

## НЕ НАСТАЛО ЛИ ВРЕМЯ СЛОМА МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ПАРАДИГМЫ И УСТАНОВЛЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ НОМЕНКЛАТУРЫ?

### Обзор

© 2022 Д.Б. Зоров<sup>1,2\*</sup>, Л.Д. Зорова<sup>1,2</sup>, Н.В. Андрианова<sup>1</sup>, В.А. Бабенко<sup>1,2</sup>,  
С.Д. Зоров<sup>1,3</sup>, И.Б. Певзнер<sup>1,2</sup>, Г.Т. Сухих<sup>2</sup>, Д.Н. Силачев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,  
НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского,  
119991 Москва, Россия; электронная почта: zorov@belozersky.msu.ru

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр  
акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова, 117997 Москва, Россия;

<sup>3</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,  
факультет биоинженерии и биоинформатики, 119991 Москва, Россия

Поступила в редакцию 21.10.2022

После доработки 03.11.2022

Принята к публикации 03.11.2022

В этой работе мы решили инициировать дискуссию, касающуюся гетерогенности митохондрий, предположив, что настало время создать классификацию митохондрий наподобие той, которая существует для их прародителей –  $\alpha$ -протеобактерий – с предложением возможного выделения митохондриальных «штаммов», а может быть и видов. Мы продолжаем придерживаться линии, что митохондрии являются друзьями и врагами: с одной стороны, обеспечивая клетку и организм необходимыми энергетическими и сигнальными молекулами, а с другой – участвуя в уничтожении клетки и организма. Текущее понимание, что деятельность митохондрий не только не ограничивается энергетической функцией, но и что эти альтернативные функции являются уникальными и незаменимыми в клетке, позволило говорить о сильной подчиненности всего клеточного метаболизма характерным функциональным проявлениям митохондрий. Митохондрии способны производить не только АТФ, но и железосерные кластеры, стероидные гормоны, гем, активные формы кислорода и азота, принимать участие в термогенезе, регулировать клеточную гибель, пролиферацию и дифференцировку, участвовать в детоксикации и пр. Они являются обязательным атрибутом эукариотических клеток, и до сих пор не было обнаружено таких эукариотических клеток, ведущих непаразитическое или не симбиотическое существование, в которых бы отсутствовали митохондрии. Мы считаем, что структурно-функциональное внутриклеточное, межклеточное, межорганное и межвидовое разнообразие митохондрий достаточно велико, чтобы иметь основания для создания митохондриальной номенклатуры. Аргументы для этого приводятся в данном аналитическом обзоре.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** митохондрии, бактерии, структура, гетерогенность, митохондриальная ДНК, гетероплазмия, болезни, фенотип, таксономия.

DOI: 10.31857/S0320972522120077, EDN: NGMTGC

### ВВЕДЕНИЕ. МИТОХОНДРИИ КАК ОБЯЗАТЕЛЬНЫЙ АТТРИБУТ НОРМАЛЬНОЙ ЭУКАРИОТИЧЕСКОЙ КЛЕТКИ

В предыдущих выпусках «Феноптоза» мы акцентировали внимание читателей на необходимости понимания, что митохондрии яв-

ляются ключевым элементом в управлении жизни и гибели не только клетки-хозяина, но и всего организма [1–5]. Причем мы в очередной раз подчеркиваем, что энергетическая функция митохондрий является важной, но не основной из целого ряда известных митохондриальных функций [6]. Действительно, митохондрии присутствуют практически во всех эукариотических клетках. Поиск амитохондриальных эукариотов, а их набралась некоторая коллекция, привел к одному неопровержимому

Принятые сокращения: мтДНК – митохондриальная ДНК.

\* Адресат для корреспонденции.

выводу о крайней важности этой органеллы для функционирования нормальной клетки. В исключительных случаях, например, в эритроцитах млекопитающих как более продвинутых по сравнению с другими представителями животного царства [7], отсутствует как ядро, так и митохондрии, что приписывают исключительно утилитарной  $O_2$ -переносящей функции этих клеток и необходимости сильно деформироваться, проходя через узкие капилляры, чему мешает присутствие жесткого ядра. Кстати, у рыб и птиц в эритроцитах находят функционирующие ядро и митохондрии [8]. Еще отметим, что предшественники красных кровяных клеток млекопитающих все же имеют митохондрии [9], и эти клетки вместе со стадией энуклеации при созревании осуществляют программируемое устранение своих митохондрий [10]. При этом описано четыре типа программируемого уничтожения митохондриальной популяции в клетке: асимметричное деление предшественника с передачей всех митохондрий в одну из делящихся клеток, аутофагия (митофагия) внутри предшественника, выброс митохондрий из клетки в составе экзосом и опосредованный перенос митохондрий в контактирующий с предшественником макрофаг через нанотрубочки [11–14]. Все остальные случаи существования эукариотов без митохондрий описаны либо у клеток, ведущих очевидный паразитический образ жизни, либо у облигатных симбионтов (грань между которыми очень трудно определить) с авторским консенсусом, что утрата митохондрий была вторичной, ибо эволюционные предшественники этих клеток все же имели митохондрии [15, 16]. В этом плане постоянно шел спор, какие внутриклеточные структуры считать митохондриями, и какие биохимические функции надлежит приписать исключительно митохондриям. Поначалу почти у всех присутствовало согласие считать комплекс, отвечающий за образование железосерных кластеров, как единственно верный признак наличия митохондрий, но после открытия паразитических особей среди флагеллат *Monocercomonoides* sp. [16], у которых не было обнаружено признаков наличия митохондрий вместе с обнаружением цитоплазматической системы, отвечающей за синтез железосерных кластеров, очевидно приобретенной в ходе эволюции за счет латерального переноса соответствующих генов от бактерий, этот признак не был отнесен к чисто митохондриальным. Споры по этой тематике все продолжаются, так как есть вопросы и к методической стороне исследований, на основании которой было сделано утверждение об отсут-

ствии в той или иной клетке митохондриальных признаков, например, обнаружение якобы отсутствия митохондриальной ДНК в клетке динофлагеллат [17] потом было оспорено [18]. Появилась теория митохондриальной редуцированной эволюции, в которой присутствуют несколько очевидных стадий — от классической аэробной схемы через анаэробную, затем гидрогенисомальную, затем митосомальную стадии с, возможно, окончательной утратой тех митохондриальных функций, которые мы называем классическими [19]. В этом обзоре не ставится цель полностью разобрать этот вопрос, ибо широкий спектр приспособленческих к внешним условиям реакций, и, в частности, митохондриальных функций, особенно проявляющийся при паразитических условиях, с нашей точки зрения, в очередной раз подчеркивает неоспоримую важность любой из митохондриальных функций, которые в клетке не исчезают, а либо реализуются в самой митохондрии, либо делегируются другим отделам клетки.

### МНОЖЕСТВЕННОСТЬ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ

Рассматривая многоликое функционирование митохондрий, оценка того, насколько важна та или иная функция из альтернативных энергетическим функциям митохондрий, невозможна, ибо все они уникальны. Например, синтез железосерных кластеров, без которых невозможно существование любой живой системы [20], происходит именно в митохондриях, равно как и синтез гема, являющегося необходимым и насущным элементом целого ряда редокс-зависимых и независимых белков, или синтез стероидов, без которых невозможна регуляция широкого спектра физиологических функций [6, 21]. Несомненна исключительная роль митохондрий в регуляции пролиферации, дифференцировки и гибели клетки, что ставит митохондрию в центр регуляции жизнедеятельности клетки. Тогда и становится ясным обязательное присутствие митохондрий даже в такой эукариотической клетке, в которой энергопродуцирующая функция митохондрий (через окислительное фосфорилирование или за счет редуцированной цепи переноса электронов, что наблюдается у анаэробных высших организмов [22]) вносит малый вклад в общую энергопродукцию клетки с существенным преобладанием гликолитического пути синтеза АТФ, что имеет место, например, в раковой клетке [23].

Анализируя относительную самостоятельность функционирования митохондрий, которую даже издревле дают как пример эндосимбиотического сосуществования с клеткой [24, 25] с последующим развитием этой концепции [26–29], мы в то же время отмечали ее «эгоистичное» поведение [2, 3, 30], из которого напрашивалось проведение параллели с ее эволюционными предшественниками, бактериями. Надо отметить, что наша точка зрения на внутриклеточный эгоизм митохондрии, граничащий с паразитизмом, не является уникальной, и, в частности, можно привести цитату из обзора Roger et al. [31], касающуюся взаимоотношения митохондрии и клетки: «...симбионт мог начать использовать ресурсы метаболитов хозяина как умеренный паразит, или хозяин и симбионт могли быть синтрофными партнерами, но затем, как только хозяин получил доступ к запасам АТФ симбионта, ассоциация, возможно, перешла к порабощению».

### БАКТЕРИИ КАК ПРЕДШЕСТВЕННИКИ МИТОХОНДРИЙ

Прокариотическое происхождение митохондрий находит множество подтверждений. До сих пор митохондрии сохраняют многие структурные свойства прокариотической клетки, в частности, за счет наличия сопрягающей мембраны со встроенными генераторами протон-движущей силы, общей структуры АТФ-синтазной машины, кардиолипинов, циклической структуры ДНК и пр. В то же время бактериальная клетка сама производит все, что ей надо для жизнедеятельности, что отличает ее от митохондрии, зависимой от ядерной экспрессии большого ряда необходимых белков, гены которых были делегированы в ядерный геном. Однако существует и иная точка зрения, что как такового переноса генов не было, а было совместное редактирование двух бактериальных геномов с большим пулом общих генов. Кроме того, сотни вновь появившихся в «пришельце» генов явно возникли уже в ходе эволюции [31]. Именно это, как мы уже указывали, позволило рассматривать взаимоотношения митохондрий с оставшейся частью клетки как симбиотические. Мы еще раз подчеркиваем, что иногда взаимоотношения митохондрий и клетки рассматриваются как крайне «эгоистические», если не паразитические [2, 3, 32], учитывая несоответствие «интересов» митохондрий и клетки в условиях кризиса, наподобие того, который наблюдается в условиях гипоксии, когда ми-

тохондрия, неспособная к окислительному синтезу АТФ, начинает использовать клеточный АТФ для поддержания своего мембранного потенциала [30, 32], и это поведение внешне кажется противоречащим «интересам» клетки, находящейся в относительном энергетическом кризисе.

Существует точка зрения, что митохондрии возникли при повышении атмосферного содержания кислорода на Земле и были призваны бороться с кислородной опасностью в силу того, что кислород и его производные обладают достаточно сильной и зачастую нежелательной окислительной способностью, от которой живой системе необходима была защита [33]. Хотя надо признать, что существует и альтернативная точка зрения, основанная не на геологических данных, утверждающих, что во время внедрения в клетку кислородная опасность была не так велика из-за низкого содержания атмосферного кислорода, и внедрявшаяся органелла могла быть факультативным анаэробом, способным жить как с кислородом, так и без него. В этом плане по мере постепенного повышения содержания окружающего кислорода органелла адаптировала свой метаболизм с перестройкой на аэробную энергопродукцию [34].

Как мы уже отметили, напрямую делать сравнение митохондриального функционирования с таковым у большого ряда бактерий неправомерно, так как в основном бактерии являются самодостаточными организмами, в то время как митохондрии, как мы уже говорили, делегировали клеточному ядру организацию и саму экспрессию генов, кодирующих большинство своих белков. Но, основываясь на данных по строению геномов, мы можем провести некую параллель между митохондриями и паразитическими бактериями [35, 36]. В целом, человек и животные населены широким спектром малоразмерных бактерий с сильно редуцированным геномом, например из филы *Saccharibacteria*, приспособившихся к паразитированию на разных типах млекопитающих [37]. Надо отметить, что и паразитические бактерии, и митохондрии трудно или почти невозможно культивировать [38, 39], что также дает право их сравнивать. Тут надо сделать отступление и заметить, что вообще есть мнение, что поддается культивации всего лишь 1% всех известных бактерий [38], а для паразитических особей (некоторых из которых все же удалось культивировать [39]) эта проблема особенно остра, ибо она требует тонкого подбора сред, идентичных содержанию клетки-хозяина, от которой бактерии зависят.

Казалось бы, культивация митохондрий достаточно бессмысленная вещь, однако в далеком прошлом попытка культивации их была осуществлена, и, по утверждению авторов, она была достаточно успешной [40, 41]. В настоящее время, когда есть предпосылки для трансплантации митохондрий для лечения ряда патологий [42], идея культивации митохондрий уже не будет такой наивной, хотя и потребует очень непростых подходов, основанных на знаниях взаимоотношения клеточного ядра и митохондрий. Но, возвращаясь к аналогии митохондрий и паразитических бактерий, надо отметить, что в большинстве своем бактерии, если они и паразитируют, являются эпибионтами, т.е. существуют на поверхности клетки, в отличие от митохондрий, которые, находясь внутри клетки, пользуются этим и, в частности, синтезируют в ограниченный клеточный объем АТФ, забуферивая значения своего мембранного потенциала [43, 44].

Однако есть большие группы внутриклеточных бактерий. Например, существует большой кластер работ по сравнению митохондрий и риккетсий, входящих в подразделение протеобактерий. Риккетсии – это в большинстве своем облигатные эндосимбионты порядка Rickettsiales, часть которых населяют членистоногих, хотя *Rickettsia prowazekii* является паразитом, возбудителем эпидемического сыпного тифа, крайне патогенного для человека. Природа облигатного внутриклеточного симбиоза риккетсий остается непонятной. Молекулярно-биологические данные указывают на то, что Rickettsiales, скорее всего, являются прародителем митохондрий либо и митохондрии и Rickettsiales произошли от общего прародителя [45–51], при этом наблюдается поразительное сходство между этими риккетсиями и митохондриями, выражающееся прежде всего в высоком сходстве в функциональных профилях генов риккетсии и митохондрий [45]. У *Rickettsia prowazekii* даже был обнаружен характерный для всех митохондрий ADP/АТФ-антипортер [52], который отсутствует у бактерий, ведущих непаразитический образ жизни, ибо его присутствие немедленно привело бы к истощению адениновых нуклеотидов. У риккетсий антипортер обеспечивает однонаправленный транспорт АТФ из организма-хозяина в клетку паразита в обмен на ADP, хотя структурная гомология этого антипортера с таковым у митохондрий отсутствует. Но при этом, хотя для риккетсий таксономия сохранилась, для родственных им митохондрий классификации и систематики не существует.

### АНАЛИЗ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ. ВОЗМОЖНОСТЬ СУЩЕСТВОВАНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ

Трехмерная организация митохондрий в одиночной клетке может быть представлена смесью продолговатых, часто разветвленных митохондриальных тяжей и округлых структур с разным соотношением этих состояний, и все это в целом именуется хондриомом. Указанное соотношение продолговатых и округлых митохондриальных структур не постоянное и зависит от окружения, в которое попадает клетка. В частности, в результате налагаемого извне или возникшего внутри клетки окислительного стресса (т.е. когда суммарный редокс-потенциал основных компонентов, определяющий редокс-статус клетки, таких как глутатион, NAD(P)H и SH-группы белков, снижен, т.е. эти компоненты в своем большинстве окислены) происходит расщепление продолговатых митохондриальных структур на мелкие фрагменты. И, наоборот, в комфортных условиях (когда редокс-статус клетки восстанавливается) происходит объединение митохондрий в протяженные структуры. Все эти превращения свидетельствуют о высокой лабильности хондриома, направленной на адаптацию митохондрий к условиям внешней среды, ставящей конечной целью сохранить популяцию митохондрий и обеспечить ее эффективное функционирование в разных условиях. Действительно, фрагментация митохондрий при окислительном стрессе [53–56] выглядит логически обоснованной, увеличивая шанс сохранения хотя бы малой части популяции митохондрий в условиях окислительной опасности и возможного уничтожения части популяции [57, 58]. Ранее было обозначено доказанное преимущество протяженных митохондриальных структур, заключающееся в возможности равного обеспечения энергией всего клеточного объема [59–63]. В соответствии с этой концепцией энергия в разные отделы клетки доставляется в виде мембранного потенциала, который по мере необходимости трансформируется в энергию АТФ, генерируемую равномерно распределенным по всем митохондриям АТФ-синтазным комплексом. Мы с полным правом можем рассуждать о сложной и многообразной трехмерной организации митохондриального хондриома в клетке, пронизывающего все клеточные компартменты, иногда включающие и ядро [59–64], со своими законами по коммуникации, функциям и жизненному циклу [32].

Хотя митохондрии были открыты существенно позднее, чем были обнаружены и охарактеризованы бактерии, митохондриальная наука развивается очень активно, с полным пониманием многофункциональности этой клеточной органеллы и вызывает необходимость сравнения деятельности митохондрий в клетке и бактерий, находящихся в своей среде обитания. Проведя такое сравнения компонентов клетки с целыми многоклеточными организмами, обладающими своей микробиотой, мы позволили себе отнести митохондриальную популяцию клетки к своеобразной организации, именуемой *митобиотой*, которая, как и *микробиота*, в значительной мере определяет функционирование клетки или организма-хозяина [3].

Микробиология является более древней наукой, чем митохондриология, и на ее заре она в основе рассматривала функционирование единого начала — одного микроба, который может быть вреден для организма человека и животных. Только позже пришло понимание, что микробов существует великое множество, и это целый мир со своими законами борьбы и единства.

Сегодня, пока не произошло основанное на структурно-функциональных особенностях разделение митохондрий на разные типы, их разделение на основе полиморфизма митохондриальной ДНК (митотипы) было сделано, и нами будет кратко обсуждено далее в соответствующем разделе. Однако на основании одного лишь параметра, а именно разницы в структуре митохондриальной ДНК (мтДНК), классификация будет ущербной, учитывая громадную гетерогенность других характеристик митохондрий. Гетерогенность морфологии митохондриальных структур поразительна [65–70], даже исключая изменение их конформации при изменении энергетического статуса [71–75]. То же самое можно сказать и про разнообразие митохондриального функционирования, даже в пределах одного органа [76], а разнообразие структур и функций митохондрий в разных органах просто огромное. Митохондрии кардиомиоцитов отличаются от митохондрий фибробластов или эпителиоцитов, да и в разных структурах мозга митохондриальная морфология существенно различна. Более того, в пределах одной клетки можно наблюдать существенную гетерогенность популяции, которая пока на данный момент описывается на основе гетерогенности функциональных свойств, оцениваемых по значениям трансмембранного потенциала [43, 44, 66].

Морфологические различия присутству-

ющих у данного биологического вида митохондрий также очень масштабны, что, по-видимому, отражает адаптацию данного типа клетки к окружающему миру [67]. Понятно, что эти адаптивные приспособления митохондрий не определяются адаптацией их энергопродуцирующих свойств, а отражают в значительной мере обеспечение митохондриями альтернативных функций. В качестве примера приведем функционирование митохондрий взрослой особи кольчатого червя, аскариды, или клеток солидной опухоли, находящихся в условиях гипоксии, не позволяющей осуществить полноценную активность митохондрий в энергетическом плане [23, 77]. При этом особи сохраняют митохондриальные структуры, очевидно, из-за обязательности выполнения ими таких функций, как участие в программируемой гибели клетки, синтез железосерных кластеров и других синтетических процессов.

Одним из побуждающих мотивов к рассуждению о том, что митохондрии все различны даже в пределах одной клетки, являются данные о трансклеточном переносе митохондрий [78–83]. В последнее время эта тематика стала очень модной после открытия переноса митохондрий из стволовых и прогенитарных клеток в дифференцированные клетки, сопровождающегося перестройками в клетках реципиентов, причем в разных направлениях — от смертельных до репаративных и выживающих [84]. Однако данные свидетельствовали не о массовом переносе митохондрий от клеток-доноров в клетки-реципиенты, а о переносе достаточно небольшого числа митохондрий [85]. Вывод о том, что перенос очень небольшого числа митохондрий вызывает серьезные клеточные перестройки, вынуждает признать, что перенесенные в другие клетки одиночные митохондрии в некотором аспекте являются особенными или «специальными», и чисто логически неспособными изменить энергетический статус клетки за счет своего непосредственного участия, на чем настаивало большое число исследователей [86, 87]. Этот факт, кроме явного предположения о неэнергетической роли перенесенных митохондрий, опять же предполагал, что перенесенная популяция митохондрий по своим функциям явно отлична от хозяйских митохондрий. Кроме того, что стало понятным, что такой межклеточный перенос может происходить по разным механизмам, была искусственно осуществлена приводящая к положительным эффектам массовая трансплантация митохондрий в пораженный орган, приводящая к положительным эффектам, и на основе этих данных родилась

концепция нового типа терапии, а именно терапия при помощи трансплантации субклеточных структур, в частности митохондрий [88].

Вариабельность митохондриальных функций определяет их специфическую роль в ткани, например, производство тепла в буром жире, производство стероидных гормонов в стероидогенных тканях, исключительное производство АТФ для обеспечения подвижности сперматозоида и т.п. Видимо, и в пределах одиночной клетки функции митохондрий различны, определяя необходимость деления митохондриальной популяции, в частности, в скелетной мускулатуре, на субсарколеммальные, интерфибриллярные и окооядерные митохондрии, которые отличаются по структуре и функциональности [89]. Кроме внутренне предопределенной вариабельности митохондрий, в последнее время все больше появляется подтверждений об усилении гетерогенности митохондрий в клетке при патологических состояниях [90], причем оценка вариабельности в основном происходит по измеренным функциональным параметрам [66], хотя и производятся попытки оценить структурные изменения в мтДНК, вызванные, в частности, не клиническими проблемами, а экспериментально созданным окислительным вызовом [91].

### ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК

Попытки рассмотрения вариабельности митохондриальной биохимии в основном сводятся к изучению вариабельности митохондриальной ДНК, взяв в качестве эталона мтДНК дикого типа, хотя ее однотипность еще предстоит доказать, учитывая возможные модификации в известных митохондриальных генах. Была доказана не только высокая вариабельность мтДНК у разных биологических видов (наличие разных митотипов, которые будут обсуждаться ниже), в частности, у млекопитающих, но и отмечена внутривидовая вариабельность, разобранная на примерах митохондриальных геномов *Homo sapiens*, *Bos taurus*, *Sus scrofa* и *Canis familiaris* [92]. При этом пока исключается рассмотрение структуры некодирующего участка мтДНК, идентичность или вариабельность которого еще надлежит разобрать.

Достаточно широко признано, что увеличение вариабельности мтДНК является причиной внутриклеточной гетерогенности митохондрий, т.е. сопряженной с разделением их на субпопуляции [93] с конечным результатом или лучше сказать ассоциацией возникнове-

ния патологического фенотипа [94], который наступает при превышении определенных значений соотношения «патологических» форм мтДНК к дикому типу [95].

Вариабельность мтДНК включает в себя как точечные изменения структуры, так и серьезные изменения генома, выражающиеся в отсутствии достаточно длинного участка генома (делеции) или приобретении дополнительных участков, которые чаще всего реализуются в копировании отдельных участков генома (дупликации).

Хотя общепринятым и превалирующим является утверждение, что делеции, дупликации и точечные мутации в молекуле мтДНК являются *причинами* митохондриальных болезней [96–102], нам кажется, что это утверждение несколько сильное, ибо если и можно в какой-то мере согласиться с этим в случаях мутаций, то когда речь заходит о связи делеций мтДНК и митохондриальных патологий, – тут налицо лишь ассоциативная связь, т.е. присутствие разных делетированных форм мтДНК сопровождает то или иное заболевание. Давайте проведем аналогичную параллель с таким бактериальным заражением, которое определяет развитие и сопровождает течение той или иной болезни. Например, присутствие непатогенных форм *E. coli* в кишечнике человека является нормальным, а вот появление патогенных форм той же бактерии (или, например, бактериальных персистеров), именуемых штаммами и отличающихся от непатогенной формы не больше, чем существуют различия между разными структурами мтДНК, приводит к фенотипическим проявлениям патологического состояния.

Наше предложение сводится к тому, что, в принципе, мы должны принять наличие «штаммов», а может быть, и видов митохондрий, в частности, учитывая зависимость степени отклонения мтДНК, находящейся в той или иной митохондрии, от так называемой «стандартной» структуры. Мешает такому рассмотрению обыденное представление, что в нормальной клетке присутствует однотипная копия мтДНК, и, если происходят изменения в структуре этой молекулы, они, в принципе, патогенны, хотя и выражение этой патогенности происходит на стадии, когда соотношение «патогенной» формы к «дикотипной» (высокая степень гетероплазмии) превышает определенный порог, вызывая фенотипические проявления патологии. Эти воззрения, в принципе, не совсем верны, ибо гетероплазмия имеет место и в норме [103], и принятие постоянного сосуществования наряду

с признанной «стандартной» копией мтДНК другой, измененной копии является основой для рассмотрения *независимого* существования таких копий. В этом плане наши воззрения не являются новыми, ибо признано существование типов мтДНК (митотипов или гаплотипов), отражающих высокую степень полиморфизма мтДНК, которая в некоторой мере систематизирована с выделением у человека до 5000 митотипов по всему земному шару [104]. Было построено филогенетическое дерево митохондрий человека, в котором существуют гаплотипы и гаплогруппы, которые, условно говоря, можно было представить как листья и точки ветвления дерева на основе сходства митогеномов. Это типирование мтДНК ставило целью раскрыть происхождение той или иной популяции и ее генетическую структуру, в конечном итоге позволяющую классифицировать около 40 гаплогрупп мтДНК, распределенных у людей разных наций и населяющих разные географические области [105, 106].

Для предположения независимого существования митотипов несущественным является соотношение разных копий мтДНК в клетке, ибо оно существенно лишь для фенотипа, возникающего при доминировании «нестандартной» копии. Мы не будем углубляться в механизмы изменения этого соотношения, выражающиеся в непонятном по механизму принципе сегрегации митохондрий или узкого бутылочного горлышка, но можем предположить участие также непонятного по механизму асимметрического распределения биологических структур. Такая асимметрия была описана как при делении бактериальной клетки [107], так и для распределения митохондрий между материнской дрожжевой клеткой и дочерней почкой [108], и для распределения митохондрий при делении стволовой клетки, и анализ асимметрического деления был проведен нами ранее [109]. Это позволяет предположить асимметрическое распределения копий мтДНК при репликации митохондрий и клеток, хотя это не выходит из разряда спекуляций.

Основной вопрос: а нужна ли такая систематика митохондрий? Мы снова апеллируем к бактериальной систематике, которая была создана и в какой-то мере подвергается критике, что характерно для всех систематиков и эволюционных биологов. Что дала такая систематика для бактерий, да и не только для них? Прежде всего, это позволило сделать некоторые выводы о ходе эволюции того или иного биологического объекта. Такая систематика (хотя пока непонятно, на чем она должна быть основана для митохондрий, и мы не даем предложений,

кроме пожелания инициации дискуссии на эту тему) поможет решить вопрос о прародителе или прародителях (при подтверждении слишком сильной дивергенции митохондрий их может быть много). Вопрос второй — насколько симбиотичным нужно считать наличие в наших клетках митохондрий? Кто они: активные и очень нужные элементы (это вроде бы доказано, хотя элементы проявления митохондриального «эгоизма» очевидны) и/или находящиеся в общей даже нормальной популяции «спящие» враги, которые могут «проснуться» и запустить уничтожение системы? Именно поэтому эту работу мы публикуем в выпуске «Феноптоза», а аргументация, что митохондрии являются активными участниками феноптической гибели организма, нами давалась ранее [1].

Нет сомнений, что достаточно легко можно согласиться с организацией митохондриальной номенклатуры у разных биологических видов. Гораздо сложнее будет применить ее на организменном, органном и внутриклеточном уровнях. Пока мы не используем для митохондрий устоявшиеся для бактерий термины: типы, виды, штаммы, таксономия, но если согласие с традиционными биологическими систематиками в каком-то виде будет найдено, то мы сможем прийти к более сильным утверждениям и избирательным действиям по работе с каждым членом митохондриальной популяции, которые проявляют нежелательные для организма действия. Пока же без определения митохондриальной номенклатуры мы прячем свое нежелание и неумение ее провести за терминами «митохондриальное разнообразие», «гетерогенность популяции» и т.д., что не сильно будет способствовать развитию митохондриальной медицины.

Очевидно, что при общем согласии, на которое не очень приходится рассчитывать, потребуется значительное время, которое должно быть прежде всего потрачено на изучение сравнительной биологии митохондрий и близких к ним по деятельности биологических видов, например риккетсий. Но из-за отсутствия предлагаемых решений и ограничения объема публикации все эти аспекты мы рассмотрели достаточно тезисно без углубления в специфические элементы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как мы уже отмечали, наша работа носит характер мнения по открытию возможной дискуссии о необходимости рассмотрения

митохондриального разнообразия как отражения существования разных митохондриальных «штаммов», а может быть и видов. К этому побуждают многочисленные данные о бактериальном происхождении митохондрий, их межвидовом, внутривидовом и даже внутриклеточном разнообразии и разнообразии их генома, что позволяет сделать предположение достаточно независимого существования разных типов мтДНК, как одного из источников этого разнообразия. Вкупе анализ этих данных и сравнение структуры и функции митохондрий с таковыми у бактерий, таксономия которых крайне обширна, позволяет инициировать рассмотрение номенклатуры митохондрий.

**Вклад авторов.** Д.Б. Зоров, Г.Т. Сухих, Д.Н. Силачев – концепция; Д.Б. Зоров, Н.В. Андрианова, В.А. Бабенко, Л.Д. Зорова, С.Д. Зоров, И.Б. Певзнер, Д.Н. Силачев – обсуждение; редактирование концепции; написание текста; Д.Б. Зоров, Д.Н. Силачев – редактирование текста статьи.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-14-00173-П).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zorov, D. B., Plotnikov, E. Y., Jankauskas, S. S., Isaev, N. K., Silachev, D. N., Zorova, L. D., Pevzner, I. B., Pulkova, N. V., Zorov, S. D., and Morosanov, M. A. (2012) The phenoptosis problem: what is causing the death of an organism? Lessons from acute kidney injury, *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 742-753, doi: 10.1134/S0006297912070073.
- Zorov, D. B., Isaev, N. K., Plotnikov, E. Y., Silachev, D. N., Zorova, L. D., Pevzner, I. B., Morosanov, M. A., Jankauskas, S. S., Zorov, S. D., and Babenko, V. A. (2013) Perspectives of mitochondrial medicine, *Biochemistry (Moscow)*, **78**, 979-990, doi: 10.1134/S0006297913090034.
- Zorov, D. B., Plotnikov, E. Y., Silachev, D. N., Zorova, L. D., Pevzner, I. B., Zorov, S. D., Babenko, V. A., Jankauskas, S. S., Popkov, V. A., and Savina, P. S. (2014) Microbiota and mitobiota. Putting an equal sign between mitochondria and bacteria, *Biochemistry (Moscow)*, **79**, 1017-1031, doi: 10.1134/S0006297914100046.
- Popkov, V. A., Silachev, D. N., Jankauskas, S. S., Zorova, L. D., Pevzner, I. B., Babenko, V. A., Plotnikov, E. Y., and Zorov, D. B. (2016) Molecular and cellular interactions between mother and fetus. Pregnancy as a rejuvenating factor, *Biochemistry (Moscow)*, **81**, 1480-1487, doi: 10.1134/S0006297916120099.
- Popkov, V. A., Plotnikov, E. Y., Silachev, D. N., Zorova, L. D., Pevzner, I. B., Jankauskas, S. S., Zorov, S. D., Andrianova, N. V., Babenko, V. A., and Zorov, D. B. (2017) Bacterial therapy and mitochondrial therapy, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 1549-1556, doi: 10.1134/S0006297917120148.
- Zorov, D. B., Krasnikov, B. F., Kuzminova, A. E., Vysokikh MYu and Zorova, L. D. (1997) Mitochondria revisited. Alternative functions of mitochondria, *Biosci. Rep.*, **17**, 507-520, doi: 10.1023/A:1027304122259.
- Snyder, G. K., and Sheafor, B. A. (1999) Red blood cells: centerpiece in the evolution of the vertebrate circulatory system, *Am. Zool.*, **39**, 189-198, doi: 10.1093/icb/39.2.189.
- Gaetgens, P., Schmidt, F., and Will, G. (1981) Comparative rheology of nucleated and non-nucleated red blood cells. I. Microrheology of avian erythrocytes during capillary flow, *Pflugers Arch.*, **390**, 278-282, doi: 10.1007/BF00658276.
- Dzierzak, E., and Philipsen, S. (2013) Erythropoiesis: development and differentiation, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **3**, a011601, doi: 10.1101/cshperspect.a011601.
- Dubiel, W., and Rapoport, S. M. (1989) ATP-dependent proteolysis of mitochondria of reticulocytes, *Rev. Biol. Cell.*, **21**, 505-521.
- Klionsky, D. J., and Emr, S. D. (2000) Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation, *Science*, **290**, 1717-1721, doi: 10.1126/science.290.5497.1717.
- Johnstone, R. M., Mathew, A., Mason, A. B., and Teng, K. (1991) Exosome formation during maturation of mammalian and avian reticulocytes: evidence that exosome release is a major route for externalization of obsolete membrane proteins, *J. Cell Physiol.*, **147**, 27-36, doi: 10.1002/jcp.1041470105.
- Yang, C., Endoh, M., Tan, D. Q., Nakamura-Ishizu, A., Takihara, Y., Matsumura, T., and Suda, T. (2021) Mitochondria transfer from early stages of erythroblasts to their macrophage niche via tunnelling nanotube, *Br. J. Haematol.*, **193**, 1260-1274, doi: 10.1111/bjh.17531.
- Géminard, C., de Gassart, A., and Vidal, M. (2002) Reticulocyte maturation: mitoptosis and exosome release, *Biocell*, **26**, 205-215.
- Tovar, J., León-Avila, G., Sánchez, L. B., Sutak, R., Tachezy, J., van der Giezen, M., Hernández, M., Müller, M., and Lucocq, J. M. (2003) Mitochondrial remnant organelles of *Giardia* function in iron-sulphur protein maturation, *Nature*, **426**, 172-176, doi: 10.1038/nature01945.



16. Karnkowska, A., Vacek, V., Zubáčová, Z., Treitli, S. C., Petrželková, R., Eme, L., Novák, L., Žárský, V., Barlow, L. D., Herman, E. K., Soukal, P., Hroudová, M., Doležal, P., Stairs, C. W., Roger, A. J., Eliáš, M., Dacks, J. B., Vlček, Č., and Hampl, V. (2016) A eukaryote without a mitochondrial organelle, *Curr Biol*, **26**, 1274-1284, doi: 10.1016/j.cub.2016.03.053.
17. John, U., Lu, Y., Wohlrab, S., Growth, M., Janouškovec, J., Kohli, G. S., Mark, F. C., Bickmeyer, U., Farhat, S., Felder, M., Frickenhaus, S., Guillou, L., Keeling, P. J., Moustafa, A., Porcel, B. M., Valentin, K., and Glöckner, G. (2019) An aerobic eukaryotic parasite with functional mitochondria that likely lacks a mitochondrial genome, *Sci. Adv.*, **5**, eaav1110, doi: 10.1126/sciadv.aav1110.
18. Kayal, E., and Smith, D. R. (2021) Is the dinoflagellate *Amoebophrya* really missing an mtDNA? *Mol. Biol. Evol.*, **38**, 2493-2496, doi: 10.1093/molbev/msab041.
19. Burki, F. (2016) Mitochondrial evolution: going, going, gone, *Curr. Biol.*, **26**, R410-R412, doi: 10.1016/j.cub.2016.04.032.
20. Rouault, T. A. (2012) Biogenesis of iron-sulfur clusters in mammalian cells: new insights and relevance to human disease, *Dis. Model Mech.*, **5**, 155-164, doi: 10.1242/dmm.009019.
21. Dempsey, M. E. (1974) Regulation of steroid biosynthesis, *Annu. Rev. Biochem.*, **43**, 967-990, doi: 10.1146/annurev.bi.43.070174.004535.
22. Salinas, G., Langelaan, D. N., and Shepherd, J. N. (2020) Rhoquinone in bacteria and animals: Two distinct pathways for biosynthesis of this key electron transporter used in anaerobic bioenergetics, *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.*, **1861**, 148278, doi: 10.1016/j.bbabi.2020.148278.
23. Koppenol, W. H., Bounds, P. L., and Dang, C. V. (2011) Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism, *Nat. Rev. Cancer*, **11**, 325-337, doi: 10.1038/nrc3038.
24. Mereschkowsky, C. (1905) Über Natur und Ursprung der Chromatophoren im Pflanzenreiche [in Deutsch], *Biologisches Zentralblatt*, **XXV (18)**, 593-604.
25. Фаминцын А. С. (1907) О роли симбиоза в эволюции организмов, *Труды Ботанической лаборатории Императорской Академии наук*, **20**, 1-14.
26. Margulis, L. (1981) *Symbiosis in Cell Evolution: Life and Its Environment on the Early Earth*, Publisher: W. H. Freeman and Company, San Francisco.
27. Sagan, L. (1967) On the origin of mitosing cells, *J. Theor. Biol.*, **14**, 225-274, doi: 10.1016/0022-5193(67)90079-3.
28. Margulis, L., and Bermudes, D. (1985) Symbiosis as a mechanism of evolution: status of cell symbiosis theory, *Symbiosis*, **1**, 101-124.
29. Gray, M. W. (1983) The bacterial ancestry of plastids and mitochondria, *BioScience*, **33**, 693-699, doi: 10.2307/1309349.
30. di Lisa, F., Blank, P. S., Colonna, R., Gambassi, G., Silverman, H. S., Stern, M. D., and Hansford, R. G. (1995) Mitochondrial membrane potential in single living adult rat cardiac myocytes exposed to anoxia or metabolic inhibition, *J. Physiol.*, **486**, 1-13, doi: 10.1113/jphysiol.1995.sp020786.
31. Roger, A. J., Muñoz-Gómez, S. A., and Kamikawa, R. (2017) The origin and diversification of mitochondria, *Curr. Biol.*, **27**, R1177-R1192, doi: 10.1016/j.cub.2017.09.015.
32. Zorov, D. B., Isaev, N. K., Plotnikov, E. Y., Zorova, L. D., Stelmashook, E. V., Vasileva, A. K., Arkhangel'skaya, A. A., and Khrjapenkova, T. G. (2007) The mitochondrion as Janus bifrons, *Biochemistry (Moscow)*, **72**, 1115-1126, doi: 10.1134/S0006297907100094.
33. Abele, D. (2002) Toxic oxygen: The radical life-giver, *Nature*, **420**, 27-27, doi: 10.1038/420027a.
34. Martin, W., and Mentel, M. (2010) The origin of mitochondria, *Nat. Education*, **3**, 58.
35. Viale, A. M., and Arakaki, A. K. (1994) The chaperone connection to the origins of the eukaryotic organelles, *FEBS Lett.*, **341**, 146-151, doi: 10.1016/0014-5793(94)80446-X.
36. McLean, J. S., Bor, B., Kerns, K. A., Liu, Q., To, T. T., Solden, L., Hendrickson, E. L., Wrighton, K., Shi, W., and He, X. (2020) Acquisition and adaptation of ultra-small parasitic reduced genome bacteria to mammalian hosts, *Cell Rep.*, **32**, 107939, doi: 10.1016/j.celrep.2020.107939.
37. He, X., McLean, J. S., Edlund, A., Yooseph, S., Hall, A. P., Liu, S.-Y., Dorrestein, P. C., Esquenazi, E., Hunter, R. C., Cheng, G., et al. (2015) Cultivation of a human-associated TM7 phylotype reveals a reduced genome and epibiotic parasitic lifestyle, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 244-249, doi: 10.1073/pnas.1419038112.
38. Amann, R., Ludwig, W., and Schleifer, K.-H. (1995) Phylogenetic identification and in situ detection of individual microbial cells without cultivation, *Microbiol. Rev.*, **59**, 143-169, doi: 10.1128/mr.59.1.143-169.1995.
39. Vartoukian, S. R., Palmer, R. M., and Wade, W. G. (2010) Strategies for culture of "unculturable" bacteria, *FEMS Microbiol. Lett.*, **309**, 1-7, doi: 10.1111/j.1574-6968.2010.02000.x.
40. Portier, P. J. (1918) *Les Symbiotes*. French Edition, *Masson (Paris)*, **1**.
41. Wallin, I. E. (1925) On the nature of mitochondria. IX. Demonstration of the bacterial nature of mitochondria, *Am. J. Anat.*, **36**, 131.
42. Masuzawa, A., Black, K. M., Pacak, C. A., Ericsson, M., Barnett, R. J., Drumm, C., Seth, P., Bloch, D. B., Levitsky, S., Cowan, D. B., et al. (2013) Transplantation of autologously derived mitochondria protects the heart from ischemia-reperfusion injury, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **304**, H966-H982, doi: 10.1152/ajpheart.00883.2012.
43. Zorova, L. D., Popkov, V. A., Plotnikov, E. Y., Silachev, D. N., Pevzner, I. B., Jankauskas, S. S.,

- Babenko, V. A., Zorov, S. D., Balakireva, A. V., Juhaszova, M., et al. (2018) Mitochondrial membrane potential, *Anal. Biochem.*, **552**, 50-59, doi: 10.1016/j.ab.2017.07.009.
44. Zorova, L. D., Demchenko, E. A., Korshunova, G. A., Tashlitsky, V. N., Zorov, S. D., Andrianova, N. V., Popkov, V. A., Babenko, V. A., Pevzner, I. B., Silachev, D. N., et al. (2022) Is the mitochondrial membrane potential ( $\Delta\Psi$ ) correctly assessed? Intracellular and intramitochondrial modifications of the  $\Delta\Psi$  probe, rhodamine 123, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 482, doi: 10.3390/ijms23010482.
45. Andersson, S. G. E., Zomorodipour, A., Andersson, J. O., Sicheritz-Pontén, T., Alsmark, U. C. M., Podowski, R. M., Näslund, A. K., Eriksson, A.-S., Winkler, H. H., and Kurland, C. G. (1998) The genome sequence of *Rickettsia prowazekii* and the origin of mitochondria, *Nature*, **396**, 133-140, doi: 10.1038/24094.
46. Kurland, C. G., and Andersson, S. G. (2000) Origin and evolution of the mitochondrial proteome, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **64**, 786-820, doi: 10.1128/MMBR.64.4.786-820.2000.
47. Emelyanov, V. V. (2001) Evolutionary relationship of *Rickettsiae* and mitochondria, *FEBS Lett.*, **501**, 11-18, doi: 10.1016/S0014-5793(01)02618-7.
48. Emelyanov, V. V. (2003) Mitochondrial connection to the origin of the eukaryotic cell, *Eur. J. Biochem.*, **270**, 1599-1618, doi: 10.1046/j.1432-1033.2003.03499.x.
49. Fitzpatrick, D. A., Creevey, C. J., and McInerney, J. O. (2006) Genome phylogenies indicate a meaningful alpha-proteobacterial phylogeny and support a grouping of the mitochondria with the *Rickettsiales*, *Mol. Biol. Evol.*, **23**, 74-85, doi: 10.1093/molbev/msj009.
50. Driscoll, T. P., Verhoeve, V. I., Guillotte, M. L., Lehman, S. S., Rennoll, S. A., Beier-Sexton, M., Rahman, M. S., Azad, A. F., and Gillespie, J. J. (2017) Wholly *Rickettsia!* Reconstructed metabolic profile of the quintessential bacterial parasite of eukaryotic cells, *mBio*, **8**, e00859-17, doi: 10.1128/mBio.00859-17.
51. Pallen, M. J. (2011) Time to recognize that mitochondria are bacteria? *Trends Microbiol.*, **19**, 58-64, doi: 10.1016/j.tim.2010.11.001.
52. Winkler, H. H., Neuhaus, H. E. (1999) Non-mitochondrial ATP transport, *Trends Biochem. Sci.*, **24**, 64-68, doi: 10.1016/S0968-0004(98)01334-6.
53. Vorobjev, I. A., and Zorov, D. B. (1983) Diazepam inhibits cell respiration and induces fragmentation of mitochondrial reticulum, *FEBS Lett.*, **163**, 311-314, doi: 10.1016/0014-5793(83)80842-4.
54. Plotnikov, E. Y., Vasileva, A. K., Arkhangelskaya, A. A., Pevzner, I. B., Skulachev, V. P., and Zorov, D. B. (2008) Interrelations of mitochondrial fragmentation and cell death under ischemia/reoxygenation and UV-irradiation: protective effects of SkQ1, lithium ions and insulin, *FEBS Lett.*, **582**, 3117-3124, doi: 10.1016/j.febslet.2008.08.002.
55. Skulachev, V. P., Bakeeva, L. E., Chernyak, B. V., Domnina, L. V., Minin, A. A., Pletjushkina, O. Y., Saprunova, V. B., Skulachev, I. V., Tsyplenkova, V. G., Vasiliev, J. M., et al. (2004) Thread-grain transition of mitochondrial reticulum as a step of mitoptosis and apoptosis, *Mol. Cell Biochem.*, **256-257**, 341-358, doi: 10.1023/B:MCBI.0000009880.94044.49.
56. Zorov, D. B., Vorobjev, I. A., Popkov, V. A., Babenko, V. A., Zorova, L. D., Pevzner, I. B., Silachev, D. N., Zorov, S. D., Andrianova, N. V and Plotnikov, E. Y. (2019) Lessons from the discovery of mitochondrial fragmentation (fission): A review and update, *Cells*, **8**, 175, doi: 10.3390/cells8020175.
57. Youle, R. J., and van der Bliek, A. M. (2012) Mitochondrial fission, fusion, and stress, *Science*, **337**, 1062-1065, doi: 10.1126/science.1219855.
58. Chen, H., Vermulst, M., Wang, Y. E., Chomyn, A., Prolla, T. A., McCaffery, J. M., and Chan, D. C. (2010) Mitochondrial fusion is required for mtDNA stability in skeletal muscle and tolerance of mtDNA mutations, *Cell*, **141**, 280-289, doi: 10.1016/j.cell.2010.02.026.
59. Drachev, V. A., and Zorov, D. B. (1986) Mitochondria as an electric cable. Experimental testing of a hypothesis, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **287**, 1237-1238.
60. Amchenkova, A. A., Bakeeva, L. E., Chentsov, Y. S., Skulachev, V. P., and Zorov, D. B. (1988) Coupling membranes as energy-transmitting cables. I. Filamentous mitochondria in fibroblasts and mitochondrial clusters in cardiomyocytes, *J. Cell Biol.*, **107**, 481-495, doi: 10.1083/jcb.107.2.481.
61. Skulachev, V. P. (2001) Mitochondrial filaments and clusters as intracellular power-transmitting cables, *Trends Biochem. Sci.*, **26**, 23-29, doi: 10.1016/S0968-0004(00)01735-7.
62. Bakeeva, L. E., Chentsov, Yu. S and Skulachev, V. P. (1978) Mitochondrial framework (reticulum mitochondriale) in rat diaphragm muscle, *Biochim. Biophys. Acta*, **501**, 349-369, doi: 10.1016/0005-2728(78)90104-4.
63. Bakeeva, L. E., Chentsov, Y. S., and Skulachev, V. P. (1981) Ontogenesis of mitochondrial reticulum in rat diaphragm muscle, *Eur. J. Cell Biol.*, **25**, 175-181.
64. Eldarov, C. M., Vangely, I. M., Vays, V. B., Sheval, E. V, Holtze, S., Hildebrandt, T. B., Kolosova, N. G., Popkov, V. A., Plotnikov, E. Y., Zorov, D. B., et al. (2020) Mitochondria in the nuclei of rat myocardial cells, *Cells*, **9**, 712, doi: 10.3390/cells9030712.
65. Khryapenkova, T. G., Plotnikov, E. Y., Korotetskaya, M. V, Sukhikh, G. T., and Zorov, D. B. (2008) Heterogeneity of mitochondrial potential as a marker for isolation of pure cardiomyoblast population, *Bull. Exp. Biol. Med.*, **146**, 506-511, doi: 10.1007/s10517-009-0327-3.
66. Popkov, V. A., Plotnikov, E. Y., Lyamzaev, K. G., Silachev, D. N., Zorova, L. D., Pevzner, I. B., Jankauskas, S. S., Zorov, S. D., Babenko, V. A., and Zorov, D. B.

- (2015) Mitodiversity, *Biochemistry (Moscow)*, **80**, 532-541, doi: 10.1134/S000629791505003X.
67. Smith, R. A., and Ord, M. J. (1983) Mitochondrial form and function relationships in vivo: their potential in toxicology and pathology, *Int. Rev. Cytol.*, **83**, 63-134, doi: 10.1016/S0074-7696(08)61686-1.
  68. Wikstrom, J. D., Twig, G., and Shirihai, O. S. (2009) What can mitochondrial heterogeneity tell us about mitochondrial dynamics and autophagy? *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **41**, 1914-1927, doi: 10.1016/j.biocel.2009.06.006.
  69. Kuznetsov, A. V., and Margreiter, R. (2009) Heterogeneity of mitochondria and mitochondrial function within cells as another level of mitochondrial complexity, *Int. J. Mol. Sci.*, **10**, 1911-1929, doi: 10.3390/ijms10041911.
  70. Wikstrom, J. D., Katzman, S. M., Mohamed, H., Twig, G., Graf, S. A., Heart, E., Molina, A. J. A., Corkey, B. E., de Vargas, L. M., Danial, N. N., et al. (2007) beta-Cell mitochondria exhibit membrane potential heterogeneity that can be altered by stimulatory or toxic fuel levels, *Diabetes*, **56**, 2569-2578, doi: 10.2337/db06-0757.
  71. Hackenbrock, C. R. (1968) Chemical and physical fixation of isolated mitochondria in low-energy and high-energy states, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **61**, 598-605, doi: 10.1073/pnas.61.2.598.
  72. Hackenbrock, C. R. (1966) Ultrastructural bases for metabolically linked mechanical activity in mitochondria. I. Reversible ultrastructural changes with change in metabolic steady state in isolated liver mitochondria, *J. Cell Biol.*, **30**, 269-297, doi: 10.1083/jcb.30.2.269.
  73. Hackenbrock, C. R. (1968) Ultrastructural bases for metabolically linked mechanical activity in mitochondria. II. Electron transport-linked ultrastructural transformations in mitochondria, *J. Cell Biol.*, **37**, 345-369, doi: 10.1083/jcb.37.2.345.
  74. Hackenbrock, C. R. (1972) States of activity and structure in mitochondrial membranes, *Ann. NY Acad. Sci.*, **195**, 492-504, doi: 10.1111/j.1749-6632.1972.tb54831.x.
  75. Bakeeva, L. E., Grinius, L. L., Jasaitis, A. A., Kuliene, V. V., Levitsky, D. O., Liberman, E. A., Severina, I. I., and Skulachev, V. P. (1970) Conversion of biomembrane-produced energy into electric form. II. Intact mitochondria, *Biochim. Biophys. Acta*, **216**, 13-21, doi: 10.1016/0005-2728(70)90154-4.
  76. Anusha-Kiran, Y., Mol, P., Dey, G., Bhat, F. A., Chatterjee, O., Deolankar, S. C., Philip, M., Prasad, T. S. K., Srinivas Bharath, M. M., and Mahadevan, A. (2022) Regional heterogeneity in mitochondrial function underlies region specific vulnerability in human brain ageing: Implications for neurodegeneration, *Free Radic. Biol. Med.*, **193**, 34-57, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.09.027.
  77. Sakai, C., Tomitsuka, E., Esumi, H., Harada, S., and Kita, K. (2012) Mitochondrial fumarate reductase as a target of chemotherapy: from parasites to cancer cells, *Biochim. Biophys. Acta*, **1820**, 643-651, doi: 10.1016/j.bbagen.2011.12.013.
  78. Plotnikov, E. Y., Babenko, V. A., Silachev, D. N., Zorova, L. D., Khryapenkova, T. G., Savchenko, E. S., Pevzner, I. B., and Zorov, D. B. (2015) Intercellular transfer of mitochondria, *Biochemistry (Moscow)*, **80**, 542-548, doi: 10.1134/S0006297915050041.
  79. Babenko, V. A., Silachev, D. N., Popkov, V. A., Zorova, L. D., Pevzner, I. B., Plotnikov, E. Y., Sukhikh, G. T., and Zorov, D. B. (2018) Miro1 enhances mitochondria transfer from multipotent mesenchymal stem cells (MMSC) to neural cells and improves the efficacy of cell recovery, *Molecules*, **23**, 687, doi: 10.3390/molecules23030687.
  80. Plotnikov, E. Y., Khryapenkova, T. G., Galkina, S. I., Sukhikh, G. T., and Zorov, D. B. (2010) Cytoplasm and organelle transfer between mesenchymal multipotent stromal cells and renal tubular cells in co-culture, *Exp. Cell Res.*, **316**, 2447-2455, doi: 10.1016/j.yexcr.2010.06.009.
  81. Plotnikov, E. Y., Khryapenkova, T. G., Vasileva, A. K., Marey, M. V., Galkina, S. I., Isaev, N. K., Sheval, E. V., Polyakov, V. Y., Sukhikh, G. T., and Zorov, D. B. (2008) Cell-to-cell cross-talk between mesenchymal stem cells and cardiomyocytes in co-culture, *J. Cell Mol. Med.*, **12**, 1622-1631, doi: 10.1111/j.1582-4934.2007.00205.x.
  82. Koyanagi, M., Brandes, R. P., Haendeler, J., Zeiher, A. M., and Dimmeler, S. (2005) Cell-to-cell connection of endothelial progenitor cells with cardiac myocytes by nanotubes: a novel mechanism for cell fate changes? *Circ. Res.*, **96**, 1039-1041, doi: 10.1161/01.RES.0000168650.23479.0c.
  83. Rustom, A., Saffrich, R., Markovic, I., Walther, P., and Gerdes, H.-H. (2004) Nanotubular highways for intercellular organelle transport, *Science*, **303**, 1007-1010, doi: 10.1126/science.1093133.
  84. Plotnikov, E. Y., Silachev, D. N., Popkov, V. A., Zorova, L. D., Pevzner, I. B., Zorov, S. D., Jankauskas, S. S., Babenko, V. A., Sukhikh, G. T., and Zorov, D. B. (2017) Intercellular signalling cross-talk: To kill, to heal and to rejuvenate, *Heart Lung Circ.*, **26**, 648-659, doi: 10.1016/j.hlc.2016.12.002.
  85. Babenko, V. A., Silachev, D. N., Zorova, L. D., Pevzner, I. B., Khutornenko, A. A., Plotnikov, E. Y., Sukhikh, G. T., and Zorov, D. B. (2015) Improving the post-stroke therapeutic potency of mesenchymal multipotent stromal cells by cocultivation with cortical neurons: The role of crosstalk between cells, *Stem Cells Transl. Med.*, **4**, 1011-1020, doi: 10.5966/sctm.2015-0010.
  86. Frankenberg, G., Rogers, A. V., Mak, J. C. W., Halayko, A. J., Hui, C. K. M., Xu, B., Chung, K. F., Rodriguez, T., Michaeloudes, C., and Bhavsar, P. K. (2022) Mitochondrial transfer regulates bioenergetics in healthy and chronic obstructive pulmonary disease

- airway smooth muscle, *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, **67**, 471-481, doi: 10.1165/rcmb.2022-0041OC.
87. Sinha, P., Islam, M.N., Bhattacharya, S., and Bhattacharya, J. (2016) Intercellular mitochondrial transfer: bioenergetic crosstalk between cells, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **38**, 97-101, doi: 10.1016/j.gde.2016.05.002.
  88. Masuzawa, A., Black, K. M., Pacak, C. A., Ericsson, M., Barnett, R. J., Drumm, C., Seth, P., Bloch, D. B., Levitsky, S., Cowan, D. B., et al. (2013) Transplantation of autologously derived mitochondria protects the heart from ischemia-reperfusion injury, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **304**, H966-H982, doi: 10.1152/ajpheart.00883.2012.
  89. Willingham, T.B., Ajayi, P.T., and Glancy B. (2021) Subcellular specialization of mitochondrial form and function in skeletal muscle cells, *Front. Cell Dev. Biol.*, **9**, 757305, doi: 10.3389/fcell.2021.757305.
  90. Ngo, J., Osto, C., Villalobos, F., and Shirihai, O. S. (2021) Mitochondrial heterogeneity in metabolic diseases, *Biology (Basel)*, **10**, 927, doi: 10.3390/biology10090927.
  91. Gureev, A. P., Andrianova, N. V., Pevzner, I. B., Zorova, L. D., Chernyshova, E. V., Sadovnikova, I. S., Chistyakov, D. V., Popkov, V. A., Semenov, D. S., Babenko, V. A., et al. (2022) Dietary restriction modulates mitochondrial DNA damage and oxylipin profile in aged rats, *FEBS J.*, **289**, 5697-5713, doi: 10.1111/febs.16451.
  92. Santamaria, M., Lanave, C., Vicario, S., and Saccone, C. (2007) Variability of the mitochondrial genome in mammals at the inter-species/intra-species boundary, *Biol. Chem.*, **388**, 943-946, doi: 10.1515/BC.2007.121.
  93. Aryaman, J., Johnston, I. G., and Jones, N. S. (2019) Mitochondrial heterogeneity, *Front. Genet.*, **9**, 718, doi: 10.3389/fgene.2018.00718.
  94. Kopinski, P. K., Singh, L. N., Zhang, S., Lott, M. T., and Wallace, D. C. (2021) Mitochondrial DNA variation and cancer, *Nat. Rev. Cancer*, **21**, 431-445, doi: 10.1038/s41568-021-00358-w.
  95. Wallace, D. C. (2018) Mitochondrial genetic medicine, *Nat. Genet.*, **50**, 1642-1649, doi: 10.1038/s41588-018-0264-z.
  96. Anderson, S., Bankier, A. T., Barrell, B. G., de Bruijn, M. H., Coulson, A. R., Drouin, J., Eperon, I. C., Nierlich, D. P., Roe, B. A., Sanger, F., et al. (1981) Sequence and organization of the human mitochondrial genome, *Nature*, **290**, 457-465, doi: 10.1038/290457a0.
  97. Van Goethem, G., Dermaut, B., Löfgren, A., Martin, J. J., and van Broeckhoven, C. (2001) Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions, *Nat. Genet.*, **28**, 211-212, doi: 10.1038/90034.
  98. Spelbrink, J. N., Li, F. Y., Tiranti, V., Nikali, K., Yuan, Q. P., Tariq, M., Wanrooij, S., Garrido, N., Comi, G., Morandi, L., et al. (2001) Human mitochondrial DNA deletions associated with mutations in the gene encoding Twinkle, a page T7 gene 4-like protein localized in mitochondria, *Nat. Genet.*, **28**, 223-231, doi: 10.1038/90058.
  99. Goffart, S., Cooper, H. M., Tynismaa, H., Wanrooij, S., Suomalainen, A., and Spelbrink, J. N. (2009) Twinkle mutations associated with autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia lead to impaired helicase function and in vivo mtDNA replication stalling, *Hum. Mol. Genet.*, **18**, 328-340, doi: 10.1093/hmg/ddn359.
  100. Holt, I. J., Harding, A. E., and Morgan-Hughes, J. A. (1988) Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies, *Nature*, **331**, 717-719, doi: 10.1038/331717a0.
  101. Moraes, C. T., DiMauro, S., Zeviani, M., Lombes, A., Shanske, S., Miranda, A. F., Nakase, H., Bonilla, E., Werneck, L. C., and Servidei, S. (1989) Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome, *N. Engl. J. Med.*, **320**, 1293-1299, doi: 10.1056/NEJM198905183202001.
  102. Poulton, J., Deadman, M. E., and Gardiner, R. M. (1989) Duplications of mitochondrial DNA in mitochondrial myopathy, *Lancet*, **1**, 236-240, doi: 10.1016/S0140-6736(89)91256-7.
  103. Zaidi, A. A., Wilton, P. R., Su, M. S.-W., Paul, I. M., Arbeithuber, B., Anthony, K., Nekrutenko, A., Nielsen, R., and Makova, K. D. (2019) Bottleneck and selection in the germline and maternal age influence transmission of mitochondrial DNA in human pedigrees, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **116**, 25172-25178, doi: 10.1073/pnas.1906331116.
  104. Beck, E. A., Bassham, S., Cresko, W. A. (2022) Extreme intraspecific divergence in mitochondrial haplotypes makes the threespine stickleback fish an emerging evolutionary mutant model for mito-nuclear interactions, *Front. Genet.*, **13**, 925786, doi: 10.3389/fgene.2022.925786.
  105. Torroni, A., Huoponen, K., Francalacci, P., Petrozzi, M., Morelli, L., Scozzari, R., Obinu, D., Savontaus, M. L., Wallace, D. C. (1996) Classification of European mtDNAs from an analysis of tree European populations, *Genetics*, **144**, 1835-1850, doi: 10.1093/genetics/144.4.1835.
  106. Van Oven, M., Kayser, M. (2009) Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation, *Hum. Mutat.*, **30**, 386-394, doi: 10.1002/humu.20921.
  107. Shapiro, L., McAdams, H. H., and Losick, R. (2002) Generating and exploiting polarity in bacteria, *Science*, **298**, 1942-1946, doi: 10.1126/science.1072163.
  108. Jazwinski, S. M. (2002) Growing old: metabolic control and yeast aging, *Annu. Rev. Microbiol.*, **56**, 769-792, doi: 10.1146/annurev.micro.56.012302.160830.
  109. Zorov, D. B., Popkov, V. A., Zorova, L. D., Vorobjev, I. A., Pevzner, I. B., Silachev, D. N., Zorov, S. D., Jankauskas, S. S., Babenko, V. A., and Plotnikov, E. Y. (2017) Mitochondrial aging: Is there a mitochondrial clock? *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **72**, 1171-1179, doi: 10.1093/gerona/glw184.

## ISN'T IT TIME FOR ESTABLISHING MITOCHONDRIAL NOMENCLATURE TO BREAK MITOCHONDRIAL PARADIGM?

### Review

**D. B. Zorov<sup>1,2\*</sup>, L. D. Zorova<sup>1,2</sup>, N. V. Andrianova<sup>1</sup>, V. A. Babenko<sup>1,2</sup>, S. D. Zorov<sup>1,3</sup>,  
I. B. Pevsner<sup>1,2</sup>, G. T. Sukhikh<sup>2</sup>, and D. N. Silachev<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> *Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, 119991 Moscow, Russia;  
E-mail: zorov@belozersky.msu.ru*

<sup>2</sup> *V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology,  
117997 Moscow, Russia*

<sup>3</sup> *Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Lomonosov Moscow State University, 119991 Moscow, Russia*

In this work, we decided to initiate a discussion concerning the heterogeneity of mitochondria, suggesting that it is time to build a classification of mitochondria, like the one that exists for their progenitors,  $\alpha$ -proteobacteria, with a proposal for the possible isolation of mitochondrial strains, and maybe species. We continue to adhere to the line that mitochondria are friends and foes, on the one hand, providing the cell and the organism with the necessary energetics and signaling molecules, and on the other hand participating in the destruction of the cell and the organism. The current understanding that the activity of mitochondria is not only not limited to the energy production, but also that these alternative functions are unique and irreplaceable in the cell, allowed us to speak about the strong subordination of the entire cellular metabolism to the characteristic functional manifestations of mitochondria. Mitochondria are capable of producing not only ATP, but also iron-sulfur clusters, steroid hormones, heme, reactive oxygen and nitrogen species, participate in thermogenesis, regulate cell death, proliferation and differentiation, participate in detoxification, etc. They are a mandatory attribute of eukaryotic cells, and so far, no eukaryotic cells performing a non-parasitic or non-symbiotic life style have been found that lack mitochondria. We believe that the structural-functional intracellular, intercellular, inter-organ and interspecific diversity of mitochondria is large enough to have grounds for creating a mitochondrial nomenclature. The arguments for this are given in this analytical work.

*Keywords:* mitochondria, bacteria, structure, heterogeneity, mitochondrial DNA, heteroplasm, diseases, phenotype, taxonomy