных зо-

нах гиппокампа при остром патологическом повреждении альцгеймеровского типа, что может указывать на специфический вклад митохондриальной динамики в адаптационные реакции нейронов различных зон гиппокампа.

Нарушение постоянно удерживаемого в клетке гомеостатического баланса между делением и слиянием митохондрий может быть причиной критических событий как для самой клетки, так и для организма в целом, будучи, очевидно, одной из непосредственных причин большого числа заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и онкологических [11, 55, 56].

Поддержание этого баланса может быть важнее отдельно взятых изменений активностей обоих составляющих процессов. В доказательство этому может быть приведена работа исследователей из США [57], в которой основным объектом служили мыши с наследственным дефицитом Mff белка. Последние обычно умирают в возрасте 13 недель из-за дилатационной кардиомиопатии. Недостаточная эффективность митохондриального деления подтверждалась тем, что в сердечной мышце у них отмечалось снижение плотности митохондрий и активности дыхательной цепи наряду с усилением митофагии. Самое же интересное состояло в том, что сопутствующая делеция гена слияния митохондрий Mfn1 полностью восстанавливала дисфункцию сердца, продолжительность жизни и функцию дыхательной цепи. То есть поддержание гомеостаза слияния и деления оказалось значительно важнее активности составляющих процессов. Авторы, исследовав также печень, семенники и мозжечок, показали, что «точка точного баланса слияния и деления» имеет органную специфичность. Так, в гепатоцитах ими отмечен эффект, сходный с таковым в кардиомиоцитах, но в двух других исследованных органах этого не наблюдалось.

Нарушения митохондриальной динамики, очевидно, играют огромную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, являясь ключевым (или, по крайней мере, одним из ключевых звеньев) патогенеза всех составляющих сосудистого ремоделирования — пролиферации эндотелия, сосудистых миоцитов и фибробластов, их миграции, регуляции процессов деградации как этих клеток, так и внеклеточного матрикса, а также макрофагальной активности [58, 59]. Очевидно, активность деления митохондрий является определяющим фактором пролиферации и миграционной активности гладких миоцитов при сосудистом ремоделировании; эти процессы ингибируются Mfn2 и активируются Drg1 [60, 61]. Сходный эффект наблюдается и у макрофагов, ускоряющих процессы сосудистого ремоделирования за счет воспаления. Определенный уровень активности Drg1 необходим для активного накопления этих клеток в зоне сосудистого повреждения [62].

И, конечно, очень большое количество работ посвящено оценке влияния нарушений баланса митохондриальной динамики при заболеваниях наиболее энергозависимой нервной системы. Нарушения этой динамики активно описываются при нейродегенеративных состояниях, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона, боковой амиотрофической склероз, при инсультах, травме головного мозга и нарушениях развития мозга, включая болезни аутистического спектра [7].

Для некоторых болезней нервной системы первичная этиопатогенетическая роль нарушений митохондриальной динамики уже доказана. Ярким примером

этого может служить одна из наиболее распространенных форм наследственных оптических нейропатий — доминантная атрофия зрительного нерва. Ген, мутация которого приводит к этому заболеванию, получил по нему и название — OPA1, а его белок с таким же названием, как мы уже описывали выше, является одним из ключевых регуляторов слияния митохондрий [11]. Активное изучение этого белка привело еще к одному интересному выводу, имеющему большое значение как для понимания фундаментальных патологических процессов, так и для перспектив развития молекулярной медицины: отсутствие OPA1, так же как, очевидно, и его чрезмерная экспрессия, несовместимы с жизнью, однако умеренная гиперэкспрессия может весьма позитивно сказываться на структурной сохранности митохондрий и эффективности их функционирования при их дисфункции, например, при наследственно обусловленных дефектах дыхательной цепи [63].

### **ОСОБЕННОСТИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИНАМИКИ ПРИ НЕКОТОРЫХ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

Уже более полувека назад сформулированы представления о так называемых митохондриальных болезнях, при которых наследственно обусловленные дефекты митохондриальных белков становятся причиной разнообразных, порой тяжелых заболеваний. Среди особенностей этих заболеваний выделяется увеличение количества митохондрий. Последнее приводит к появлению в скелетной мышечной ткани патогистологического феномена так называемых «рваных» или «шероховатых» красных (I типа) мышечных волокон «ragged-red fibers» (RRF) из-за специфической характеристики последних при окраске по модифицированному методу Гомори. Было показано, что образование RRF обусловлено пролиферацией митохондрий в мышцах, причем этот феномен был чрезвычайно характерен для всё новых и новых описываемых митохондриальных заболеваний. Не вызывает сомнений, что изучение митохондриальной динамики при вышеупомянутых заболеваниях является актуальным не только с точки зрения анализа специфического патогенеза той или иной болезни, но и для выявления общих закономерностей изменения митохондриальных функций в больном и здоровом организме.

Еще в конце 90-х годов прошлого века автором было высказано предположение о связанных с изменениями динамики митохондрий циклически сменяющихся стадиях патогенетического процесса в мышцах при митохондриальных миопатиях [64–66]. Проведенный нами анализ большого количества мышечных биоптатов больных с митохондриальными миопатиями позволил считать, что образование RRF по своей сути представляет собой лишь один из этапов сложного компенсаторно-регенераторного процесса в мышечной ткани, являющегося реакцией на энергетическую дисфункцию. При составлении гипотетической схемы стадийности этого процесса мы предположили наличие противопоставленных (возможно, во времени) следующих изменений, включающих общедеструктивные процессы в мышечных волокнах и нарушения распределения гликогена с одной стороны, и комплекс изменений, включающий регенераторную активизацию и митохондриальные изменения, с другой:

- 1) некротические изменения мышечных волокон, нарушения распределения гликогена — этот этап может быть следствием первичных митохондриаль-

- ных изменений, которые, однако, пока не проявляются морфологически (его можно назвать «деструктивно-дистрофическим»);
- 2) компенсаторная репарация митохондриального пула (появление RRF), интенсификация общерегенераторных процессов скелетной мышечной ткани, нарушение распределения в ней липидных включений («регенераторно-дистрофический» этап);
  - 3) морфологические изменения соединительнотканых оболочек («стромальный» этап).

Этап максимального проявления признаков деструктивных изменений мышечного волокна при митохондриальных миопатиях не совпадает с этапом, для которого характерно наличие максимального числа митохондрий. Мы считаем это несовпадение принципиальным с точки зрения общей патологии: признаки нарушенной активности митохондриальных ферментов — это признаки именно «митохондриальной недостаточности», а количество митохондрий (выраженность RRF), по нашему мнению, — признак репарации митохондриального пула. Максимальная выраженность регенераторных процессов одновременно с этим параметром может отражать целостную адаптивную реакцию мышечной ткани и подкрепляться с одной стороны целесообразностью активации митохондрий при общих репаративных процессах, а с другой стороны — возможной ролью митохондрий в контроле роста и дифференцировки миобластов и регуляции миогенеза [67]. Подкрепляют концепцию о репаративной природе RRF наблюдения М. F. Bouzidi и соавт. [68], которые обнаружили, что при различных митохондриальных болезнях, связанных, в частности, с разными точечными ферментными нарушениями в дыхательной цепи, появление RRF в скелетных мышцах достоверно коррелирует со значительным повышением активности митохондриальной креатинкиназы и цитратсинтазы, что также можно объяснить компенсаторной природой изменений митохондриального пула.

Понятно, что увеличение числа митохондрий при генетических (митохондриальных или ядерных) нарушениях, несомненно, носит негативный характер, но патологические аспекты этого феномена этим не исчерпываются. Само по себе такое увеличение грозит клетке дискоординацией окислительных процессов, развитием нарушений многих функций, в регуляции которых митохондрии играют существенную роль. В первую очередь, речь идет о повышении уровня свободных радикалов, к переизбытку митохондриальных белков теплового шока, окислительному стрессу, снижению защиты против кальция [66, 69]. Хорошо известны внутриклеточные последствия этого эффекта, включающие повреждения различных биомолекул, в том числе нуклеиновых кислот и компонентов мембран, и чреватые гибелью клетки.

Еще одним негативным следствием увеличения количества митохондрий является возможный запуск резорбционных механизмов аутоиммунитета. В этом контексте, в первую очередь, необходимо рассмотреть вопрос о так называемых «саркоплазматических массах». Последние представляют собой скопления гомогенной саркоплазмы в субсарколеммальной области мышечных волокон. Высокая встречаемость таких участков при митохондриальных миопатиях, их локализация на месте предшествовавших субсарколеммальных скоплений митохондрий, деструкция содержимого масс по типу лизиса, наличие в организме

системы антимитохондриальных антител [70] — всё это в комплексе позволяет предположить наличие аутоиммунной составляющей в патогенезе митохондриальных миопатий. При этом в качестве гипотезы может рассматриваться следующая последовательность событий:

- 1) наличие пула митохондрий с мутациями митДНК, случайным образом распределенных в тканях организма;
- 2) разрастание (вероятно, компенсаторное) пулов митохондрий в наиболее энергетически зависимых тканях и органах (в скелетной мышце — образование субсарколеммальных митохондриальных скоплений и RRF);
- 3) так как компенсаторное увеличение количества и размеров митохондрий случайным образом может затрагивать и мутантные митохондриальные единицы, в субсарколеммальных участках возможно накопление генетически измененных органелл;
- 4) аутоиммунно опосредованный лизис скоплений мутантных митохондрий при участии антимитохондриальных антител с последующим образованием саркоплазматических масс.

При этом аутоиммунная элиминация участков саркоплазмы может объяснять частое наличие небольших региональных некрозов в мышечных волокнах при митохондриальных миопатиях — литические повреждения отдельных субсарколеммальных регионов, вторичные фокальные коагуляционные некрозы прилежащих участков саркоплазмы с последующим вовлечением репарационных процессов.

В то же время нельзя исключать и того, что аккумуляция митохондрий в отдельных регионах саркоплазмы может запускать процессы аутофагоцитоза, за счет которого и образуются саркоплазматические массы. А в таком случае это может носить позитивный для клетки характер очищения от дефектных структур.

Однако естественное предположение о том, что число митохондрий увеличивается для того, чтобы повысить энергетический потенциал ткани, давно высказывается в разных работах и иногда преподносится как сам собой разумеющийся факт. В то же время строгих доказательств этого не так много. R. J. Wiesner и соавт. [71] получили одно из них, экспериментально подсчитав с помощью электронного микроскопа, что количество митохондрий в кардиомиоцитах крыс при снижении энергообеспечения повышается на 75%. При этом интенсивность транскрипции митохондриальной ДНК повышалась в 1,5–2 раза, а ее общее содержание не менялось.

Ряд наших сделанных ранее наблюдений свидетельствовал о том, что митохондриальная пролиферация может быть важным механизмом адаптации при различных патологических состояниях [72]:

- 1) у родственников пациентов с митохондриальными заболеваниями, у которых не было или проявлялись лишь незначительные клинические проявления митохондриальной недостаточности, в мышцах определялось значительно большее, чем у самих больных, число субсарколеммальных митохондрий;
- 2) аномальные субсарколеммальные скопления митохондрий очень часто встречались при «немитохондриальных заболеваниях», среди которых были наследственные заболевания с хорошо известными первичными мутациями, не имеющими никакого отношения к митохондриальным белкам (например, туберозный склероз, синдромы Марфана и Элерса-Данло);

- 3) у нескольких больных, у которых миопатический симптомокомплекс проявился после 40 лет, были диагностированы формы так называемых врожденных миопатий, обычно дебютирующих в детском возрасте. В биоптатах их мышц были обнаружены значительные аномальные субсарколеммальные скопления митохондрий. Мы предположили, что структурно-функциональные дефекты в этих случаях были эффективно компенсированы митохондриальной пролиферацией и, как следствие, повышенным энергообеспечением сохранных мышечных волокон;
- 4) в дополнение к доказательствам, наблюдаемым в скелетной мышечной ткани, мы продемонстрировали некоторые гомологичные примеры в других тканевых элементах: гладкой мышечной ткани мочевыводящих путей, почечном эпителии, базальном слое эпидермиса и лейкоцитах.

Позднее мы провели более детальный анализ мышц пациентов с одной из форм врожденных (не «митохондриальных») миопатий — так называемой «миопатией центрального стержня» («central core myopathy») [66, 73]. Всем этим больным с диагностической целью была проведена биопсия мышц, причем у части из них в субсарколеммальных участках мышечных волокон были обнаружены повышенные скопления митохондрий. Последующее сопоставление морфологических и клинических характеристик показало, что:

- 1) в группе больных с повышенным количеством митохондрий отмечался значительно более поздний клинический дебют заболевания (144,8 месяца против 21 месяца в группе с неизменным количеством митохондрий);
- 2) различной была частота встречаемости кардиомиопатий — наиболее грозного осложнения этого заболевания (27% в группе с повышенным количеством митохондрий против 71% в группе с неизменным количеством митохондрий);
- 3) наблюдались различные содержания в крови лактата и пирувата (1,97 мМоль/л лактата и 0,11 мМоль/л пирувата в группе с повышенным количеством митохондрий и 2,43 мМоль/л и 0,17 мМоль/л соответственно в группе с неизменным количеством митохондрий).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оценка особенностей биогенеза митохондрий — в частности, такой его составляющей, как баланс «деление/слияние», — представляется более чем актуальной при изучении различных физиологических и патологических процессов. Само собой разумеется, что процессы биогенеза митохондрий должны быть строго скоординированы — с одной стороны с активностью энергетического метаболизма в клетке, а с другой — с базисными процессами, определяющими существование клетки в тот или иной момент времени, то есть характерными для разных этапов клеточного цикла. Учитывая, что прохождение тех или иных стадий клеточного цикла характеризуется энергозависимостью, мы приходим к интегрированной картине всеобщей взаимозависимости главных клеточных событий. В этом контексте интересно вспомнить о работах, обнаруживших синхронное включение и выключение репликации и транскрипции тысяч генов в зависимости от окислительно-восстановительного состояния клетки, причем это происходит со строгой периодичностью — разные группы генов активируются на разных фазах таких колебаний [74–76]. А если принять во внимание

еще и гипотезу Дугласа Уоллеса о роли метаболической активности митохондрий в регуляции активности генома [77], то логично предположить, что митохондриальная динамика, определяющая баланс метаболического состояния клетки, может играть важную роль в этой регуляции.

Не менее актуальны и медицинские аспекты этой проблемы. Представленные в настоящей статье факты представляют собой лишь небольшую часть данных, свидетельствующих об огромном значении анализа митохондриальной динамики для понимания патогенеза многих заболеваний, разработки новых методов их диагностики и лечебной коррекции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Васильев В. Б.* Генетические основы митохондриальных болезней: монография. СПб.: Нестор-История, 2006. 146 с.
2. *Lewis M. R., Lewis W. H.* Mitochondria in tissue culture. *Science*. 1914; 39(1000): 330–333. DOI: 10.1126/science.39.1000.330
3. *Popov L. D.* Mitochondrial biogenesis: An update. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2020; 24(9): 4892–4899. DOI: 10.1111/jcmm.15194
4. *Sprenger H. G., Langer T.* The good and the bad of mitochondrial breakups. *Trends in cell biology*. 2019; 29(11): 888–900. DOI: 10.1016/j.tcb.2019.08.003
5. *Kleele T., Rey T., Winter J., Zaganelli S., et al.* Distinct fission signatures predict mitochondrial degradation or biogenesis. *Nature*. 2021; 593(7859): 435–439. DOI: 10.1038/s41586-021-03510-6
6. *Chiu Y.-H., Lin S.-C.A., Kuo C.-H., et al.* Molecular Machinery and Pathophysiology of Mitochondrial Dynamics. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2021; 9: 743892. DOI: 10.3389/fcell.2021.743892
7. *Jones A., Thornton C.* Mitochondrial dynamics in the neonatal brain a potential target following injury? *Bioscience reports*. 2022; 42(3): BSR20211696. DOI: 10.1042/BSR20211696
8. *Friedman J. R., Lackner L. L., West M., Di Benedetto J. R., et al.* ER tubules mark sites of mitochondrial division. *Science*. 2011; 334(6054):358–362. DOI: 10.1126/science.1207385
9. Молекулярные механизмы взаимодействия митохондрий и эндоплазматического ретикула: новый взгляд на обеспечение важных клеточных функций / В. С. Сухоруков и др. // Молекулярная биология. 2022. № 1. С. 59–71.
10. *Narendra D. P., Youle R. J.* Targeting mitochondrial dysfunction: role for PINK1 and Parkin in mitochondrial quality control. *Antioxid. Redox Signal*. 2011; 14(10):1929–1938. DOI: 10.1089/ars.2010.3799
11. *Chan D. C.* Mitochondrial Dynamics and Its Involvement in Disease. *Annual review of pathology*. 2020; 15:235–259. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032711
12. *Adebayo M., Singh S., Singh A. P., Dasgupta S.* Mitochondrial fusion and fission: The fine-tune balance for cellular homeostasis. *FASEB J*. 2021; 35(6):e21620. DOI: 10.1096/fj.202100067R
13. *Meeusen S., McCaffery J. M., Nunnari J.* Mitochondrial fusion intermediates revealed in vitro. *Science*. 2004; 305(5691):1747–1752. DOI: 10.1126/science.1100612

14. *Malika F., Guillery O., Cifuentes-Diaz C., Guillou E., et al.* Separate fusion of outer and inner mitochondrial membranes. *EMBO reports*. 2005; 6(9):853–859. DOI: 10.1038/sj.embor.7400488
15. *Ban T., Ishihara T., Kohno H., Saita S., et al.* Molecular basis of selective mitochondrial fusion by heterotypic action between OPA1 and cardiolipin. *Nature cell biology*. 2017; 19(7):856–863. DOI: 10.1038/ncb3560
16. *Zhu T., Hu Q., Yuan Y., Yao H., et al.* Mitochondrial dynamics in vascular remodeling and target-organ damage. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2023; 10:1067732. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1067732
17. *Tilokani L., Nagashima S., Paupe V., Prudent J.* Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms. *Essays in biochemistry*. 2018; 62(3):341–360. DOI: 10.1042/EBC20170104
18. *De Brito O., Scorrano L.* Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria. *Nature*. 2008; 456(7222):605–610. DOI: 10.1038/nature07534
19. *Santel A., Frank S., Gaume B., Herrler M., et al.* Mitofusin-1 protein is a generally expressed mediator of mitochondrial fusion in mammalian cells. *Journal of cell science*. 2003; 116(13):2763–2774. DOI: 10.1242/jcs.00479
20. *Mattie S., Riemer J., Wideman J. G., McBride H. M.* A new mitofusin topology places the redox-regulated C terminus in the mitochondrial intermembrane space. *The Journal of cell biology*. 2018; 217(2): 507–515. DOI: 10.1083/jcb.201611194
21. *Ishihara N., Fujita Y., Oka T., Mihara K.* Regulation of mitochondrial morphology through proteolytic cleavage of OPA1. *The EMBO journal*. 2006; 25(13):2966–2977. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601184
22. *Song Z., Chen H., Fiket M., et al.* OPA1 processing controls mitochondrial fusion and is regulated by mRNA splicing, membrane potential, and Yme1L. *Journal of cell biology*. 2007; 178(5):749–755. DOI: 10.1083/jcb.200704110
23. *Liu X., Weaver D., Shirihai O., et al.* Mitochondrial 'kiss-and-run': interplay between mitochondrial motility and fusion-fission dynamics. *The EMBO journal*. 2009; 28(20):3074–3089. DOI: 10.1038/emboj.2009.255
24. *Yao C. H., Wang R., Wang Y., Kung C.-P., et al.* Mitochondrial fusion supports increased oxidative phosphorylation during cell proliferation. *Elife*. 2019; 8:e41351. DOI: 10.7554/eLife.41351
25. *Ng M. Y. W., Wai T., Simonsen A.* Quality control of the mitochondrion. *Developmental cell*. 2021; 56(7):881–905. DOI: 10.1016/j.devcel.2021.02.009
26. *Wolf D. M., Segawa M., Kondadi A. K., Anand R., et al.* Individual cristae within the same mitochondrion display different membrane potentials and are functionally independent. *The EMBO journal*. 2019; 38(22):e101056. DOI: 10.15252/emboj.2018101056
27. *Feng X., Zhang W., Yin W., Kang Y. J.* The involvement of mitochondrial fission in maintenance of the stemness of bone marrow mesenchymal stem cells. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2019; 244(1):64–72. DOI: 10.1177/1535370218821063
28. *Ren L., Chen X., Chen X., Li J., et al.* Mitochondrial Dynamics: Fission and Fusion in Fate Determination of Mesenchymal Stem Cells. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8:580070. DOI: 10.3389/fcell.2020.580070
29. *Son M. J., Kwon Y., Son M.-Y., Seol B., et al.* Mitofusins deficiency elicits mitochondrial metabolic reprogramming to pluripotency. *Cell death and differentiation*. 2015; 22(12):1957–1969. DOI: 10.1038/cdd.2015.43

30. *Zhong X., Cui P., Cai Y., Wang L., et al.* Mitochondrial Dynamics Is Critical for the Full Pluripotency and Embryonic Developmental Potential of Pluripotent Stem Cells. *Cell metabolism*. 2019; 29(4):979–992.e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.11.007
31. *Fujiwara M., Tian L., Le P. T., et al.* The mitophagy receptor Bcl-2-like protein 13 stimulates adipogenesis by regulating mitochondrial oxidative phosphorylation and apoptosis in mice. *The Journal of biological chemistry*. 2019; 294(34):12683–12694. DOI: 10.1074/jbc.RA119.008630
32. *Forni M. F., Pelliggia J., Trudeau K., Shirihai O., et al.* Murine Mesenchymal Stem Cell Commitment to Differentiation Is Regulated by Mitochondrial Dynamics. *Stem Cells*. 2016; 34(3):743–755. DOI: 10.1002/stem.2248
33. *Fang D., Yan S., Yu Q., et al.* Mfn2 is Required for Mitochondrial Development and Synapse Formation in Human Induced Pluripotent Stem Cells/hiPSC Derived Cortical Neurons. *Scientific reports*. 2016; 6:31462. DOI: 10.1038/srep31462
34. *Luchsinger L. L., de Almeida M. J., Corrigan D. J., et al.* Mitofusin 2 maintains haematopoietic stem cells with extensive lymphoid potential. *Nature*. 2016; 529(7587):528–531. DOI: 10.1038/nature16500
35. *Uldry M., Yang W., St-Pierre J., et al.* Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation. *Cell metabolism*. 2006; 3(5):333–341. DOI: 10.1016/j.cmet.2006.04.002
36. *Khacho M., Clark A., Svoboda D.S., et al.* Mitochondrial Dynamics Impacts Stem Cell Identity and Fate Decisions by Regulating a Nuclear Transcriptional Program. *Cell Stem Cell*. 2016; 19(2):232–247. DOI: 10.1016/j.stem.2016.04.015
37. *Iwata R., Casimir P., Vanderhaeghen P.* Mitochondrial dynamics in postmitotic cells regulate neurogenesis. *Science*. 2020; 369(6505):858–862. DOI: 10.1126/science.aba9760
38. *Gil M., Gama V.* Emerging mitochondrial-mediated mechanisms involved in oligodendrocyte development. *Journal of Neuroscience Research*. 2023; 101(3):354–366. DOI: 10.1002/jnr.25151
39. *Mai S., Klinkenberg M., Auburger G., et al.* Decreased expression of Drp1 and Fis1 mediates mitochondrial elongation in senescent cells and enhances resistance to oxidative stress through PINK1. *Journal of cell science*. 2010; 123(6):917–926. DOI: 10.1242/jcs.059246
40. *Geissler S., Textor M., et al.* Functional comparison of chronological and in vitro aging: differential role of the cytoskeleton and mitochondria in mesenchymal stromal cells. *PLoS One*. 2012; 7(12):e52700. DOI: 10.1371/journal.pone.0052700
41. *Lin J. R., Shen W. L., Yan C., Gao P. J.* Downregulation of dynamin-related protein 1 contributes to impaired autophagic flux and angiogenic function in senescent endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015; 35(6):1413–1422. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305706
42. *Stab 2<sup>nd</sup> B. R., Martinez L., Grismaldo A., et al.* Mitochondrial Functional Changes Characterization in Young and Senescent Human Adipose Derived MSCs. *Front. Aging Neurosci.* 2016; 8:299. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00299
43. *Li X., Hong Y., He H., Jiang G., et al.* FGF21 Mediates Mesenchymal Stem Cell Senescence via Regulation of Mitochondrial Dynamics. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019; 2019:4915149. DOI: 10.1155/2019/4915149

44. Yoon Y. S., Yoon D. S., Lim I. K., et al. Formation of elongated giant mitochondria in DFO-induced cellular senescence: involvement of enhanced fusion process through modulation of Fis1. *J Cell Physiol.* 2006; 209(2):468–480. DOI: 10.1002/jcp.20753
45. Dietrich M. O., Liu Z. W., Horvath T. L. Mitochondrial dynamics controlled by mitofusins regulate Agrp neuronal activity and diet-induced obesity. *Cell.* 2013; 155(1):188–199. DOI: 10.1016/j.cell.2013.09.004
46. Haigh J. L., New L. E., Filippi B. M. Mitochondrial Dynamics in the Brain Are Associated With Feeding, Glucose Homeostasis, and Whole-Body Metabolism. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020; 11:580879. DOI: 10.3389/fendo.2020.580879
47. Leduc-Gaudet J-P., Hussain S. N. A., Barreiro E., et al. Mitochondrial Dynamics and Mitophagy in Skeletal Muscle Health and Aging. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021; 22:15. DOI: 10.3390/ijms22158179
48. Estaquier J., Arnoult D. Inhibiting Drp1-mediated mitochondrial fission selectively prevents the release of cytochrome c during apoptosis. *Cell death and differentiation.* 2007; 14(6):1086–1094. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402107
49. Wasiak S., Zunino R., McBride H. M. Bax/Bak promote sumoylation of DRP1 and its stable association with mitochondria during apoptotic cell death. *The Journal of cell biology.* 2007; 177(3):439–450. DOI: 10.1083/jcb.200610042
50. Rasmussen M. L., Kline L. A., Park K. P., et al. A Non-apoptotic Function of MCL-1 in Promoting Pluripotency and Modulating Mitochondrial Dynamics in Stem Cells. *Stem cell reports.* 2018; 10(3):684–692. DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.01.005
51. Rasmussen M. L., Taneja N., Neiningner A. C., Wang L., et al. MCL-1 Inhibition by Selective BH3 Mimetics Disrupts Mitochondrial Dynamics Causing Loss of Viability and Functionality of Human Cardiomyocytes. *iScience.* 2020; 23(4):101015. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101015
52. Иммуногистохимический анализ динамики митохондрий в различных зонах гиппокампа при экспериментальном моделировании болезни Альцгеймера / Баранич Т. И. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2023. (в печати).
53. DuBoff B., Feany M., Götz J. Why size matters balancing mitochondrial dynamics in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci.* 2013; 36(6):325–335. DOI: 10.1016/j.tins.2013.03.002
54. Сухоруков В. С., Муджури Н. М., Воронкова А. С., Баранич Т. И., Глинкина В. В., Иллариошкин С. Н. Митохондриальные нарушения при болезни Альцгеймера // Биохимия. 2021. Т. 26. Вып. 6. С. 816–830. DOI: 10.31857/S0320972521060051
55. Vásquez-Trincado C., García-Carvajal I., Pennanen C., et al. Mitochondrial dynamics, mitophagy and cardiovascular disease. *J Physiol.* 2016; 594(3):509–525. DOI: 10.1113/JP271301
56. Sabouny R., Shutt T. E. Reciprocal Regulation of Mitochondrial Fission and Fusion. *Trends Biochem. Sci.* 2020;45(7):564–577. DOI: 10.1016/j.tibs.2020.03.009
57. Chen H., Ren S., Clish C., Jain M., et al. Titration of mitochondrial fusion rescues Mff-deficient cardiomyopathy. *The Journal of cell biology.* 2015; 211(4):795–805. DOI: 10.1083/jcb.201507035
58. He J., Bao Q., Yan M., Liang J., et al. The role of Hippo/yes-associated protein signalling in vascular remodelling associated with cardiovascular disease. *British journal of pharmacology.* 2018; 175(8):1354–1361. DOI: 10.1111/bph.13806

59. Jin J. Y., Wei X. X., Zhi X. L., Wang X. H., et al. Drp1-dependent mitochondrial fission in cardiovascular disease. *Acta pharmacologica Sinica*. 2021; 42(5):655–664. DOI: 10.1038/s41401-020-00518-y
60. Salabei J. K., Hill B. G. Mitochondrial fission induced by platelet-derived growth factor regulates vascular smooth muscle cell bioenergetics and cell proliferation. *Redox biology*. 2013; 1(1):542–551. DOI: 10.1016/j.redox.2013.10.011
61. Lim S., Lee S. Y., Seo H. H., Ham O., et al. Regulation of mitochondrial morphology by positive feedback interaction between PKC $\delta$  and Drp1 in vascular smooth muscle cell. *J Cell Biochem*. 2015; 116(4):648–660. DOI: 10.1002/jcb.25016
62. Umezū R., Koga J. I., Matoba T., Katsuki S., et al. Macrophage (Drp1) Dynamin-Related Protein 1 Accelerates Intimal Thickening After Vascular Injury. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2020; 40(7):e214–e226. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314383
63. Civiletto G., Varanita T., Cerutti R., Gorletta T., et al. Opa1 overexpression ameliorates the phenotype of two mitochondrial disease mouse models. *Cell metabolism*. 2015; 21(6):845–854. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.04.016
64. Сухоруков В. С., Клембовский А. И., Невструева В. В. Характеристика морфологических изменений скелетной мышечной ткани при митохондриальных миопатиях у детей и их матерей // Архив патологии. 1997. Т. 59. № 5. С. 18–21.
65. Сухоруков В. С. Очерки митохондриальной патологии: монография. М.: Медпрактика-М, 2011. 288 с.
66. Sukhorukov V. S. Quantitative Alterations in Mitochondria: Adaptation Contra Violation In: *Adaptation Biology and Medicine (Volume 6: Cell Adaptations and Challenges)* / Editors: P. Wang, C.-H. Kuo, N. Takeda and P.K. Singal. Narosa Publishing House Pvt. Ltd., New Delhi, India, 2011. P. 77–89.
67. Rochard P., Cassar-Malek I., Marchal S., Wrutniak C., et al. Changes in mitochondrial activity during avian myoblast differentiation: influence of triiodothyronine or v-erb A expression. *J Cell Physiol*. 1996; 168(2):239–247. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(199608)168:2<239::AID-JCP2>3.0.CO;2-Q
68. Bouzidi M. F., Enjolras N., Carrier H., Vial C., et al. Variations of muscle mitochondrial creatine kinase activity in mitochondrial diseases. *Biochim. Biophys. Acta*. 1996; 1316(2):61–70. DOI: 10.1016/0925-4439(95)00126-3
69. Luft R. The development of mitochondrial Medicine. *Proceed. Natl. Sci. USA*. 1994; 91(19):8731–8738.
70. Schifter T., Zahavi I., Moroz C. Antimitochondrial antibodies after acute myocardial infarction. *Cardiology*. 1996; 87(1):67–70. DOI: 10.1159/000177062
71. Wiesner R., Hornung T. V., Garman J. D., Clayton D. A., et al. Stimulation of mitochondrial gene expression and proliferation of mitochondria following impairment of cellular energy transfer by inhibition of the phosphocreatine circuit in rat hearts. *J Bioenerg. Biomembr*. 1999; 31(6):559–567. DOI: 10.1023/a:1005417011436
72. Sukhorukov V. S. Mitochondrial proliferation as adaptation mechanism in various diseases. New Delhi: *Adaptation Biology and Medicine: Health Potentials*. 2007; 5:25–42.
73. Сухоруков В. С., Шаталов П. А., Володавец Д. В., Харламов Д. А. Клиническое и патогенетическое значение митохондриальных изменений в мышцах при врожденной миопатии «центрального стержня» // Вопросы практической педиатрии. 2011. Т. 6. № 6. С. 36–39.

74. Klevecz R. R., Bolen J., Forrest G., Murray D. B. A genomewide oscillation in transcription gates DNA replication and cell cycle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004; 101(5):1200–1205. DOI: 10.1073/pnas.0306490101
75. Reinke H., Gatfield D. Genome-wide oscillation of transcription in yeast. *Trends Biochem. Sci.* 2006;31(4):189–191. DOI: 10.1016/j.tibs.2006.02.001
76. Rey G., Cesbron F., Rougemont J., Reinke H., et al. Genome-wide and phase-specific DNA-binding rhythms of BMAL1 control circadian output functions in mouse liver. *PLoS Biol.* 2011; 9(2):e1000595. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000595
77. Wallace D. C., Fan W. Energetics, epigenetics, mitochondrial genetics // *Mitochondrion*. 2010; 10(1):1231. DOI: 10.1016/j.mito.2009.09.006