

© Коллектив авторов, 2016
УДК 57+61

Колмычкова К.И.¹, Желанкин А.В.², Карагодин В.П.³, Орехов А.Н.^{1,4}

Митохондрии и воспаление

¹ — НИИ атеросклероза, Инновационный центр Сколково, 143025, Сколково, Московская область, ул. Новая, 100

² — ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России», 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а

³ — Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова, 117997, Москва, Стремянный переулок, 36

⁴ — ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Эндосимбиотическая теория происхождения митохондрий способствовала исследованиям их роли в активации иммунной системы, воспалении и патогенезе воспалительных заболеваний. Так называемые митохондриальные «образы опасности», ассоциированные с повреждением (mitochondrial damage-associated molecular patterns, mtDAMPs), являются одними из ряда подобных «образов опасности», которые представляют из себя эндогенные молекулы и в случаях повреждения или гибели клетки активируют воспалительные реакции. Активация клеток иммунной системы с помощью митохондриальных «образов опасности» вызывается митохондриальными N-формил пептидами, митохондриальным кардиолипином, АТФ, митохондриальной ДНК (мтДНК) и активными формами кислорода (АФК). При митохондриальной дисфункции образование mtDAMPs внутри клетки способствует распознаванию этой клетки образ-распознающими рецепторами (pattern recognition receptors, PRRs) врожденного иммунитета. Митохондрии способны воспринимать сигналы опасности инициации воспаления за счет активизации и управления врожденной иммунной системой. В данном обзоре анализируется информация о связи рецепторов иммунного сигнала (Toll-подобные рецепторы (TLR); RIG-1-подобные рецепторы (RLR); NOD-подобные рецепторы (NLR)) с функциями митохондрий и обсуждается роль митохондрий в иницировании и развитии воспаления.

Ключевые слова: воспаление; митохондрии; митохондриальная ДНК; Toll-подобные рецепторы; RIG-1-подобные рецепторы; NOD-подобные рецепторы.

Для цитирования: Колмычкова К.И., Желанкин А.В., Карагодин В.П., Орехов А.Н. Митохондрии и воспаление. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016; 60(4): 114—121.

Для корреспонденции: Колмычкова Кира Ивановна, мл. науч. сотр., e-mail: kurruccha@rambler.ru

Финансирование: Работа поддержана грантом РФФИ (проект 15-34-50064).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Kolmychkova K.I.¹, Zhelankin A.V.², Karagodin V.P.³, Orekhov A.N.^{1,4}

Mitochondria and inflammation

¹ — Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Centre; 143025, Russia, Moscow Region, Skolkovo, Novaya st., 100

² — Federal State Budgetary Institution «Russian Cardiology Research and Production Complex», Ministry of Health of the Russian Federation; 121552, Russia, Moscow, 3th Cherepkovskaya st., 15-a

³ — Plekhanov Russian University of Economics; 117997, Russia, Moscow, Stremyanny Pereulok, 36

⁴ — Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences; 125315, Russia, Moscow, Baltiyskaya st., 8

Endosymbiotic theory of mitochondrial origin contributed to research the role of mitochondria in the immune system activation, inflammation and the pathogenesis of inflammatory diseases. Factors that are referred to as mitochondrial damage-associated molecular patterns (mtDAMPs) are one of a number of DAMPs, which are an endogenous molecules that activates an inflammatory response in case of cell damage or death. Activation of the immune system cells via mtDAMPs is caused by mitochondrial N-formyl peptides, mitochondrial cardiolipin, ATP, mitochondrial DNA (mtDNA) and reactive oxygen species (mROS). In mitochondrial dysfunction, mtDAMPs release within the cell contributes to the recognition of the cell by pattern recognition receptors (PRRs) of innate immunity. Mitochondria are able to perceive signals of inflammation initiating danger by activating and managing the innate immune system. This review provides the information on the relationship of the immune signaling receptors (Toll-like receptors (TLR); RIG-1-like receptors (RLR); NOD-like receptors (NLR)) with mitochondrial functions and describes the role of mitochondria in the initiation and development of inflammation.

Keywords: inflammation; mitochondria; mitochondrial DNA; (NOD)-like receptors; RIG-1-like receptors; Toll-like receptors.

For citation: Kolmychkova K.I., Zhelankin A.V., Karagodin V.P., Orekhov A.N. Mitochondria and inflammation. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2016; 60 (3): 114—121. (in Russ.).

For correspondence: Kira I. Kolmychkova, Junior Researcher, Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Centre; 143025, Russia, Moscow Region, Skolkovo, Novaya st., 100; e-mail: kirruccha@rambler.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. This work was supported by grant RFFI (project 15-34-50064).

Information about authors:

Kolmychkova K.I. <http://orcid.org/0000-0002-2953-5901>

Zhelankin A.V. <https://orcid.org/0000-0002-3014-2005>

Karagodin V.P. <http://orcid.org/0000-0003-0501-8499>

Orekhov A.N. <https://orcid.org/0000-0002-6495-1628>

Введение

Митохондрии являются автономными органеллами с двойной мембраной, которые имеют собственный геном, представленный кольцевой молекулой ДНК бактериального типа, а также собственный транскриптом и протеом. Наследование митохондриального генома и заболеваний, связанных с мутациями митохондриальной ДНК, происходит по материнской линии [1, 2]. Деление и слияние митохондрий способствует защите митохондриальной ДНК (мтДНК), изменению клеточной энергетике и регуляции деления клеток. Поврежденные или дефектные митохондрии удаляются селективной инкапсуляцией в двойную мембрану аутофагосомы и доставляются в лизосомы для деградации с помощью процесса, называемого митофагией. Митохондрии являются основными генераторами метаболитов и активных форм кислорода (АФК) и эффективными индукторами клеточной гибели (апоптоза) [1]. Митохондрии способны воспринимать «сигналы опасности» инициации воспаления за счет активизации и управления врожденной иммунной системой. Митохондриальная дисфункция может вызывать нарушения во всем организме, приводящие у человека к серьезным последствиям, таким, как болезни Альцгеймера и Паркинсона, остеоартрит, осложнения при диабете второго типа, онкологические и сердечно-сосудистые заболевания [3].

Митохондрии и рецепторы

Врожденный иммунный ответ зависит от рецепторов опасных эндогенных сигналов (образ-распознающих рецепторов, PRRs). Эти рецепторы являются серией наследуемых рецепторов, которые распознают сохраненные наборы молекулярных мишеней, называемых патоген-ассоциированными молекулярными структурами (PAMPs), и включают Toll-подобные рецепторы (TLRs), RIG-1 (индуцибельный ген ретиновой кислоты) — подобные рецепторы (RLRs), и нуклеотид-олигомеризующие домены (NOD)-подоб-

ные рецепторы (NLRs) [4]. После идентификации PAMPs происходит немедленное выполнение клеткой эффекторных функций без необходимости пролиферации, способствуя быстрой индукции воспалительной реакции. По своей функции PRRs могут быть разделены на три класса: секретлируемые, эндцитозные и сигнальные. Сигнальные PRRs распознают PAMPs и активируют пути передачи сигнала для экспрессии разнообразных генов иммунного ответа, включая провоспалительные рецепторы. PRRs могут также распознать поврежденные ассоциированные молекулярные структуры (DAMPs) [1]. Недавно полученные данные литературы о роли митохондрий в сигналинге RLR, NLR и TLR обсуждаются ниже.

В последнее десятилетие интенсивно исследовались функции и экспрессия в норме и при патологии Toll-подобных рецепторов (TLRs), которые являются одними из наиболее важных представителей семейства сигнальных PRRs [5]. Toll-подобные рецепторы играют ключевую роль при врожденном иммунитете. В зависимости от локализации TLRs, в клетке выделяют рецепторы, расположенные на плазматической мембране (TLR1/2/4/5/6/10) и на мембранах внутриклеточных органелл — эндосоме/эндоплазматическом ретикулеуме (ЭР) (TLR3/7/8/9). Некоторые TLRs (TLR11/12/13) могут экспрессироваться как внутри клетки, так и вне ее. Белки семейства TLRs иницируют врожденный иммунный ответ к PAMP от бактерий, грибов, паразитов и вирусов [4]. Распознавание PAMP белками TLR (TLR3/7/8/9 и, вероятно, TLR4) происходит внутри эндосом и лизосом.

В состоянии покоя неактивированные TLRs находятся на мембране клеток в мономерном состоянии. При связывании с лигандом происходит изменение конформации TIR-домена, который связывается с адапторной молекулой MyD88 (myeloid differentiation protein 88), необходимой для привлечения киназ семейства IRAK (IL-1 receptor associated kinase). После активации IRAK взаимодействует с внутриклеточным фактором TRAF6 (TNF receptor associated factor 6),

в результате чего происходит высвобождение ядерного фактора каппа-В (NF- κ B) и транслокация его в ядро клетки. Ядерный фактор активирует синтез провоспалительных цитокинов, молекул адгезии с последующей активацией структур адаптивного иммунитета. Известен также механизм MyD88-независимой передачи активационных сигналов от TLRs, при котором TIR-домен взаимодействует с адапторной молекулой TRIF (TIR-domain containing adaptor inducing IFN β) с последующей активацией внутриклеточного фактора IRF3 (interferon regulatory factor 3), индуцирующего экспрессию генов интерферонов α и β (IFN α и IFN β), являющихся важнейшими молекулами для дифференцировки Т-лимфоцитов [5].

В настоящее время митохондриям отводится роль контроля передачи сигналов PRR, в частности, передачи сигналов TLR. Нарушение функций проводимости сигналов Toll-подобных рецепторов приводит к целому ряду патологических процессов в организме и воспалению. Наибольшее значение для наблюдающихся сдвигов метаболических процессов имеет развитие инсулинрезистентности, которое особенно выражено в миоцитах, гепатоцитах и жировых клетках. TLR4-стимуляция макрофагов вызывает значительную реконструкцию клеточных липидов [6], и липидные биомаркеры митохондриального происхождения запускают воспалительную реакцию. Определенную роль в воспалении жировой ткани играют также TLR2, хотя их количество и значение уступает TLR4. При ожирении увеличивается число TLR4, TLR2, TLR1, TLR6 в мембранах адипоцитов [7]. Пациенты с ожирением и диабетом 2 типа имеют высокую экспрессию TLR4, и насыщенные свободные жирные кислоты (СЖК) стимулируют через TLR4 излишнее количество провоспалительных цитокинов в жировой ткани, индуцируют дисфункцию β -клеток поджелудочной железы путем активации пути TLR4/MyD88 в островках, впоследствии приводящей к привлечению в них моноцитов/макрофагов и развитию воспаления [8]. Новые данные показывают, что гликопротеин и фетуин А (FetA) выступают в качестве адаптеров между СЖК и TLR4 [9]. Было показано, что регулируемый митохондриями глутамин обеспечивает защиту митохондриальных структур от токсичности кислорода [10]. Глутамин модулирует экспрессию TLR (независимо от MyD88) за счет регулирования экспрессии TRIF (TIR-домен содержащий адаптор, индуцирующий интерферон- β) [11].

Сигнализация TLR также может взаимно контролировать митохондриальную динамику. Стимуляция TLR липополисахаридами (ЛПС) уменьшает экспрессию ряда митохондриальных ферментов, участвующих в цикле Кребса, вызывая метаболическое «переключение» окислительного фосфорилирования к аэробному

гликолизу (эффект Варбурга) [12]. ЛПС существенно увеличивает синтез сукцината, промежуточного продукта в митохондриальном цикле Кребса. Сукцинат действует в качестве эндогенного сигнала опасности для стабилизации гипоксия-индуцибельного фактора 1 α (HIF-1 α), который, в свою очередь, регулирует экспрессию генов IL-1b и других HIF-1 α зависимых генов. HIF-1 α помогает клетке оптимизировать клеточную продукцию энергии и гомеостаз для выживания и функционирования в среде очага воспаления [13].

В конечном счете, TLR3 вызывает дисфункцию митохондрий, приводящую к апоптозу. Белки SAM и SARM, наиболее консервативные адаптеры TLR, вызывают внутренний апоптоз путем генерации активных форм кислорода (АФК) и деполяризации митохондриального мембранного потенциала ($\Delta\theta_m$) [14]. Сигналинг TLR2/4 регулирует митохондриальный биогенез через транскрипционные факторы NF- κ B, CREB (cAMP response element-binding protein), NRF2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), и факторов ответа интерферона (IRF-3, IRF-7). AMP-активированная серин/треонин киназа (AMPK) способствует митохондриальному биогенезу и препятствует воспалению, вмешиваясь в экспрессию NF- κ B-зависимого цитокина. Сиртуин 1 (SIRT1), регулятор митохондриального энергетического гомеостаза, является противовоспалительным, и ядерный рецептор-связывающий белок 1 (RIP140), который подавляет митохондриальный биогенез, коактивирует определенные гены цитокинов [15]. Неудивительно, что к настоящему моменту митохондрии рассматриваются как структуры, играющие важную роль во многих заболеваниях, связанных с TLR.

Двухцепочечная РНК (дцРНК) вируса, прежде всего, детектируется генами RIG-I, RLR и геном, ассоциированным с дифференцировкой меланомы (MDA-5). Геликаза RIG-1 участвует в распознавании относительно коротких дцРНК, 3'-ОН- и 5'-ОН-монофосфатов дцРНК; фрагментов РНК, образующихся в результате противовирусного действия активированной РНКазы L; регионов, обогащенных поли-U/UC (uridine-rich poly), генома вирусного гепатита С; одноцепочечных РНК (оцРНК), характеризующихся наличием трифосфатных группировок в их 5-конце. Продукт гена MDA-5 распознает относительно длинные дцРНК [16]. RIG-I, RLR, MDA-5 активируют ядерный фактор В (NF- κ B) и интерферон-регулирующий фактор 3 (IRF-3), в результате чего синтезируются интерферон I типа (IFN) и другие провоспалительные цитокины, которые способствуют адаптивному противовирусному иммунитету [17].

Митохондрии образуют митоксому для сигнализации RLR и вовлечения в патогенез многочисленных связанных с RLR воспалительных заболеваний. Ми-

токсома состоит из кодируемого ядерным геномом белка внешней митохондриальной мембраны, называемого митохондриальным противовирусным сигнальным белком (MAVS) или стимулятором промотора 1 IFN β (IPS1), CARD адаптера индукции IFN β (CARDIF) или вирус-индуцированного адаптера сигнализации (VISA) [18]. На митохондриальной мембране MAVS находится в непосредственной связи с митофузином 1. Дефицит экспрессии MAVS сопровождается низким противовирусным ответом. MAVS взаимодействует с RIG-I и приводит к индукции противовирусной и воспалительной реакции, опосредованной взаимодействием с TRAF (рецептор-ассоциированный фактор TNF). MAVS также координирует апоптотические и метаболические функции, связываясь с пероксисомами, эндоплазматическим ретикуломом (ER) и аутофагосомами [19]. Проапоптотическое действие адаптерной молекулы MAVS обусловлено изменением митохондриального мембранного потенциала и активизацией каспаз.

Сигналинг RLR зависит от состояния неповрежденной митохондрии и функционального удлинения митохондриальной сети. Клетки с рассредоточенным мембранным потенциалом ($\Delta\Psi_m$) в митохондриях являются дефицитными по опосредованной MAVS противовирусной сигнализации [19], и способствуют связыванию MAVS со стимулятором гена интерферона (STING), белком эндоплазматического ретикула, вовлеченного в пути RLR [20]. Слияние митохондрий контролируется митофузином (MFN1, MFN2) и продуктом гена оптической атрофии (OPA1), а деление контролируется динамин подобным белком 1 (Dcp1) и белком деления митохондрий 1 (FIS-1) [17]. Нокадаун MFN1 или OPA1 уменьшает вирус-индуцированную активацию транскрипционных факторов, NF- κ B и IRF-3, в то время как нокадаун Dcp1 или FIS-1 увеличивает сигналинг RLR [21]. Интересно, что MFN2 может также выступать в качестве ингибитора противовирусного сигналинга [17]. Недавно было обнаружено, что другой белок слияния/деления митохондрий, E3 убиквитин протеин лигаза 1 (MUL1) может непосредственно взаимодействовать с MAVS и модулировать ответ RLR [22]. Объединенные данные показывают, что нарушение деления или слияния, приводящее к фрагментации митохондрий, снижает сигналинг RLR.

Процесс удаления фрагментированных митохондрий при митофагии также регулирует сигналинг RLR. Гены ATG5 и ATG12, связанные с митофагией, подавляют сигналинг RLR [23]. Регулятор митофагии, SMAD-специфическая E3 убиквитин протеин лигаза 1 (SMURF1), участвует в ингибировании MAVS [24]. Дополнительные митохондриальные белки также участвуют в модулировании сигнальных путей

RLR, в том числе разобщающий белок 2 (UCP2), связанная с иммунитетом ГТФаза семейства M (IRGM), металлопротеиназа-2 матрикса (MMP-2), транслоказа внешней митохондриальной мембраны 70 (TOM70), Nod-подобный рецептор X1 (NLRX1), рецептор главной глобулярной области компонента комплемента (C1q gC1qR) [25].

Семейство цитозольных NLR (NLRP1, NLRP3 и NLRC4) выступают в качестве основных компонентов мультибелкового комплекса инфламмасом [26], которые образуются в ответ на ряд различных физических и химических импульсов. Это, в свою очередь, способствует активации каспазы-1, приводящей к созреванию и секреции IL-1 β , IL-18 и IL-33. На сегодняшний день известно о 22 рецепторах семейства NLRs у человека. NLRs-белки имеют C-концевую область, распознающую консервативные микробные паттерны или другие лиганды, нуклеотид-связывающий NACHT-домен, N-концевой эффекторный CARD (caspase-recruitment domain) или пириновый (PYD) домены, отвечающие за взаимодействие с адаптерными молекулами и обеспечивающие передачу сигнала.

NLRP3 — это наиболее изученный мультибелковый комплекс, необходимый для синтеза биологически активного IL-1 β в ответ на различные цитозольные «сигналы опасности». Механизм активации NLRP3-инфламмосомы охарактеризован не в полной мере. Доказательств прямого связывания лиганда с инфламмосомой до сих пор нет, что ставит под сомнение концепцию о том, что это рецептор [27]. Накопленные к настоящему времени данные позволяют предположить, что активация NLRP3 зависит от эффективной локализации NLRP3 в митохондрии [28, 29] и от механизма деубиквитинирования, инициированного сигналингом TLR и митохондриальными АФК [30]. Как и в случае сигналинга RLR, функции NLRP3, по-видимому, связаны с сетью жизнеобеспечения митохондрий, особенно при их активации. В состоянии покоя NLRP3 белок связан с ЭР, но при активации перемещается на митохондрии и ассоциированную с митохондриями мембрану ЭР [31]. Опосредованный ацетилованным α -тубулином динеин-зависимый транспорт митохондрией является ключевым для взаимодействия NLRP3 на ЭР с ASC (апоптоз-ассоциированный регуляторный белок, содержащий CARD-домен) на митохондриях [29]. Кроме того, белок RLR сигналинга MAVS служит связующим звеном для привлечения NLRP3 в митохондрии, способствуя выработке IL-1 β [28]. Активация инфламмосом NLRP3 ослабляется в макрофагах с истощенной мтДНК, в клетках, дефицитных по окислительному фосфорилированию, обработанных митохондриальными антиоксидантами, а также в макрофагах, где удален митохондриальный потенциал-зависимый анионный канал [31].

Предотвращение удаления митохондрий путем митофагии, благодаря нарушению аутофагии или через удаление генов митофагии, в частности гена PINK1 (PTEN-induced putative kinase 1) или гена E3 убиквитин лигазы (ген Паркин), приводит к увеличению активации инфламмасом NLRP3, продукции митохондриальных АФК, и повышению секреции IL-1b [26, 31]. NLRX1 (также известный как NOD5) является единственным представителем NLR семейства, который локализуется в митохондриальном матриксе, где взаимодействует с митохондриальным матриксным протеином UQCRC2 (субъединица 2 комплекса цитохром b-c1) комплекса III цепи переноса электронов, и с митохондриальным фактором элонгации Tu (TUFM), посредником вирус-индуцированной аутофагии, оба из которых могут регулировать MAVS [6, 32]. Протеин NLRX1 ингибирует RLR-ассоциированное внутриклеточное возбуждение механизмов продукции IFN-β, непосредственно взаимодействуя с NACHT доменом с адаптерным протеином MAVS.

Митохондриальная дисфункция связана с рядом заболеваний, ассоциированных с NLR, и существуют доказательства метаболического контроля сигналинга NLR [33]. Инфламмосомы играют фундаментальную роль в развитии аутовоспалительных заболеваний, таких как семейный холодовой аутовоспалительный синдром, синдром Макла-Уэльса, и дополнительную роль в развитии инфекционных и иммунных патологий и распознавании тканевого повреждения [27]. Однако остается необходимым определить, действительно ли эти процессы напрямую опосредованы митохондриями; действительно ли насыщенные ЖК непосредственно контролируют инфламмосомы NLRP3 с помощью TLR4, связывая таким образом сигналинг NLR с резистентностью к инсулину [33].

Механизмы участия митохондрий в воспалении

Митохондрии содержат широкий спектр молекул, которые после их освобождения из пространства двойной мембраны ведут себя как митохондриальные «образы опасности», ассоциированные с повреждением (Damage-associated molecular patterns, DAMPs, mtDAMPs), активирующие воспалительные реакции. Предположительно, активация клеток иммунной системы с помощью митохондриальных «образов опасности» вызывается:

- 1) митохондриальными белками, несущими на N-концах формилметионин, что типично для бактериальных белков;
- 2) митохондриальным кардиолипином;
- 3) АТФ;
- 4) митохондриальной ДНК (мтДНК);
- 5) активные формы кислорода (mROS, АФК) [34].

Митохондриальная ДНК, которая высвобождается из поврежденных митохондрий, способствует активации инфламмасом макрофагов [26]. Нарушение удаления поврежденных митохондрий приводит к получению большого количества мтДНК и увеличению активации инфламмасом [26, 30]. Возможно несколько вариантов действия мтДНК как активатора иммунного ответа. Азотистые основания мтДНК могут быть *in vivo* окислены. Окисленная мтДНК, попадающая в цитоплазму, непосредственно активирует NLRP3 инфламмосомы и связана с активацией апоптоза [35]. Для активации нейтрофилов могут требоваться дополнительные факторы. Митохондриальная ДНК находится в клетке в ассоциации с хеликазой TWINKLE и митохондриальным фактором транскрипции (TFAM). TFAM в комбинации с формилированными митохондриальными белками усиливает активирующее действие комплексов на моноциты человека. Мишенью для мтДНК могут выступать и другие клетки иммунной системы (моноциты, макрофаги). Недавно было обнаружено, что высокоочищенные препараты мтДНК оказались не способны вызывать активацию нейтрофилов человека, что может указывать на существование дополнительных факторов, обеспечивающих узнавание мтДНК как «образа опасности» [34].

Предположительно, АФК являются решающими митохондриальными «образами опасности», ассоциированными с повреждением, для активации инфламмосом. Метаболические изменения в поставке субстрата в митохондрии и возможные дальнейшие посттрансляционные модификации митохондриальных белков могут действовать как модуляторы продукции АФК. Митохондриальная ЭТЦ является основным генератором АФК, связанных с инфламмосомой. В митохондриях происходит одно- и даже двухэлектронное восстановление кислорода с образованием супероксида и H₂O₂ соответственно. Установлено, что супероксид-анион образуется в результате одноэлектронного восстановления кислорода в митохондриях в комплексах I, II, и III ЭТЦ [36]. Супероксид-анион (O₂⁻) матрикса может привести к повреждению мтДНК и белков, в том числе самих же комплексов ЭТЦ с высоким содержанием железа и серы. Кроме того, митохондриальными источниками супероксида могут быть моноаминоксидаза и цитохром-b5-редуктаза, глицерол-3-фосфатдегидрогеназа (GPDH) и цитохромы P450, аконитаза, пируватдегидрогеназа, α-кетоглутаратдегидрогеназа (ферменты матрикса) [37]. Убихинон-оксидоредуктаза способна высвобождать АФК в матрикс во время β-окисления жирных кислот. Вклад перечисленных выше факторов в генерацию митохондриальных АФК *in vivo* не является выясненным до конца, но может быть значительным [36].

В ряде исследований было обнаружено наличие запрограммированного механизма генерации АФК на внешней митохондриальной мембране. Супероксид может «контролировать» собственную продукцию благодаря активизации разобщающих белков (UCP), которые позволяют протонам перетекать обратно через внутреннюю мембрану и сокращать продукцию супероксида в ЭТЦ. Удаление гена разобщающего белка 2 (UCP2) увеличивает продукцию митохондриальных АФК, провоспалительную продукцию цитокинов, антибактериальную активность, что позволяет обратить внимание на возможную терапевтическую пользу таргетного действия на UCP2 для повышения иммунитета. TRAF6-убиквитинирование ECSIT (эволюционно консервативный интермедиат в Toll сигнальных путях) в митохондриях способствует сборке комплекса I ЭТЦ и повышает производство АФК. ECSIT-дефицитные или TRAF6-дефицитные макрофаги продуцируют меньше АФК при стимуляции TLR и обладают сниженной способностью уничтожать сальмонеллы [36]. Митохондриальные АФК по-разному регулируют врожденный иммунный ответ на ДНК-содержащие и РНК-содержащие вирусы [38]. Также они могут играть различную роль в остром и хроническом воспалении при субклинических дозах ЛПС, которые вызывают TLR-опосредованную генерацию АФК и позволяют легко индуцировать провоспалительные медиаторы [39].

Митохондрии являются ключевыми регуляторами сигналинга ионов Ca^{2+} , при этом ионы Ca^{2+} стимулируют митохондриальный биогенез. Повышение Ca^{2+} приводит к активации ряда АФК-образующих ферментов, включая стимуляцию образования АФК в дыхательной цепи митохондрий. Ca^{2+} -зависимое образование АФК в дыхательной цепи ответственно за высокую проницаемость внутренней митохондриальной мембраны. Открывая митохондриальную пору, АФК и Ca^{2+} вызывают набухание митохондрий, повреждение их наружной мембраны и выход из межмембранного пространства в цитоплазму белков межмембранного пространства: цитохрома C, прокаспазы-2,3,9, апоптоз-индуцирующего фактора (AIF). Флавопротеин AIF и эндонуклеаза G переходят в ядро, где активируют нуклеазы, разрушающие ДНК. Клетка фрагментируется с образованием апоптических телец [15].

Свободные радикалы и АФК играют фундаментальную роль в механизме развития многих заболеваний человека, в том числе: болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, воспалительные явления (как следствие избыточного образования супероксидного аниона), реперфузионное поражение тканей мозга и миокарда.

Митохондрии эндотелия выполняют важные регуляторные и сигнальные функции с участием АФК. При высоких концентрациях глюкозы (гипергликемия) и при одновременной стимуляции эндотелиальных клеток гистамином наблюдается повышение уровня ионов Ca^{2+} в митохондриях. Роль митохондриального кальция в повреждении ЭК при реперфузии, как и в целом, взаимосвязь кальция и АФК в клетках эндотелия представляют собой важную, но малоизученную проблему. Имеющиеся на данный момент данные позволяют предположить, что при реоксигинации возникают осцилляции цитозольного кальция, которые влияют на состояние митохондрий, усиливая генерацию АФК и экзоцитоз адгезионных молекул, вследствие чего усугубляется дисфункция эндотелия за счет инфильтрации лейкоцитов. АФК митохондриального происхождения играют важную роль в сокращении сосудов малого круга в условиях гипоксии. H_2O_2 может имитировать действие гипоксии в условиях нормоксии в эндотелиальных клетках легочной артерии [37].

Заключение

Подробное выяснение роли недавно обнаруженных рецепторов иммунного сигналинга (TLR, RLR, NLR), связанных с функциями митохондрий, и оценка того, как продукты деятельности митохондрий влияют на иммунные клетки, имеет первостепенное значение. «Контроль качества» целостности и функции митохондрий важен в патогенезе основных стадий иммунных заболеваний. В процессе воспаления клетке необходима эффективная работа митохондрий и обеспечение жесткого контроля митохондриальной динамики и биогенеза. При хронических заболеваниях, сопровождающихся митохондриальной дисфункцией и воспалением, важно понимать связь между воспалением, биогенезом митохондрий и обменом веществ. Агенты, которые усиливают митофагию, модулируют внутриклеточный сигналинг Ca^{2+} и улучшают слияние митохондрий и «контроль качества» митохондрий (путем удаления АФК и цитозольной мтДНК), могут инициировать положительный противовоспалительный эффект и имеют потенциал для ослабления течения широкого спектра воспалительных заболеваний. Некоторые из этих подходов, в том числе использование антиоксидантов (металлопорфирины) [40], специфической терапии, вызывающей митофагию (рапамицин), использование ингибиторов митохондриального деления (MDIVI), манипуляции с АФК (за счет белков UCP) и фармакологические манипуляции с митохондриальными сиртуинами могут иметь сходный эффект с применением противовоспалительных препаратов, например ингибиторов

интерлейкина 1β или инфламината [41]. Авторегуляция, направленная на предотвращение избыточной активации иммунных реакций и защиту здоровых тканей от иммуно-опосредованного повреждения при опухолевых заболеваниях, может осуществляться через галектин-3, который приводит к увеличению количества лимфоцитов со сниженным митохондриальным потенциалом в 2-5 раз [42]. До настоящего времени большинство данных литературы было ограничено исследованиями *in vitro*. Эти исследования должны быть перенесены на *in vivo* модели или на заболевания человека, чтобы полностью подтвердить роль митохондриальной дисфункции в развитии воспалительных патологий.

References

- Ivanova M.M., Borodachev E.N., Sazonova M.A. Human pathologies associated with mutations of mitochondrial genome. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 2012; (3): 115-22. (in Russian)
- Lebkova N.P., Klembovsky A.I. On evolutionary problems of mitochondrial pathology. *Patogenez.* 2008; 6 (4): 24-30. (in Russian)
- Chistiakov D.A., Sobenin I.A., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial DNA mutations in atherosclerotic complications in diabetes. *World J Cardiol.* 2012; 4(5): 148-56.
- Sukoyan G.V. Signalosome as therapeutic targets. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 2012; (4): 15-19. (in Russian)
- Katunina O.R. Functions of Toll-like receptors as an inborn immunity component and their participation in the pathogenesis of dermatoses of different etiologies. *Vestn. dermatol. venerol.* 2011; (2): 18-25. (in Russian)
- Allen I.C., Moore C.B., Schneider M., Lei Y., Davis B.K., Scull M.A. et al. NLRX1 protein attenuates inflammatory responses to infection by interfering with the RIG-I-MAVS and TRAF6-NF- κ B signaling pathways. *Immunity.* 2011; 34(6): 854-65.
- Schwarz V.Ya. Infection as an obesity pathogenesis factor. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 2014; (2): 94-100. (in Russian)
- Kzhyshkowska Yu.G., Gratchev A.N. Monocyte and macrophage markers for diagnostics of immunopathologies. *Pathogenez.* 2012; Vol. 10 (1): 14-19. (in Russian)
- Trepanowski J.F., Mey J., Varady K.A. Fetuin-A: a novel link between obesity and related complications. *Int J Obes (Lond).* 2014; 39(5): 734-41.
- Hu Y.M., Yeh C.L., Pai M.H., Lee W.Y., Yeh S.L. Glutamine administration modulates lung $\gamma\delta$ T lymphocyte expression in mice with polymicrobial sepsis. *Shock.* 2014; 41(2): 115-22.
- Perez-Barcelona J., Marse P., Zabalegui-Perez A., Corral E., Herran-Monge R., Gero-Escapa M. et al. A randomized trial of intravenous glutamine supplementation in trauma ICU patients. *Intensive Care Med.* 2014; 40(4): 539-47.
- Garedew A., Henderson S.O., Moncada S. Activated macrophages utilize glycolytic ATP to maintain mitochondrial membrane potential and prevent apoptotic cell death. *Cell Death Differ.* 2012. doi: 10.1038/cdd.2012.103.
- Malyshev I.Yu., Kruglov S.V., Lyamina S.V. Hypoxia, inflammation and phenotypic flexibility of macrophages: the central role of HIF-1 and NF κ B. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 2012; (3): 42-50. (in Russian)
- Sethurathinam S., Singh L.P., Panneerselvam P., Byrne B., Ding J.L. UXT plays dual opposing roles on SARM-induced apoptosis. *FEBS Lett.* 2013; 587(20): 3296-302.
- Piantadosi C.A., Suliman H.B. Redox regulation of mitochondrial biogenesis. *Free Radic Biol Med.* 2012; 53(11): 2043-53.
- Abaturov A.E., Volosovets A.P., Yulish E.I. Role of RIG-like receptors in recognition of pathogen-associated molecular patterns of infectious pathogenic agents and in inflammation development. Part 2. RLR ligands and intracellular signaling pathways associated with RLR. *Zdorov'e rebenka.* 2013; 7(50): 188-94. (in Russian)
- Koshiba T. [Mitochondria and antiviral immunity]. *Seikagaku.* 2013; 85(5): 336-44.
- West A.P., Khoury-Hanold W., Staron M., Tal M.C., Pineda C.M., Lang S.M. et al. Mitochondrial DNA stress primes the antiviral innate immune response. *Nature.* 2015; 520(7548): 553-57.
- Ichinohe T., Yamazaki T., Koshiba T., Yanagi Y. Mitochondrial protein mitofusin 2 is required for NLRP3 inflammasome activation after RNA virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110(44): 17963-68.
- Ishikawa H., Barber G.N. The STING pathway and regulation of innate immune signaling in response to DNA pathogens. *Cell Mol Life Sci.* 2011; 68(7): 1157-65.
- Castanier C., Zemirli N., Portier A., Garcin D., Bidire N., Vazquez A., Arnoult D. MAVS ubiquitination by the E3 ligase TRIM25 and degradation by the proteasome is involved in type I interferon production after activation of the antiviral RIG-I-like receptors. *BMC Biol.* 2012; 10: 44. doi: 10.1186/1741-7007-10-44.
- Ye J.S., Kim N., Lee K.J., Nam Y.R., Lee U., Joo C.H. Lysine 63-linked TANK-binding kinase 1 ubiquitination by mindbomb E3 ubiquitin protein ligase 2 is mediated by the mitochondrial antiviral signaling protein. *J Virol.* 2014; 88(21): 12765-76.
- Lei Y., Wen H., Yu Y., Taxman D.J., Zhang L., Widman D.G. et al. The mitochondrial proteins NLRX1 and TUFM form a complex that regulates type I interferon and autophagy. *Immunity.* 2012; 36(6): 933-46.
- Kathania M., Zeng M., Yadav V.N., Moghaddam SJ, Yang B, Venuprasad K. Ndfip1 regulates itch ligase activity and airway inflammation via Ubch7. *J Immunol.* 2015; 194(5): 2160-67.
- Jacobs J.L., Coyne C.B. Mechanisms of MAVS regulation at the mitochondrial membrane. *J Mol Biol.* 2013; 425(24): 5009-19.
- Jung S.S., Moon J.S., Xu J, Ifedigbo E, Ryter S.W., Choi A.M. et al. Carbon monoxide negatively regulates NLRP3 inflammasome activation in macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015; 308(10): 1058-67.
- Manukyan G.P. Autoinflammation and NLRP3 inflammasome. *Uspekhi sovremennoi biologii.* 2015; Vol. 135(1): 64-73. (in Russian)
- Allam R., Lawlor K.E., Yu E.C., Mildenhall A.L., Moujalled D.M. et al. Mitochondrial apoptosis is dispensable for NLRP3 inflammasome activation but non-apoptotic caspase-8 is required for inflammasome priming. *EMBO.* 2014; 15(9): 982-90.
- Misawa T., Saitoh T., Kozaki T., Park S, Takahama M, Akira S. Resveratrol inhibits the acetylated α -tubulin-mediated assembly of NLRP3-inflammasome. *Int Immunol.* 2015; 27(9): 425-34.

30. Park S., Juliana C., Hong S., Datta P., Hwang I., Fernandes-Alnemri T. et al. The mitochondrial antiviral protein MAVS associates with NLRP3 and regulates its inflammasome activity. *J Immunol.* 2013; 191(8): 4358-66.
31. Menu P., Mayor A., Zhou R., Tardivel A., Ichijo H., Mori K. et al. ER stress activates the NLRP3 inflammasome via an UPR-independent pathway. *Cell Death Dis.* 2012; 3: e261. doi: 10.1038/cddis.2011.132.
32. Lei Y., Wen H., Ting J.P. The NLR protein, NLRX1, and its partner, TUFM, reduce type I interferon, and enhance autophagy. *Autophagy.* 2013; 9(3): 432-33.
33. Finucane O.M., Lyons C.L., Murphy A.M., Reynolds C.M., Klinger R., Healy N.P. et al. Monounsaturated fatty acid-enriched high-fat diets impede adipose NLRP3 inflammasome-mediated IL-1 β secretion and insulin resistance despite obesity. *Diabetes.* 2015; 64(6): 2116-28.
34. Prikhodko A.S., Shabanov A.K., Zinovkina L.A., Popova E.N., Aznauryan M.A., Lanina N.O., et al. Pure mitochondrial DNA does not activate human neutrophils in vitro. *Biokhimiya.* 2015; 80(5): 746-53. (in Russian)
35. van der Burgh R., Nijhuis L., Pervolaraki K., Compeer E.B., Jongeneel L.H., van Gijn M. et al. Defects in mitochondrial clearance predispose human monocytes to interleukin-1 β hypersecretion. *J Biol Chem.* 2014; 289(8): 5000-12.
36. Bulua A.C., Simon A., Maddipati R., Pelletier M., Park H., Kim K.Y., et al. Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS). *J Exp Med.* 2011; 208(3): 519-33.
37. Nadeev A.D., Goncharov N.V. Reactive oxygen species in cells of cardiovascular system. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy.* 2014; (4): 80-94. (in Russian)
38. Gonzalez-Dosal R., Horan K.A., Paludan S.R. Mitochondria-derived reactive oxygen species negatively regulates immune innate signaling pathways triggered by a DNA virus, but not by an RNA virus. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 418(4): 806-10.
39. Deng H., Maitra U., Morris M., Li L. Molecular mechanism responsible for the priming of macrophage activation. *J Biol Chem.* 2013; 288(6): 3897-906.
40. Lyshko A.I., Dudchenko A.M. Catalytic antioxidants are potential therapeutic agents for correction of oxidative stress-mediated pathologies. *Pathogenez.* 2013; 11(2): 19-24
41. Temchenko A.V., Nikiforov N.G., Orekhova V.A., Melnichenko A.A., Karagodin V.H., Sobenin I.A. et al. Achievements in therapy of atherosclerosis. *Pathogenez.* 2013; 11(2): 11-18.
42. Vasil'eva O.A., Isaeva A.V., Ryazantseva N.V. Effect of galectin-3 in apoptosis activated in vitro CD4+ lymphocytes. *Vestnik nauki Sibiri.* 2015; (15): 347-51. (in Russian)

Сведения об авторах:

Желанкин Андрей Викторович, канд. биол. наук, науч. сотр. отдела сердечно-сосудистой патологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, e-mail: zhelankin.andrey@gmail.com

Карагодин Василий Петрович, доктор биол. наук, проф., e-mail: vpk@mail.ru

Орехов Александр Николаевич, доктор биол. наук, проф., зав. лаб. ангиопатологии НИИОПП РАН; директор НИИ атеросклероза, Инновационный центр Сколково, e-mail: a.h.orехob@gmail.ru