

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ СЕТЬ: ЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ КАБЕЛЬ И МНОГОЕ ДРУГОЕ

Обзор

© 2023 П.А. Абрамичева¹, Н.В. Андрианова¹, В.А. Бабенко^{1,2}, Л.Д. Зорова^{1,2},
С.Д. Зоров^{1,3}, И.Б. Певзнер^{1,2}, В.А. Попков^{1,2}, Д.С. Семенович¹, Э.И. Якупова¹,
Д.Н. Силачев^{1,2}, Е.Ю. Плотников^{1,2}, Г.Т. Сухих², Д.Б. Зоров^{1,2*}

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

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, 117997 Москва, Россия

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

Поступила в редакцию 12.07.2023

После доработки 20.09.2023

Принята к публикации 22.09.2023

Митохондрии в клетке могут объединяться и организовывать сложные, протяженные структуры, которые пронизывают весь объем клетки, обеспечивая равномерное снабжение энергией в виде синтезируемого в митохондриях АТФ. В соответствии с хемиосмотической концепцией, энергия окисления дыхательных субстратов в значительной степени запасается в виде разности электрических потенциалов на внутренней мембране митохондрий. Теория функционирования протяженных митохондриальных структур как внутриклеточных электрических проводов предполагает, что митохондрии обеспечивают максимально быструю доставку электрической энергии по клеточному объему с последующим использованием этой энергии для синтеза АТФ, тем самым ускоряя процесс доставки АТФ по сравнению с достаточно медленной диффузией АТФ в клетке. В аналитическом обзоре дана история кабельной теории, перечислены нерешенные критические проблемы, описаны перестройки митохондриальной сети и роль окислительного стресса в этом процессе. Кроме уже доказанного функционирования протяженных митохондриальных структур как электрических кабелей, предлагается и ряд дополнительных функций, в частности выдвигается гипотеза поддержания митохондриальными сетями редокс-потенциала в клеточном объеме, который может варьировать в зависимости от физиологического состояния в результате изменения трехмерной организации митохондриальной сети (фрагментация/расщепление – слияние). Рассмотрен ряд патологий, сопровождаемых нарушением редокс-статуса, и участие в них митохондрий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: митохондрии, ретикулум, сеть, электричество, мембранный потенциал, фрагментация, расщепление, кардиомиоциты, сперматозоиды, окислительный стресс, редокс, преэклампсия, задержка роста плода.

DOI: 10.31857/S0320972523100147, EDN: OVONXX

ВВЕДЕНИЕ. ХЕМИОСМОТИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ МИТЧЕЛЛА. РЕШЕННЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Исторически в шестидесятые годы XX века произошел переход от чисто химической концепции окислительного фосфорилирования к хемиосмотической, предусматривающей пространственное разделение и функциональное сопряжение процессов окисления (которое

создает протондвижущую силу) и реализацию этой силы для фосфорилирования ADP, и эта концепция стала доминирующей в биоэнергетике [1–3]. Правда, надо отметить, что все еще идут споры о точности терминологии и о принципах сопряжения. В первом случае не очень ясно, насколько термин «осмотика» имеет отношение к этой концепции, ибо во всем протонном цикле осмотических перестроек не предполагалось. Сам автор этой концепции (П. Митчелл) трактовал «осмотику» в терминах существования топологически

* Адресат для корреспонденции.

замкнутых мембран, названных сопрягающими мембранами, которые представляют собой осмотический барьер для веществ вообще и для протонов в частности и в пределах которых существуют системы транспорта протона, осуществляющие осмотическую стабилизацию и обеспечивающие транспорт метаболитов [4]. Недавнее обнаружение цикла транспорта иона K^+ в митохондриальной мембране, также обеспечивающего синтез АТР [5–9], в большей мере соответствует названию хемиосмотической концепции по причине того, что транспорт ионов калия ввиду его высоких сольватирующих свойств (в отличие от протона) может существенным образом менять осмотические свойства сред по обе стороны сопрягающей мембраны, что неминуемо будет сопровождаться не всегда скомпенсированным транспортом воды из одного в другой объем.

Второй, не всеми признанной, частью концепции Митчелла был постулат, что сопряжение окисления и фосфорилирования происходит за счет первичного переноса протона из одной водной фазы, омывающей сопрягающую мембрану, в водную фазу по другую сторону мембраны с последующим переносом протона из второй фазы в исходную, осуществляя при этом химический синтез АТР в АТР-синтазе, локализованной в мембране [10–13]. Эта часть включала концепцию делокализованного (обводненного) протона в отличие от концепции сопряжения за счет локализованного протона, то есть так же транспортируемого через мембрану без выхода его в водную фазу [14, 15]. При наличии этих двух элементов хемиосмотической концепции, которые могут быть подвергнуты некоторой критике, есть один момент, который остается незыблемым и основополагающим в этой концепции — это постулирование и доказательство генерации электрического потенциала в сопрягающих мембранах [16]. Из известного набора сопрягающих мембран, включающего в себя клеточные мембраны некоторых аэробных бактерий, мембраны хроматофоров фотосинтезирующих бактерий, тилакоидные мембраны хлоропластов и внутренние мембраны митохондрий, в этом обзоре будут обсуждаться лишь сопрягающие мембраны митохондрий. В последних в результате работы протонных помп комплексов I, III и IV достигается асимметричное распределение протонов по обе стороны внутренней мембраны с результирующим повышением их концентрации в межмембранном пространстве, что соответствует цитозольной стороне. В итоге более правильным было бы считать первичную концепцию

Митчелла хеми-электрической, и только с учетом недавнего открытия калиевой энергетики — электро-хемиосмотической. Однако великая ценность открытия Митчелла, как основополагающей теории, позволяющей приписать митохондриям функцию клеточных электростанций, не подлежит сомнению.

ВОЗМОЖНОСТЬ ТРАНСПОРТА ЭЛЕКТРИЧЕСТВА ПО БИОЛОГИЧЕСКИМ МЕМБРАНАМ. СТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ

В 1971 году В.П. Скулачев в одной из своих фундаментальных работ [17] постулировал возможность внутриклеточного транспорта энергии в виде мембранного потенциала. Он писал: «Система внутриклеточных (и митохондриальных) мембран и крист может препятствовать передаче энергии в виде таких гидрофильных энергоносителей, как АТР. Проблема была бы упрощена, если бы энергию можно было передавать вдоль мембраны в форме электрического поля. Таким образом, было бы возможно, например, объединить в общую систему тысячи отдельных ферментативных комплексов, вырабатывающих энергию, которые расположены в пространственно удаленных участках митохондриальной мембраны».

Одним из самых сильных подтверждений догадки Скулачева было обнаружение митохондриальной сети в поперечнополосатой мышце диафрагмы [18] и результаты исследований ее развития в онтогенезе [19]. Это была фундаментальная работа, которая сломала имеющуюся на то время парадигму традиционного двумерного мышления, основанную на анализе одиночных электронно-микроскопических срезов. В работе использовался метод реконструкции внутриклеточного объема из серии последовательных тканевых срезов, позволяющий установить трехмерную организацию митохондрий. Обнаруженная сложная структура, образованная ими, была названа митохондриальным ретикулумом. Таким образом, эти работы явились в некоторой степени структурной основой для подтверждения гипотезы функционирования митохондрий как электрического кабеля.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ МИТОХОНДРИЙ ПРОНИКАЮЩИМИ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫМИ АГЕНТАМИ

Немногим позже был внедрен в практику метод визуализации митохондрий в клетке при

помощи избирательного накопления положительно заряженного флуоресцентного зонда родамина 123, который представляет собой метиловый эфир незамещенного родамина [20]. Это открытие также надо признать как революционное, потому что до этого митохондрии в клетке визуализировали почти исключительно при помощи просвечивающей световой микроскопии [21]. Самым ранним, хотя и не очень чувствительным, способом визуализации митохондрий в клетке был очень редко используемый метод окрашивания Янусом Зеленым В [22], основанный на восстановлении красителя за счет процессов деятельности митохондрий. Для визуализации митохондрий необходимо было использовать краситель в высоких концентрациях, поскольку детекция основывалась на изменении оптического поглощения красителя. Использование флуоресцентных красителей, несущих в молекуле делокализованный положительный заряд, позволяло накопить краситель в матриксе митохондрий в многотысячном превышении его концентрации по сравнению с цитоплазмой клетки. В результате митохондрии могли быть визуализированы в клетке при использовании низких концентраций красителя, при этом избирательность окрашивания была очень высокой. Почти одновременно с родамином 123 для окраски структур, несущих мембранный потенциал, являющийся движущей силой накопления флуоресцентного красителя в митохондриях, был использован этиловый эфир незамещенного родамина [23]. Простота процедуры избирательной окраски митохондрий в клетке и разви-

тие флуоресцентной микроскопии позволили быстро распространить этот подход для определения структуры хондриома в разных клетках.

ЛАБИЛЬНОСТЬ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО РЕТИКУЛУМА

Через пять лет после введения в практику родаминовых красителей для визуализации митохондрий впервые была продемонстрирована лабильность организации митохондриального ретикулума. Первым агентом, вызывающим быстрое превращение митохондриального филамента в серию из округлых фрагментов (явление было тогда названо митохондриальной фрагментацией, которое соответствует более позднему названию митохондриального расщепления) был бензодиазепин диазепам (который был митохондриально токсичен), потенциально вызывающий окислительный стресс [24]. Позднее в разряд инициаторов митохондриальной фрагментации было помещено множество классических митохондриальных ядов (ротенон, антимицин А, цианид, олигомицин, дициклогексилкарбоксидиамида и пр. [25, 26]). Стала ясна природа высокой лабильности митохондриальных филаментов, находящейся в прямой зависимости от окислительного стресса [27–30]. Пример митохондриальной фрагментации, вызванной ротеноном, ингибитором комплекса I митохондрий, приведен на рис. 1.

Явление фрагментации митохондрий (их расщепление) стало предметом исследования

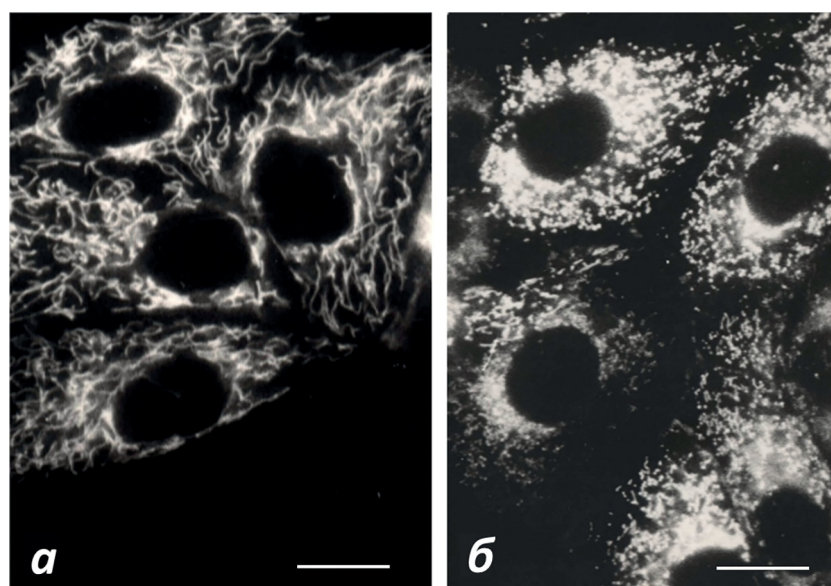


Рис. 1. Фрагментация митохондрий в клеточной культуре почек эмбриона свиньи. *а* — Контрольные клетки; *б* — после обработки ротеноном (1 мкМ, 24 ч). Масштабная линейка — 5 мкм

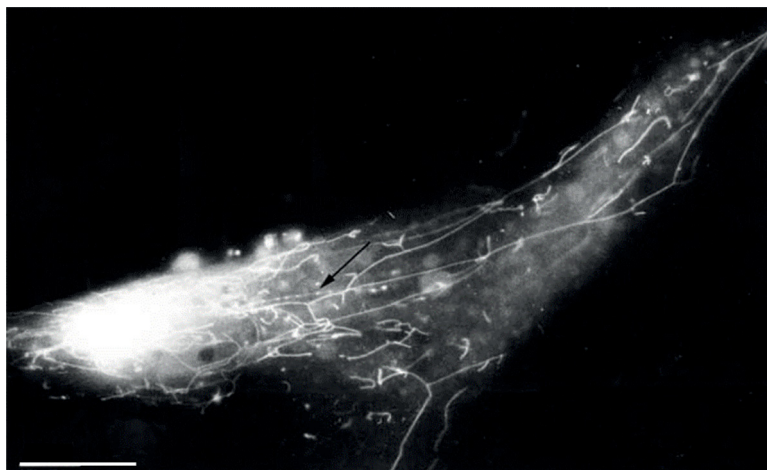


Рис. 2. Митохондриальная сеть в подкожном фибробласте человека (окраска этилпроламином). Стрелка указывает на фрагментированный митохондриальный филамент. Масштабная линейка — 10 мкм

для многих научных групп, и эти работы продолжаются, в результате чего определен целый набор белков, участвующих в этом процессе (например, см. обзор Giacometti et al. [31]). Однако пока никто не проводил анализ минимального размера митохондриального фрагмента и его состава. Этот кажущийся простым вопрос не слишком тривиален и связан с проблемой гетерогенности популяции митохондрий и их асимметрического деления [32–34], в результате которого образуются продукты фрагментации могут сильно отличаться по составу и последующей судьбе. Остается при этом неясным и вопрос: все ли митохондриальные фрагменты имеют в своем составе митохондриальную ДНК, чтобы хоть в малой степени обеспечить себе относительную автономность? Правда, последний вопрос может быть не слишком принципиальным, если учесть, что при устранении окислительного стресса наблюдается процесс, обратный фрагментации, когда митохондриальные фрагменты могут начинать сливаться. Однако вопрос, насколько разными или одинаковыми должны быть фрагменты по составу, чтобы слиться водно, остается открытым.

ОРГАНИЗАЦИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО РЕТИКУЛУМА

Митохондриальный ретикулум может быть организован двумя путями. Одна система образована таким образом, что митохондриальный матрикс един и образует континуум на всем протяжении митохондрии даже в условиях ее разветвления. Примером такой организации является гигантский митохондриальный ретикулум у нормальных фибробластов (рис. 2),

астроглиальных клеток млекопитающих, в клетках *Saccharomyces cerevisiae* [35], в яйцеклетке *Xenopus* [36] и сперматиде насекомых, образующих так называемый небенкерн [37]. По второму сценарию митохондриальный ретикулум организован отдельными малыми митохондриальными единицами, каждая со своим изолированным друг от друга матриксом, объединенными за счет плотных контактов друг с другом. Самый старый, но не очень известный пример — митохондрии в ряде сперматозоидов [38–41], в частности млекопитающих, где отдельные митохондрии, соединяясь друг с другом при помощи определенного «цемента», образуют средний отдел сперматозоида, организованный этими митохондриями по винтовой линии с разным числом витков в зависимости от вида животного. Среди разнообразной терминологии, описывающей межмитохондриальные образования в сперматиде, часто встречается термин «nuage», имеющий более широкое применение для описания внутриклеточных структур [40] (также см. обзор Motta et al. [41]). В скелетной мышце почти 50 лет назад были подробно описаны «межмембранные контакты» в виде электронноплотного материала, соединяющего соседние митохондрии в пределах одной клетки (так называемые четырехмембранные контакты, то есть покрывающие пространство между внутренними мембранами двух митохондрий, включающее и обе внешние мембраны). Одновременно были описаны шестимембранные контакты такого же типа и для зоны так называемого нексуса, где между митохондриями образуется контакт, включающий также две плазматические мембраны соседних клеток [18, 19, 42] и была подробно рассмотрена организация митохондриального ретикулума в онтогенезе [19].

Почти через полвека такого же типа исследования были продублированы [43, 44], но новизна этих более поздних работ ограничивалась лишь более изощренной методической базой, использованием новых терминов «коннектом» и «интерактом» и соотнесением структурной организации митохондриального дерева с мышечной активностью. Последнее является важным моментом, ибо предполагается соответствующая организация митохондриального ретикула в скелетной мускулатуре [45], которая наилучшим образом соответствует энергетическим нуждам мышечной клетки. Надо отметить, что проблема соответствия энергетических потребностей и доставки компонентов и производства энергии в клетке (проблема энергетического поступления и расходования) является одним из ключевых элементов возникновения сердечных, мозговых и других клеточных и органных патологий при нарушении этого соответствия, и митохондриальная организация и коммуникация играет принципиальную роль в этих процессах [45].

Несомненно, что структурное взаимодействие митохондрий между собой и с другими клеточными элементами является лишь одной из частей внутриклеточной коммуникации. В основном эта коммуникация реализуется через обмен химическими сигнальными молекулами, которые могут быть спрятаны в мембранные везикулы, генерируемые разными элементами клетки, включая митохондрии [46–49].

Подводя итог, гипотеза функционирования протяженных митохондриальных структур как электрических энергопередающих кабелей состояла в адекватном и равномерном снабжении всех компонентов клетки электрической энергией, которую можно трансформировать в химическую энергию АТР.

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПРОТЯЖЕННЫХ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ СИСТЕМ КАК ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ КАБЕЛЕЙ

Прошло всего три года после открытия фрагментации митохондриального ретикула, когда было проведено экспериментальное доказательство функционирования митохондрии как электрического кабеля [50]. В качестве объекта использовались подкожные фибробласты человека, у которых в норме митохондрии образуют единую сеть из очень протяженных одиночных или объединенных в сеть филаментов длиной в сотни микрон.

Так как флуоресцентные проникающие красители типа родамина 123 или этилродамина позволяют выявить лишь энергизованные митохондрии (у которых есть мембранный потенциал, позволяющий накопить краситель в матриксе митохондрий теоретически до 10 000-кратных концентраций по сравнению с внеклеточным содержанием), то было отмечено изменение мембранного потенциала по всей длине протяженной митохондрии после точечного поражения митохондриального филамента. Последнее было осуществлено при помощи сфокусированного лазерного луча, при этом размер его пятна был сопоставим с толщиной митохондриального тяжа и составлял доли микрона. Результат опытов подтвердил гипотезу об эквипотенциальности митохондриального филамента, поскольку локальный пробой митохондриальной мембраны вызвал полную деэнергизацию всей протяженной митохондрии, проявившуюся в потере флуоресценции митохондриального красителя по всей ее длине [50]. Позже были поставлены аналогичные опыты с неонатальными кардиомиоцитами, митохондрии которых также организованы в виде разветвленного дерева. Но в отличие от фибробластов, где матрикс митохондрии непрерывен и распространяется на всю длину без разрывов, весь митохондриальный ретикулум в данном случае организован в виде отдельных митохондриальных единиц, объединенных при помощи межмитохондриальных контактов. В результате этого митохондриальная сеть неонатальных кардиомиоцитов имеет множество не соединенных между собой митохондриальных матриксов. В этом случае при локальном точечном поражении одного элемента митохондриальной сети деэнергизовалась часть общей сети. Это означало, что в структурно-функциональном плане в неонатальном кардиомиоците митохондрии в одиночной клетке организованы в виде отдельных изопотенциальных кластеров, также состоящих из отдельных митохондрий, объединенных при помощи межмембранных контактов [51]. Полный электрический пробой, наблюдаемый при деэнергизации отдельного кластера, означал, что межмитохондриальные контакты являются электропроницаемыми, обеспечивая коммуникацию соседних матриксов митохондрий предположительно за счет наличия ионных каналов во внутренних и внешних мембранах контактирующих митохондрий. Более того, интересной была архитектура крист в межмитохондриальных контактах — они располагались четко перпендикулярно плану контактной зоны, что, вероятно, облегчало

распространение мембранного потенциала по митохондриальной сети [52].

Позже было обнаружено, что в межмитохондриальных контактах кардиомиоцитов, которые на электронномикроскопических изображениях представлены осмиофильной субстанцией, обильно присутствует поровый белок внешних мембран — вольт-зависимый анионный канал [53], что могло быть рассмотрено как структурное подтверждение ионканального сообщения между митохондриями в зоне контакта.

Впоследствии с использованием тех же подходов была продемонстрирована электрическая связь между митохондриями в сперматозоиде [54] и в клетках трихомы [55]. Это также предполагало наличие ионных каналов в зоне контактов митохондрий сперматозоидов (которые, как мы уже указывали выше, визуализировались как электронно-плотные образования, что послужило основой для их названия «митохондриальным цементом» [40, 41]).

Более чем через 25 лет после формулировки и доказательства существования митохондрий как электрического кабеля в журнале *Nature* была опубликована работа из лаборатории Роберта Балабана, в точности воспроизводящая уже описанную идею, принцип и методический характер организации и функционирования митохондриального ретикула в кардиомиоцитах [56] с той лишь разницей, что использовалась более современная методическая база. Позже в ряде других публикаций (например, Glancy et al. [57]) из этой же лаборатории по непонятным причинам однозначно интерпретируемые опыты, поставленные в Москве, были поставлены под сомнение («However, there are contradictory reports of the functional connectivity of the cardiac mitochondrial reticulum» [57]), правда, с последующим подтверждением правоты ранних идей и доказательств.

Кроме примеров игнорирования первоисточника кабельной теории протяженных сопрягающих мембран, включая внутренние мембраны митохондрий, была осуществлена в какой-то мере критика основ кабельной теории функционирования митохондриального ретикула, что требует особого рассмотрения [58]. На очень хорошей методической основе было показано, что кристы в пределах одной митохондрии могут иметь разный трансмембранный потенциал. Сами авторы данного исследования отчетливо понимали некоторое расхождение их данных с кабельной теорией и предлагали разумное объяснение, основы которого мы обсуждали ранее (см. рис. 3 в статье Зоров и соавт. [59]), когда

приводили как старые, так и современные данные о структуре и организации крист [60, 61]. Эти данные условно можно представить как доказательство наличия внутри митохондрий субмитохондриальных частиц, имеющих или не имеющих электрический контакт с внутренней митохондриальной мембраной, что подбрасывает старые представления о том, что митохондриальные кристы образуют континуум с внутренней мембраной. На основании такого представления о структуре митохондрий кристы могут представлять собой отдельные организации сопрягающих мембран, не всегда имеющие электрическое соединение с внутренней мембраной, и они могут иметь разный трансмембранный потенциал. При этом внутренняя мембрана митохондрий представляет собой непрерывную и эквипотенциальную структуру и является материальной основой теории митохондриального электрического кабеля.

Однако нельзя исключить еще один сценарий, который без критической оценки методических особенностей полученных данных [62] может быть интерпретирован как отсутствие кабельных свойств протяженных митохондрий. Это касается опытов по оценке энергизации митохондрий при использовании красителя JC-1, флуоресценция которого зависит от концентрации зонда. При высоких концентрациях JC-1, соответствующих его концентрации в матриксе высокоэнергизованных митохондрий, образуются так называемые J-агрегаты, при возбуждении испускающие свет в красной области, в то время как в низкопотенциальных митохондриях, где концентрация зонда не столь высокая, J-агрегаты не образуются, и при возбуждении испускается свет в зеленой области спектра. Однако при использовании обычной флуоресцентной микроскопии было замечено, что на протяжении одного митохондриального филамента можно было наблюдать чередование областей с красной и зеленой флуоресценцией, что могло трактоваться как отсутствие эквипотенциальности по длине филамента и определенное чередование низко- и высокопотенциальных отсеков по длине одного митохондриального филамента [62].

Есть два момента, которые надо учитывать при использовании и интерпретации флуоресцентных сигналов от JC-1. Во-первых, этот агент достаточно липофилен и будет распределяться не только в соответствии со значениями мембранного потенциала на внутренней митохондриальной мембране, но и в соответствии с липофильным окружением в митохондрии, которое может быть неодинаково по всему объему митохондрий. Но главное —

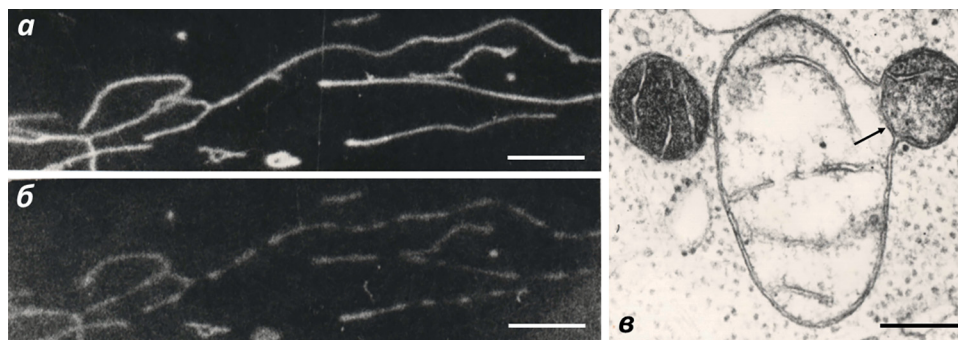


Рис. 3. Фрагментация митохондрий в клетках. Окраска этилпродаминоом. *а* — Нормальный фибробласт человека. *б* — Та же клетка после 10-секундного воздействия возбуждающим светом. Масштабная линейка — 5 мкм. *в* — Электронная микроскопия митохондрии в клетке культуры почек эмбриона свиньи, подвергнутой воздействию ротенона (1 мкМ, 24 ч). Видно наличие отдельных по морфологии компартментов, разделенных септой (указана стрелкой). Масштабная линейка — 0,3 мкм

это то, что эта «многоцветность» одиночной митохондрии в клетке появляется не сразу, а в процессе наблюдения, что может быть результатом фотодинамического эффекта, приводящего сначала к образованию септ внутри митохондрий, разделяющих одну протяженную митохондрию на ряд электрически изолированных отсеков (рис. 3), с последующей фрагментацией митохондриального филамента.

Этот процесс образования септ может происходить в секундной шкале при облучении достаточно сильным светом, возбуждающим краситель. Электронно-микроскопические данные подтверждают, что в процессе инициации фрагментации митохондриального ретикулума септа может разделять митохондрию на отсеки разной конфигурации, соответствующие разной степени энергизации (рис 3, в, а также рис. 6 в статье Zorov et al. [29]).

Критиков электрической кабельной теории митохондрий было существенно меньше, чем тех, которые поддерживали эту концепцию. Очень важной работой, подкрепляющей базовые принципы кабельной теории, было решение вопроса о том, насколько непрерывен матрикс по всему пространству митохондриального дерева. В одном из исследований использовали фотоактивируемый зеленый флуоресцентный белок, находящийся исключительно в матриксе митохондрий, для мечення отдельных митохондриальных сетей в клетке в сочетании с мониторингом мембранного потенциала митохондрий в режиме реального времени [63]. При этом была обнаружена непрерывность матрикса в пределах одного изопотенциального митохондриального кластера. Неизменная эквипотенциальность отдельных митохондриальных сетей позволила предположить, что гетерогенный характер мембранного потенциала в митохондриях клетки отражает различия между отдельными сетями.

К такому же выводу о непрерывности матрикса в пределах одной несептированной митохондрии (одиночного электрического кабеля) и о невозможности функциональной коммуникации матриксов соседних митохондрий пришли и другие исследователи. Полученные данные послужили структурно-функциональной основой понимания морфологической и функциональной гетерогенности митохондрий в клетке [64, 65].

Завершая этот раздел, можно с достаточной уверенностью сказать, что функционирование митохондрии как электрического кабеля является доказанным. Однако вполне вероятно, что митохондриальные сети могут нести и другие гипотетические функции, которые мы обсудим.

ДРУГИЕ ГИПОТЕТИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ПРОТЯЖЕННЫХ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ СТРУКТУР

Обеспечение однородности распределения редокс-потенциала по всему объему клетки. Рассматривая одиночную, но единую, непрерывную по матриксу митохондриальную сеть, на всем протяжении которой $\Delta\Psi$ одинаков (вся сеть эквипотенциальна), а сам мембранный потенциал отражает работу протонных помп, приводимых в действие за счет окисления восстановленных эквивалентов, прежде всего NAD(P)H, надо учесть, что мембранный потенциал ($\Delta\Psi$), вернее, электрохимический потенциал ионов водорода ($\Delta\mu\text{H}^+$) в стационарных условиях должен находиться в термодинамическом равновесии с редокс-потенциалом, создаваемым парой NAD(P)H/NAD(P). В свою очередь, эта пара находится в равновесии с парой восстановленный глутатион/окисленный глутатион (GSH/GSSG), при этом оба являются

основными буферными редокс-системами в клетке [66].

Таким образом, за счет эквипотенциальности митохондриальной сети, в идеальном случае покрывающей всю толщу клетки, эта сеть обеспечивает равномерное распределение редокс-потенциала по всему объему клетки, являясь в некотором роде «мешалкой», не допуская создания больших локальных областей с разным редокс-потенциалом. Ситуация может резко измениться в условиях вынужденной фрагментации/расщепления митохондриальной сети, когда каждый митохондриальный фрагмент будет создавать вокруг себя редокс-окружение в соответствии с величиной мембранного потенциала на внутренней мембране этого фрагмента. Учитывая, что фрагментация ассоциируется с наличием окислительного стресса, приводящего к увеличению гетерогенности митохондрий по мембранному потенциалу [29, 34], вполне ожидаемой является гетерогенность распределения редокс-потенциала в клетке после фрагментации митохондрий.

Проводник кислорода. Известно, что растворимость кислорода в липидных мембранах и их гидрофобных компонентах выше, чем в водной фазе, в результате чего в митохондриальных мембранах концентрация кислорода выше, чем в цитозоле. Несмотря на то что именно во внутренней мембране митохондрий локализован основной потребитель кислорода (цитохромоксидаза), все равно мембраны можно рассматривать как буферы кислорода, помогающие облегчать диффузию O_2 по митохондрии. Это в какой-то степени обеспечивает уравнивание распределения кислорода по объему клетки и не допускает создания локальных гипоксических областей. Конечно же это будет сильно зависеть от активности митохондриального дыхания, что определяет диаметр так называемого цилиндра Крога (объемное распределение кислорода в ткани вокруг капилляров, несущих кислород, зависящее от скорости доставки кислорода и его потребления [67]).

Проводник протонов. В случае равнозначности не только мембранного потенциала по всей длине митохондрии, но и всего $\Delta\mu H^+$, в состав которого, кроме значения мембранного потенциала, входит и градиент ионов водорода (ΔpH), величина ΔpH также будет одинакова по всей ее длине. Это приведет к тому, что окружение гигантской митохондрии будет иметь одинаковые значения pH, даже без учета возможности ускоренного проведения протонов по мембранам в соответствии с меха-

низмом De Grotthuss [68] по упорядоченным молекулам воды в примембранных слоях [69]. Таким образом, как и в случае с предполагаемым «перемешиванием» редокс-потенциала, гигантская митохондрия будет «перемешивать» pH по всей длине своего окружения.

Уравнивание внутриклеточных концентраций ионов калия. Учитывая недавно открытую возможность митохондриальной калиевой энергетики [6–8], приводимой в действие трансмембранным потенциалом, мы вправе ожидать равномерное распределение ионов калия по внутриклеточному объему в окружении гигантской митохондрии.

Таким образом, митохондриальная сеть по многим параметрам может служить структурой, обеспечивающей равномерное распределение по клетке разных компонентов, и служить своеобразной внутриклеточной «мешалкой».

МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ

В приведенном материале мы делали акцент на проблемах адекватного снабжения живой системы необходимым материалом для нормального течения метаболизма, в частности энергетического метаболизма, будь то клетка, орган или организм. Полное соответствие доставки насущным нуждам живой клетки определяет понятие гомеостаза, и отклонения в любую сторону могут быть чреваты возникновением патологического фенотипа. Эти отклонения могут быть вызваны физико-химическим воздействием на систему, и одним из таких факторов является воздействие, сопровождающееся возникновением окислительного стресса. Патогенез окислительного стресса слишком очевиден, и приведение примеров такого рода занимает большую часть научной литературы. Мы можем лишь кратко коснуться тех медицинских проблем, которые составляют малую долю от громадного числа широко обсуждаемых неврологических или кардиологических аспектов, оставляя на заднем плане проблемы акушерства и неонатологии, хотя задача поддержания редокс-гомеостаза в клетках там имеет не меньшее значение.

Из нашего логического предположения, что митохондриальная сеть может служить для обеспечения равновесия редокс-потенциала в клетке, следует, что окислительный стресс, как первопричина или следствие внутренних нарушений и следующие за этим изменения структуры сети, уводит внутриклеточное

содержимое от состояния равновесия, что неминуемо приводит к изменению внутриклеточного метаболического гомеостаза. Это касается громадного ряда патологий, и мы лишь в качестве примера возьмем генеральные проблемы акушерства, гинекологии и неонатологии, которые составляют ведущую часть заболеваемости и детской и взрослой смертности. Особо надлежит обратить внимание на окислительный стресс, сопровождающий разные патологии, являющиеся предметом этих отраслей медицины [70, 71], в частности такие как преэклампсия, определяемая как гипертензия и протеинурия, возникшие после 20 недель гестации, и задержка роста плода [72, 73]. Одной из причин преэклампсии является имплантация плаценты, приводящая к ремоделированию артерий матери и снижению кровотока к плоду. Это может вызывать резкую восприимчивость к колебаниям в кровотоке и, как следствие, приводить к изменениям редокс-статуса клеток как плаценты, так и плода, характерным для ишемии-реперфузии. Реперфузионное повреждение плаценты сопровождается генерацией активных форм кислорода и азота с образованием окисленных продуктов, обладающих сигнальными и патогенными свойствами при значительном повышении их концентраций, что, прежде всего, приводит к дисфункции клеток эндотелия [74, 75]. Таким образом, эти продукты являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, что позволяет предположить о возможной функциональной связи между плацентой и сердечно-сосудистой системой, причем в основе такой сигнализации лежат компоненты, поддерживающие или нарушающие редокс-статус матери и плода [76].

Пришло понимание того, что именно митохондрии в должной мере определяют редокс-статус биологической системы и плаценты, в частности [77–80]. Как мы указывали раньше, именно лабильность митохондриальных структур и функций в значительной степени является показателем редокс-статуса клетки и не только. Процесс фрагментации митохондрий, как почти обязательный ответ на возникший окислительный стресс, является также и обязательным в механизме контроля качества митохондрий [29, 33]. Разница между первой и второй опцией состоит в том, что окислительный стресс приводит к глобальной фрагментации митохондриальной популяции в одиночной клетке, в то время как в процессе программируемого уничтожения нефункциональных митохондрий фрагментация локальна, и ей

предшествует внутренняя перестройка митохондрий с последующим отделением фрагмента митохондрий с неправильно функционирующим содержимым от митохондриальной сети (которая может сохранять свою трехмерную структуру), и в этом состоит принцип митофагии (митоптоза) [29]. Однако и в том, и в другом случае фрагментация (расщепление) идет с участием белков расщепления (например, Drp1 и Fis1), уровень которых в плаценте коррелирует с тяжестью заболевания матери и плода, включая размер последнего [81, 82], что свидетельствует о прямой связи патологии с митохондриальной структурой, которая может служить показателем патологического фенотипа клетки.

Очевидность вовлеченности окислительного стресса в патогенез и необходимость поддержания редокс-состояния клетки и ее компонентов, прежде всего митохондрий, привели к пониманию, что одной из возможностей терапевтического вмешательства является нормализация редокс-статуса в клетках органа. В недавней работе при использовании эндотелиальных клеток пупочной вены человека было показано, что после воздействия на них плазмы крови беременных женщин с преэклампсией наблюдается снижение функций митохондрий этих клеток, ассоциированное с повышенной генерацией активных форм кислорода [83]. Одновременно в клетках наблюдалась повышенная экспрессия маркеров воспаления TNF- α , TLR-9 и ICAM-1. Митохондриально-направленный антиоксидант MitoTempo снижал выработку супероксида митохондриями в клетках, подвергшихся воздействию плазмы крови беременных с преэклампсией, нормализовал митохондриальный метаболизм и значительно восстанавливал воспалительный профиль клеток. Эти данные подтверждают функциональную роль митохондриальной редокс-сигнализации в патогенезе преэклампсии и предлагают терапевтические пути, направленные на сохранение митохондриальной структуры и функций.

Вклад авторов. П.А. Абрамичева, Н.В. Андрианова, В.А. Бабенко, Л.Д. Зорова, С.Д. Зоров, И.Б. Певзнер, В.А. Попков, Д.С. Семенович, Э.И. Якупова, Д.Н. Силачев, Е.Ю. Плотников, Г.Т. Сухих, Д.Б. Зоров — общее обсуждение идеологии и планов работы; Д.Б. Зоров — написание рукописи; Д.Н. Силачев, Е.Ю. Плотников, Г.Т. Сухих, Д.Б. Зоров — руководство и контроль исследования; П.А. Абрамичева, Н.В. Андрианова, В.А. Бабенко, Л.Д. Зорова, С.Д. Зоров, И.Б. Певзнер, В.А. Попков,

Д.С. Семенович, Э.И. Якупова, Д.Н. Силачев, Е.Ю. Плотников, Г.Т. Сухих – редактирование рукописи.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mitchell, P. (1961) Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemiosmotic type of mechanism, *Nature*, **191**, 144-148, doi: 10.1038/191144a0.
- Mitchell, P. (1966) Chemiosmotic coupling in oxidative and photosynthetic phosphorylation, *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.*, **41**, 445-502, doi: 10.1111/j.1469-185X.1966.tb01501.x.
- Mitchell, P. (2011) Chemiosmotic coupling in oxidative and photosynthetic phosphorylation. 1966, *Biochim Biophys Acta*, **1807**, 1507-1538, doi: 10.1016/j.bbabi.2011.09.018.
- Mitchell, P. (1979) David Keilin's respiratory chain concept and its chemiosmotic consequences, *Science*, **206**, 1148-1159, doi: 10.1126/science.388618.
- Juhaszova, M., Koblinsky, E., Zorov, D. B., Aon, M. A., Cortassa, S., and Sollott, S. J. (2022) Setting the record straight: a new twist on the chemiosmotic mechanism of oxidative Phosphorylation, *Function (Oxf)*, **3**, zqac018, doi: 10.1093/function/zqac018.
- Juhaszova, M., Koblinsky, E., Zorov, D. B., Nuss, H. B., Yaniv, Y., Fishbein, K. W., de Cabo, R., Montoliu, L., Gabelli, S. B., Aon, M. A., Cortassa, S., and Sollott, S. J. (2021) ATP synthase K⁺- and H⁺-fluxes drive ATP synthesis and enable mitochondrial K⁺-“Uniporter” function: I. Characterization of ion fluxes, *Function (Oxf)*, **3**, zqab065, doi: 10.1093/function/zqab065.
- Juhaszova, M., Koblinsky, E., Zorov, D. B., Nuss, H. B., Yaniv, Y., Fishbein, K. W., de Cabo, R., Montoliu, L., Gabelli, S. B., Aon, M. A., Cortassa, S., and Sollott, S. J. (2022) ATP synthase K⁺- and H⁺-fluxes drive ATP synthesis and enable mitochondrial K⁺-“Uniporter” function: II. Ion and ATP synthase flux regulation, *Function (Oxf)*, **3**, zqac001, doi: 10.1093/function/zqac001.
- Зоров Д. Б. (2022) Окно в калиевый мир. Открытие калиевой энергетики в митохондриях и идентичности митохондриального АТФ-зависимого K⁺-канала, *Биохимия*, **87**, 1007-1013, doi: 10.31857/S0320972522080024.
- Cortassa, S., Aon, M. A., Juhaszova, M., Koblinsky, E., Zorov, D. B., and Sollott, S. J. (2022) Computational modeling of mitochondrial K⁺- and H⁺-driven ATP synthesis, *J. Mol. Cell Cardiol.*, **165**, 9-18, doi: 10.1016/j.yjmcc.2021.12.005.
- Williams, R. J. P. (1961) Possible functions of chains of catalysts, *J. Theor. Biol.*, **1**, 1-13, doi: 10.1016/0022-5193(61)90023-6.
- Williams, R. J. P. (1962) Possible functions of chains of catalysts II, *J. Theor. Biol.*, **3**, 209-220, doi: 10.1016/S0022-5193(62)80015-0.
- Williams, R. J. P. (1978) The multifarious couplings of energy transduction, *Biochim. Biophys. Acta*, **505**, 1-44, doi: 10.1016/0304-4173(78)90007-1.
- Williams, R. J. P. (2001) The structures of organelles and reticula: localised bioenergetics and metabolism, *Chembiochem*, **2**, 637-641, doi: 10.1002/1439-7633(20010903)2:9<637::AID-CBIC637>3.0.CO;2-7.
- Kell, D. B. (1979) On the functional proton current pathway of electron transport phosphorylation. An electrodic view, *Biochim. Biophys. Acta*, **549**, 55-99, doi: 10.1016/0304-4173(79)90018-1.
- Mulkidjanian, A. Y., Heberle, J., and Cherepanov, D. A. (2006) Protons and interfaces: implications for biological energy conversion, *Biochim. Biophys. Acta*, **1757**, 913-930, doi: 10.1016/j.bbabi.2006.02.015.
- 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., Sollott, S. J., and Zorov, D. B. (2018) Mitochondrial membrane potential, *Anal. Biochem.*, **552**, 50-59, doi: 10.1016/j.ab.2017.07.009.
- Skulachev, V. P. (1971) Energy transformations in the respiratory chain, *Curr. Top. Bioenergetics*, **4**, 127-190, doi: 10.1016/B978-0-12-152504-0.50010-1.
- Bakeeva, L. E., Chentsov, Y. 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.
- 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.
- Johnson, L. V., Walsh, M. L., and Chen, L. B. (1980) Localization of mitochondria in living cells with rhodamine 123, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 990-994, doi: 10.1073/pnas.77.2.990.
- Bereiter-Hahn, J., and Vöth, M. (1994) Dynamics of mitochondria in living cells: shape changes, dislocations, fusion, and fission of mitochondria,

- Microsc. Res. Tech.*, **27**, 198-219, doi: 10.1002/jemt.1070270303.
22. Bensley, R. R. (1911) Studies on the pancreas of the guinea pig, *Am. J. Anat.*, **12**, 297-388, doi: 10.1002/aja.1000120304.
 23. Мурванидзе Г. В., Северина И. И., Скулачев В. П. (1981) Этилпродамин – проникающий катион и флуоресцентный индикатор мембранного потенциала цианобактерий *in vivo*, *Докл. Акад. Наук СССР*, **261**, 1252-1254.
 24. 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.
 25. Avad, A. S., Vorobjev, I. A., and Zorov, D. B. (1984) Fragmentation of mitochondrial reticulum, *Proceedings of the XVI Congress of FEBS*, abst. XI-80.
 26. Полякова И. А., Зоров Д. Б., Лейкина М. И. (1995) Структурно-функциональные изменения хондриома культивированных клеток при нарушении энергетического метаболизма, *Докл. Акад. Наук СССР*, **342**, 553-555.
 27. Skulachev, V. P., Bakeeva, L. E., Chernyak, B. V., Domnina, L. V., Minin, A. A., Pletjushkina, O. Y., Saprunova, V. B., Skulachev, I. V., Tsyplenkova, V. G., Vasiliev, J. M., Yaguzhinsky, L. S., and Zorov, D. B. (2004) 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Pletjushkina, O. Y., Lyamzaev, K. G., Popova, E. N., Nepryakhina, O. K., Ivanova, O. Y., Domnina, L. V., Chernyak, B. V., and Skulachev, V. P. (2006) Effect of oxidative stress on dynamics of mitochondrial reticulum, *Biochim. Biophys. Acta*, **1757**, 518-524, doi: 10.1016/j.bbabo.2006.03.018.
 31. Giacomello, M., Pyakurel, A., Glytsou, C., and Scorrano, L. (2020) The cell biology of mitochondrial membrane dynamics, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **21**, 204-224, doi: 10.1038/s41580-020-0210-7.
 32. Twig, G., Elorza, A., Molina, A. J. A., Mohamed, H., Wikstrom, J. D., Walzer, G., Stiles, L., Haigh, S. E., Katz, S., Las, G., Alroy, J., Wu, M., Py, B. F., Yuan, J., Deeney, J. T., Corkey, B. E., and Shirihai, O. S. (2008) Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy, *EMBO J.*, **27**, 433-446, doi: 10.1038/sj.emboj.7601963.
 33. 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.
 34. Попков В. А., Плотников Е. Ю., Лямзаев К. Г., Силачев Д. Н., Зорова Л. Д., Певзнер И. Б., Янкаускас С. С., Зоров С. Д., Бабенко В. А., Зоров Д. Б. (2015) Миторазнообразие, *Биохимия*, **80**, 631-641.
 35. Hoffman, H. P., and Avers, C. H. (1973) Mitochondrion of yeast: ultrastructural evidence for one giant, branched organelle per cell, *Science*, **181**, 749-751, doi: 10.1126/science.181.4101.749.
 36. Heasman, J., Quarmby, J., and Wylie, C. C. (1984) The mitochondrial cloud of *Xenopus* oocytes: the source of germinal granule material, *Dev. Biol.*, **105**, 458-469, doi: 10.1016/0012-1606(84)90303-8.
 37. Pratt, S. A. (1968) An electron microscope study of nebenkern formation and differentiation in spermatids of *Murgantia histrionica* (Hemiptera, Pentatomidae), *J. Morphol.*, **126**, 31-65, doi: 10.1002/jmor.1051260104.
 38. Andre, J. (1962) Contribution to the knowledge of the chondrioma study of its ultrastructural modifications during spermatogenesis [in French], *J. Ultrastruct. Res.*, **Suppl. 3**, 1-185.
 39. Fawcett, D. W. (1958) The structure of the mammalian spermatozoon, *Int. Rev. Cytol.*, **7**, 195-234, doi: 10.1016/S0074-7696(08)62688-1.
 40. Eddy, E. M. (1974) Fine structural observations on the form and distribution of nuage in germ cells of the rat, *Anat. Rec.*, **178**, 731-757, doi: 10.1002/ar.1091780406.
 41. Motta, P. M., Nottola, S. A., Makabe, S., and Heyn, R. (2000) Mitochondrial morphology in human fetal and adult female germ cells, *Hum. Reprod.*, **15 Suppl 2**, 129-147, doi: 10.1093/humrep/15.suppl_2.129.
 42. Bakeeva, L. E., Chentsov, Y. S., and Skulachev, V. P. (1983) Intermitochondrial contacts in myocardiocytes, *J. Mol. Cell Cardiol.*, **15**, 413-420, doi: 10.1016/0022-2828(83)90261-4.
 43. Bleck, C. K. E., Kim, Y., Willingham, T. B., and Glancy, B. (2018) Subcellular connectomic analyses of energy networks in striated muscle, *Nat. Commun.*, **9**, 5111, doi: 10.1038/s41467-018-07676-y.
 44. Kim, Y., Ajayi, P. T., Bleck, C. K. E., and Glancy, B. (2022) Three-dimensional remodelling of the cellular energy distribution system during postnatal heart development, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **377**, 20210322, doi: 10.1098/rstb.2021.0322.
 45. Yaniv, Y., Juhaszova, M., Nuss, H. B., Wang, S., Zorov, D. B., Lakatta, E. G., and Sollott, S. J. (2010) Matching ATP supply and demand in mammalian heart: *in vivo*, *in vitro*, and *in silico* perspectives,

- Ann. N Y Acad. Sci.*, **1188**, 133-142, doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05093.x.
46. Boardman N. T., Trani, G., Scalabrin, M., Romanello, V., and Wüst, R. C. I. (2023) Intra-cellular to inter-organ mitochondrial communication in striated muscle in health and disease, *Endocr. Rev.*, **44**, 668-692, doi: 10.1210/endrev/bnad004, doi: 10.1210/endrev/bnad004.
 47. 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.
 48. Turovsky, E. A., Golovicheva, V. V., Varlamova, E. G., Danilina, T. I., Goryunov, K. V., Shevtsova, Y. A., Pevzner, I. B., Zorova, L. D., Babenko, V. A., Evtushenko, E. A., Zharikova, A. A., Khutornenko, A. A., Kovalchuk, S. I., Plotnikov, E. Y., Zorov, D. B., Sukhikh, G. T., and Silachev, D. N. (2022) Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles afford neuroprotection by modulating PI3K/AKT pathway and calcium oscillations, *Int. J. Biol. Sci.*, **18**, 5345-5368, doi: 10.7150/ijbs.73747.
 49. Zorova, L. D., Kovalchuk, S. I., Popkov, V. A., Chernikov, V. P., Zharikova, A. A., Khutornenko, A. A., Zorov, S. D., Plokhikh, K. S., Zinovkin, R. A., Evtushenko, E. A., Babenko, V. A., Pevzner, I. B., Shevtsova, Y. A., Goryunov, K. V., Plotnikov, E. Y., Silachev, D. N., Sukhikh, G. T., and Zorov, D. B. (2022) Do Extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells contain functional mitochondria? *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 7408, doi: 10.3390/ijms23137408.
 50. Драчев В. А., Зоров Д. Б. (1986) Митохондрия как электрический кабель. Экспериментальная проверка гипотезы, *Докл. Акад. Наук СССР*, **287**, 1237-1238.
 51. 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.
 52. Picard, M., McManus, M. J., Csordás, G., Várnai, P., Dorn, G. W., 2nd, Williams, D., Hajnóczky, G., and Wallace, D. C. (2015) Trans-mitochondrial coordination of cristae at regulated membrane junctions, *Nat. Commun.*, **6**, 6259, doi: 10.1038/ncomms7259.
 53. Konstantinova, S. A., Mannella, C. A., Skulachev, V. P., and Zorov, D. B. (1995) Immunoelectron microscopic study of the distribution of porin on outer membranes of rat heart mitochondria, *J. Bioenerg. Biomembr.*, **27**, 93-99, doi: 10.1007/BF02110336.
 54. Zorov, D. B., Skulachev, V. P., and Halangk, V. (1990) Membranous electric cable. 4. Mitochondrial helix of the rat spermatozoa, *Biol. Membr.*, **7**, 243-249.
 55. Severina, I. I., Skulachev, V. P., and Zorov, D. B. (1988) Coupling membranes as energy-transmitting cables. II. Cyanobacterial trichomes, *J. Cell Biol.*, **107**, 497-501, doi: 10.1083/jcb.107.2.497.
 56. Glancy, B., Hartnell, L. M., Malide, D., Yu, Z. X., Combs, C. A., Connelly, P. S., Subramaniam, S., and Balaban, R. S. (2015) Mitochondrial reticulum for cellular energy distribution in muscle, *Nature*, **523**, 617-620, doi: 10.1038/nature14614.
 57. Glancy, B., Hartnell, L. M., Combs, C. A., Femnou, A., Sun, J., Murphy, E., Subramaniam, S., and Balaban, R. S. (2017) Power grid protection of the muscle mitochondrial reticulum, *Cell Rep.*, **19**, 487-496, doi: 10.1016/j.celrep.2017.03.063.
 58. Wolf, D. M., Segawa, M., Kondadi, A. K., Anand, R., Bailey, S. T., Reichert, A. S., van der Bliek, A. M., Shackelford, D. B., Liesa, M., and Shrihihi, O. S. (2019) Individual cristae within the same mitochondrion display different membrane potentials and are functionally independent, *EMBO J.*, **38**, e101056, doi: 10.15252/embj.2018101056.
 59. Зоров Д. Б., Плотников Е. Ю., Силачев Д. Н., Зорова Л. Д., Певзнер И. Б., Зоров С. Д., Бабенко В. А., Янкаускас С. С., Попков В. А., Савина П. С. (2014) Микробиота и митобиота. Поставив знак равенства между митохондрией и бактерией, *Биохимия*, **79**, 1252-1268.
 60. Daems, W. T., and Wisse, E. (1966) Shape and attachment of the cristae mitochondriales in mouse hepatic cell mitochondria, *J. Ultrastruct. Res.*, **16**, 123-140, doi: 10.1016/S0022-5320(66)80027-8.
 61. Mannella, C. A., Marko, M., and Buttle, K. (1997) Reconsidering mitochondrial structure: new views of an old organelle, *Trends Biochem. Sci.*, **22**, 37-38, doi: 10.1016/S0968-0004(96)30050-9.
 62. Smiley, S. T., Reers, M., Mottola-Hartshorn, C., Lin, M., Chen, A., Smith, T. W., Steele, G. D., Jr., and Chen, L. B. (1991) Intracellular heterogeneity in mitochondrial membrane potentials revealed by a J-aggregate-forming lipophilic cation JC-1, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 3671-3675, doi: 10.1073/pnas.88.9.3671.
 63. Twig, G., Graf, S. A., Wikstrom, J. D., Mohamed, H., Haigh, S. E., Elorza, A., Deutsch, M., Zurgil, N., Reynolds, N., and Shrihihi, O. S. (2006) Tagging and tracking individual networks within a complex mitochondrial web with photoactivatable GFP, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **291**, C176-C184, doi: 10.1152/ajpcell.00348.2005.
 64. Collins, T. J., and Bootman, M. D. (2003) Mitochondria are morphologically heterogeneous within cells, *J. Exp. Biol.*, **206** (Pt 12), 1993-2000, doi: 10.1242/jeb.00244.
 65. Collins, T. J., Berridge, M. J., Lipp, P., and Bootman, M. D. (2002) Mitochondria are morphologically and functionally heterogeneous within cells, *EMBO J.*, **21**, 1616-1627, doi: 10.1093/emboj/21.7.1616.

66. Ghosh, D., Levault, K. R., and Brewer, G. J. (2014) Relative importance of redox buffers GSH and NAD(P)H in age-related neurodegeneration and Alzheimer disease-like mouse neurons, *Aging Cell*, **13**, 631-640, doi: 10.1111/accel.12216.
67. McGuire, B. J., and Secomb, T. W. (2001) A theoretical model for oxygen transport in skeletal muscle under conditions of high oxygen demand, *J. Appl. Physiol.* (1985), **91**, 2255-2265, doi: 10.1152/jappl.2001.91.5.2255.
68. De Grotthuss, C.J.T. (1806) On the decomposition of water and the bodies it holds in solution using galvanic electricity [in French], *Ann. Chim. (Paris)*, **58**, 54-73.
69. Morelli, A. M., Ravera, S., Calzia, D., and Panfoli, I. (2019) An update of the chemiosmotic theory as suggested by possible proton currents inside the coupling membrane, *Open Biol.*, **9**, 180221, doi: 10.1098/rsob.180221.
70. Mannaerts, D., Faes, E., Cos, P., Briedé, J. J., Gyselaers, W., Cornette, J., Gorbanev, Y., Bogaerts, A., Spaanderman, M., Van Craenenbroeck, E., and Jacquemyn, Y. (2018) Oxidative stress in healthy pregnancy and preeclampsia is linked to chronic inflammation, iron status and vascular function, *PLoS One*, **13**, e0202919, doi: 10.1371/journal.pone.0202919.
71. Toboła-Wróbel, K., Pietryga, M., Dydowicz, P., Napierała, M., Brązert, J., and Florek, E. (2020) Association of oxidative stress on pregnancy, *Oxid. Med. Cell Longev.*, **2020**, 6398520, doi: 10.1155/2020/6398520.
72. Mert, I., Oruc, A. S., Yuksel, S., Cakar, E. S., Buyukkagıncı, U., Karaer, A., and Danisman, N. (2012) Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction, *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, **38**, 658-664, doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01771.x.
73. Rashid, C., Bansal, A., and Simmons, R. A. (2018) Oxidative stress, intrauterine growth restriction, and developmental programming of type 2 diabetes, *Physiology*, **33**, 348-359, doi: 10.1152/physiol.00023.2018.
74. Lyall, F., Robson, S. C., and Bulmer, J. N. (2013) Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome, *Hypertension*, **62**, 1046-1054, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01892.
75. Ness, R. B., and Sibai, B. M. (2006) Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **195**, 40-49, doi: 10.1016/j.ajog.2005.07.049.
76. Manna, S., Ruano, C. S. M., Hegenbarth, J. C., Vaiman, D., Gupta, S., McCarthy, F. P., Méhats, C., McCarthy, C., Apicella, C., and Scheel, J. (2022) Computational models on pathological redox signalling driven by pregnancy: a review, *Antioxidants (Basel)*, **11**, 585, doi: 10.3390/antiox11030585.
77. Holland, O., Dekker Nitert, M., Gallo, L. A., Vejzovic, M., Fisher, J. J., and Perkins, A. V. (2017) Placental mitochondrial function and structure in gestational disorders, *Placenta*, **54**, 2-9, doi: 10.1016/j.placenta.2016.12.012.
78. Salazar-Petres, E., Pereira-Carvalho, D., Lopez-Tello, J., and Sferruzzi-Perri, A. N. (2022) Placental structure, function, and mitochondrial phenotype relate to fetal size in each fetal sex in mice, *Biol. Reprod.*, **106**, 1292-1311, doi: 10.1093/biolre/roac056.
79. Vangrieken, P., Al-Nasiry, S., Bast, A., Leermakers, P. A., Tulen, C. B. M., Schiffrers, P. M. H., van Schooten, F. J., and Remels, A. H. V. (2021) Placental mitochondrial abnormalities in preeclampsia, *Reprod. Sci.*, **28**, 2186-2199, doi: 10.1007/s43032-021-00464-y.
80. Vangrieken, P., Al-Nasiry, S., Bast, A., Leermakers, P. A., Tulen, C. B. M., Janssen, G. M. J., Kaminski, I., Geomini, I., Lemmens, T., Schiffrers, P. M. H., van Schooten, F. J., and Remels, A. H. V. (2012) Hypoxia-induced mitochondrial abnormalities in cells of the placenta, *PLoS One*, **16**, e0245155, doi: 10.1371/journal.pone.0245155.
81. Bartho, L. A., Fisher, J. J., Cuffe, J. S. M., and Perkins, A. V. (2020) Mitochondrial transformations in the aging human placenta, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **319**, E981-E994, doi: 10.1152/ajpendo.00354.2020.
82. Kolac, U. K., Kurek Eken, M., Ünübol, M., Donmez Yalcin, G., and Yalcin, A. (2021) The effect of gestational diabetes on the expression of mitochondrial fusion proteins in placental tissue, *Placenta*, **115**, 106-114, doi: 10.1016/j.placenta.2021.09.015.
83. McCarthy, C., and Kenny, L. C. (2016) Therapeutically targeting mitochondrial redox signalling alleviates endothelial dysfunction in preeclampsia, *Sci. Rep.*, **6**, 32683, doi: 10.1038/srep32683.

MITOCHONDRIAL NETWORK: ELECTRIC CABLE AND MORE

Review

P. A. Abramicheva¹, N. V. Andrianova¹, V. A. Babenko^{1,2}, L. D. Zorova^{1,2}, S. D. Zorov^{1,3},
I. B. Pevzner^{1,2}, V. A. Popkov^{1,2}, D. S. Semenov¹, E. I. Yakupova¹, D. N. Silachev^{1,2},
E. Y. Plotnikov^{1,2}, G. T. Sukhikh², and D. B. Zorov^{1,2*}

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

² *Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 117997 Moscow, Russia*

³ *Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Lomonosov Moscow State University, 119991 Moscow, Russia*

Mitochondria in a cell can unite and organize complex extended structures that extend over the entire cellular volume, ensuring a uniform supply of energy to cellular compartments with ATP synthesized in the mitochondria. In accordance with the chemiosmotic concept, the energy of oxidation of respiratory substrates is largely stored in the form of an electrical potential difference on the inner membrane of mitochondria. The theory of the functioning of extended mitochondrial structures as intracellular electrical wires suggests that mitochondria provide the fast delivery of electrical energy through the cellular volume, with following use of this energy for ATP synthesis, thereby speeding up the process of ATP delivery compared to the rather slow diffusion of ATP in the cell. The analytical review gives the history of the cable theory, solved and unsolved critical problems, the lability of the mitochondrial network and the role of oxidative stress in this process. In addition to the already proven functioning of extended mitochondrial structures as electrical cables, a few of additional functions are proposed, in particular, the hypothesis is put forward that mitochondrial networks provide a uniform distribution of redox potential throughout the cell, which can change in pathological conditions during fragmentation of the mitochondrial reticulum. A few of pathologies accompanied by a violation of the redox status and the participation of mitochondria in them are considered.

Keywords: mitochondria, reticulum, network, electricity, membrane potential, fragmentation, fission, cardiomyocytes, spermatozoa, oxidative stress, redox, preeclampsia, fetal growth retardation