

МИКРОБИОТА И МИТОБИОТА. ПОСТАВИВ ЗНАК РАВЕНСТВА МЕЖДУ МИТОХОНДРИЕЙ И БАКТЕРИЕЙ

Обзор

© 2014 Д.Б. Зоров^{1*}, Е.Ю. Плотников¹, Д.Н. Силачев¹,
Л.Д. Зорова², И.Б. Певзнер³, С.Д. Зоров³, В.А. Бабенко³,
С.С. Янкаускас³, В.А. Попков³, П.С. Савина^{3,4}

¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, 119991 Москва;
факс: (495)939-0338, электронная почта: zorov@genebee.msu.ru

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
Международный лазерный центр, 119991 Москва

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

⁴ Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина,
биологический факультет, 620002 Екатеринбург

Поступила в редакцию 11.06.14

Характерное для последнего времени возрождение старых теорий и постановка их на современные научные рельсы в значительной мере имеют отношение и к митохондриальной науке. Учитывая распространенное мнение, что митохондрия – это симбионт, имеющий древнее бактериальное происхождение, вполне могут подлежать пересмотру процессы, присущие митохондриальной физиологии (при сопоставлении этих процессов с возможным участием в них бактерий). При таком сопоставлении вместе с обсуждением роли микробиоты в патогенезе допустимо обсуждать роль «митобиоты» (можно ввести такой термин) как совокупности разных фенотипов митохондрий в организме, отражающих патологическое изменение генома митохондрий. При постановке знака равенства между митохондрией и бактерией можно найти сходство между митохондриальной и бактериальной теорией рака. Наличие термина «бактериальная инфекция» позволяет предположить «митохондриальную инфекцию», а митохондриальная (окислительная) теория старения может некоторым образом трансформироваться в «бактериальную теорию старения». Возможность существования таких процессов и данные, подтверждающие их наличие, обсуждаются в данном обзоре. Если такое сопоставление имеет право на существование, то гомеостаз «митобиоты» имеет такую же физиологическую значимость, как и гомеостаз микробиоты, усиленно обсуждающийся в последнее время.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: митохондрии, ультраструктура, бактерии, микробиота, митобиота, митогормезис, болезни, воспаление, рак, инфекция, старение, смерть, фенотоз.

МИТОХОНДРИИ. ЭВОЛЮЦИОННАЯ И ПОСТЭВОЛЮЦИОННАЯ ИСТОРИЯ

Современная информационная революция в естественных науках, позволяющая максимально быстро найти и проанализировать старые, часто забытые, теории и разработки, которые в силу недостаточного развития в прошлом экспериментальной базы подлежали долговременному забвению или игнорированию, привела к возможности их реанимирования и пересмотра, учитывая современное развитие науки. В этом плане представляется возможность произвести некие со-

поставления структуры и функций митохондрий, учитывая предпочтительную теорию их бактериального происхождения.

В предыдущих двух выпусках «Феноптоза» (в рамках журнала «Биохимия») на основе того, что существует вероятность, что митохондрии могут отвечать не только за гибель клетки, но органа и организма [1], было сделано предложение изменить трактовку понятия митохондриальной медицины [2], учитывая значительное влияние функционирования митохондрий на патогенез. И в той, и в другой статьях мы проводили параллель между митохондриями и бактериями и даже предполагали, что взаимоотношения между митохондрией и клеткой-хозяином

* Адресат для корреспонденции.

не только могут рассматриваться как симбиотические, но и иметь со стороны митохондрии паразитические проявления, которые характерны для бактерий [2].

Более того, учитывая критическую роль митохондрии в организации убийства клетки (а может быть и органа, и организма), причем не всегда идущую параллельно с планами восстановления на месте убитой клетки новой клетки, такой симбиоз между митохондрией и другими частями клетки (или другими клетками) кажется, по крайней мере, странным.

Первые упоминания о структуре, которую сегодня называют митохондрией, относятся к 1841 г., когда Хенле описал некие гранулы, окружающие миофибриллы в миоцитах [3]. Через 16 лет шведский анатом Колликер подробно описал организацию этих гранул в мышечной клетке в ряды между миофибриллами, назвав их «*blasse Kornchen*», т.е. «бледные гранулы», более того, предположив, что эти гранулы имеют отношение к метаболизму мышечных волокон [4]. В 1890 г. Ретциус назвал эти гранулы «саркосомы» [5], сделав большой шаг по отличию этих гранул от жировых включений. Кроме этого он наблюдал эти гранулы в районе I дисков миофибрилл, как и Кайал в 1888 г. [6]. Позже Рего и Фавр отнесли эти гранулы к митохондриям [7] после того как Бенда в 1900 г. ввел термин «митохондрии», скомбинировав греческие слова «*μιτος*» (нить) и «*χονδριος*» (зерно) [8]. Автор этого термина, который используется и поныне, ввел специфическую технику окрашивания митохондрий, которая постоянно совершенствуется и сейчас.

Общепризнанным в настоящее время является представление о бактериальном происхождении митохондрий, которое включает понятие эндосимбиоза. Эндосимбиотическая теория происхождения митохондрий рассматривалась в конце XIX — начале XX в. и скорее имеет отношение к хлоропластам, которые, как предположил русский ботаник К. Мережковский, имеют бактериальное происхождение [9, 10]. В принципе подобные рассуждения высказывались и ранее — в 1883 г. такое предположение о симбиотическом взаимоотношении хлоропластов с клеткой не совсем четко высказал Шимпер [11]. В 20-х гг. XX в. Валлин назвал взаимодействия митохондрий с клеткой симбиозом [12, 13]. Эта точка зрения долго игнорировалась и была воскрешена работами Сагана [14] и Маргулиса [15]. Митохондрии для Сагана являлись частным примером общей теории, объясняющей кажущийся разрыв между эукариотами и прокариотами. В соответствии с этой теорией, первой стадией происхождения эукариот из прокариот

было приспособление последних к новой атмосфере, содержащей кислород за счет внедрения аэробного прокариотического микроба (протомитохондрия) в цитоплазму гетеротрофного анаэроба. В результате эндосимбиоз стал облигатным и привел к возникновению первых аэробных амитотических амебоидных организмов, что произошло ~600 млн. лет назад. Параллельно с этим предположением возникает суждение о митохондриях (с их собственной ДНК (мДНК)) как носителях «цитоплазматической» наследственности, в частности, основанное на анализе менделевского распределения митохондрий и пластид от поколения к поколению. Основным аргументом, подкрепляющим бактериальное происхождение митохондрий, является большое сходство химического состава бактерий и митохондрий и сходство элементов биоэнергетики, хотя, естественно, великое разнообразие среды обитания бактерий приводит к такому же разнообразию их биоэнергетики.

РАЗНООБРАЗИЕ МИТОХОНДРИЙ. ВВЕДЕНИЕ ТЕРМИНА «МИТОБИОТА»

Биоэнергетическое разнообразие митохондрий также очень значительное, как и у бактерий. Особенно это заметно в клетках дрожжей, что опять же можно объяснить разнообразием сред обитания этих эукариотов. У более высокоорганизованных эукариот биоэнергетика не столь разнообразна, хотя оценить степень этого разнообразия не просто. Разнообразие митохондриальной биоэнергетики животных не столь высоко, хотя почти анаэробная среда обитания (в частности, у паразитических гельминтов, например, аскариды) приводит к тому, что эффективно используется лишь часть дыхательной цепи [16].

Разнообразие митохондриальных функций явно определяется специализацией клеток и тканей [17]. Ясно, что в клетках с высокой метаболической активностью биоэнергетическая компонента митохондриального функционирования приобретает определяющее значение, в то время как в других клетках альтернативные митохондриальные функции могут превалировать над биоэнергетическими (например, синтез стероидов в митохондриях стероидогенных тканей или производство тепла в клетках бурого жира за счет разобщающего белка митохондрий).

Генетическое разнообразие митохондрий по определению вроде бы не может быть большим, так как именно генетическое постоянство мДНК является «визитной карточкой» индивидуума и одной из основ его идентификации. Од-

нако это имеет место только для молодых и здоровых особей. Любое наследуемое или приобретенное изменение состава мДНК (точечные мутации, делеции и вставки, заметные как в гомо-, так и гетероплазмическом исполнении) является основой целого ряда патологий, входящих в разряд митохондриальной медицины [2].

Изменение генетической составляющей митохондрий приводит к очевидным ультраструктурным изменениям митохондрий, в результате чего возникает колоссальная фенотипическая вариабельность митохондрий. Напомним, что из полутора тысяч белков митохондрий всего лишь 13 полипептидов закодировано в митохондриальном геноме, в то время как остальные кодируются в ядре, в результате чего митохондриальные патологии являются результатом нарушения двух генетических составляющих этих белков, включая процессы транскрипции и трансляции, равно как и посттрансляционных изменений [2]. На рис. 1 приведены некоторые примеры такой фенотипической вариабельности.

Снова отметим, что фенотипическая вариабельность может определяться патологическими изменениями, в результате чего в клетке носителя патологии могут присутствовать разные популяции митохондрий, серьезно отличающиеся по ультраструктуре. В этом смысле снова надо обратиться к известным данным по фенотипическому проявлению целого ряда митохондриальных болезней, когда болезнь становится заметной лишь тогда, когда порог гетероплазмии мДНК (т.е. соотношения патологических форм мДНК к дикому типу) достигает определенного уровня. Из этого следует достаточно тривиальный вывод, что на фенотипическом (ультраструктурном) уровне можно диагностировать патологию по соотношению митохондрий с нормальной и измененной ультраструктурой. Пример наличия такой *ультраструктурной* вариабельности в популяции митохондрий в пределах одной клетки приведен на рис. 2, а, б, где отчетливо видно наличие нормальных и измененных митохондрий в аксоне носителя нейрологической патологии.

Напрашивается вывод, что изменение ультраструктуры есть результат биохимических изменений, произошедших в митохондрии, которые в свою очередь могут быть результатом генетических изменений, в частности в митохондриальном геноме. Пример такой *биохимической* вариабельности в популяции митохондрий в одной клетке дан на рис. 2, в, когда часть митохондрий может иметь, а другая — не иметь активной цитохромоксидазы, как частное выражение патологии, имеющей в данном случае генетическое начало. Отметим, что визуально сильных

ультраструктурных различий между «здоровыми» и «больными» митохондриями в последнем примере не наблюдается, что свидетельствует либо о неполном соответствии ультраструктурных изменений митохондрий биохимическим изменениям в них, либо о несовершенном состоянии оценки ультраструктуры митохондрий. К сожалению, надо признать последнее, ибо особого прогресса в оценке тонкой структурной организации митохондрий не наблюдается, несмотря на появление изысканных и дорогостоящих методов. Достаточно сравнить данные по ультраструктурной организации митохондрий, полученной классическим методом трансмиссионной электронной микроскопии более полувека назад, когда описали микроскопические соединения крист с внутренней мембраной (*pedicula cristae*) и аналогичные картинки, полученные в наше время методом электронно-микроскопической томографии высокого разрешения (рис. 3).

По аналогии с термином *микробиоты*, представляющей популяцию разных сосуществующих в некоем объеме бактерий, мы можем ввести термин *митобиоты*, как популяции митохондрий, сосуществующих в пределах одной клетки, с представителями с разной генетикой и биохимией. Сочетание разных по структуре и функциям митохондрий может приводить, с одной стороны, к их сосуществованию в клетке (влияние чужеродных митохондрий будет обсуждено в разделе «Известная бактериальная и возможная митохондриальная инфекция»), однако возможны и «недружественные» взаимоотношения между митохондриями, закрепленные в специальных программах по элиминации «митохондрий-пришельцев», например, в оплодотворенной яйцеклетке большинства млекопитающих, в которой сохраняются лишь митохондрии матери и уничтожаются митохондрии отца [18]. Очевидно, что элиминация митохондрий в клетке есть один из самых важных для клетки процессов, ибо длительное сохранение в митобиоте популяции митохондрий с нарушенной структурой и функциями чревато для организма патологическими последствиями. С ними клетка постоянно борется либо осуществляя контроль качества митохондрий и уничтожая те, которые не прошли такой контроль [19], либо уничтожая саму себя вместе с митохондриями по механизму программируемой гибели. Последний процесс явно свидетельствует о безысходности системы, в которой состояние митобиоты выходит за пределы допустимой гетерогенности. Все это указывает на максимальную важность сохранения гомеостаза митобиоты.

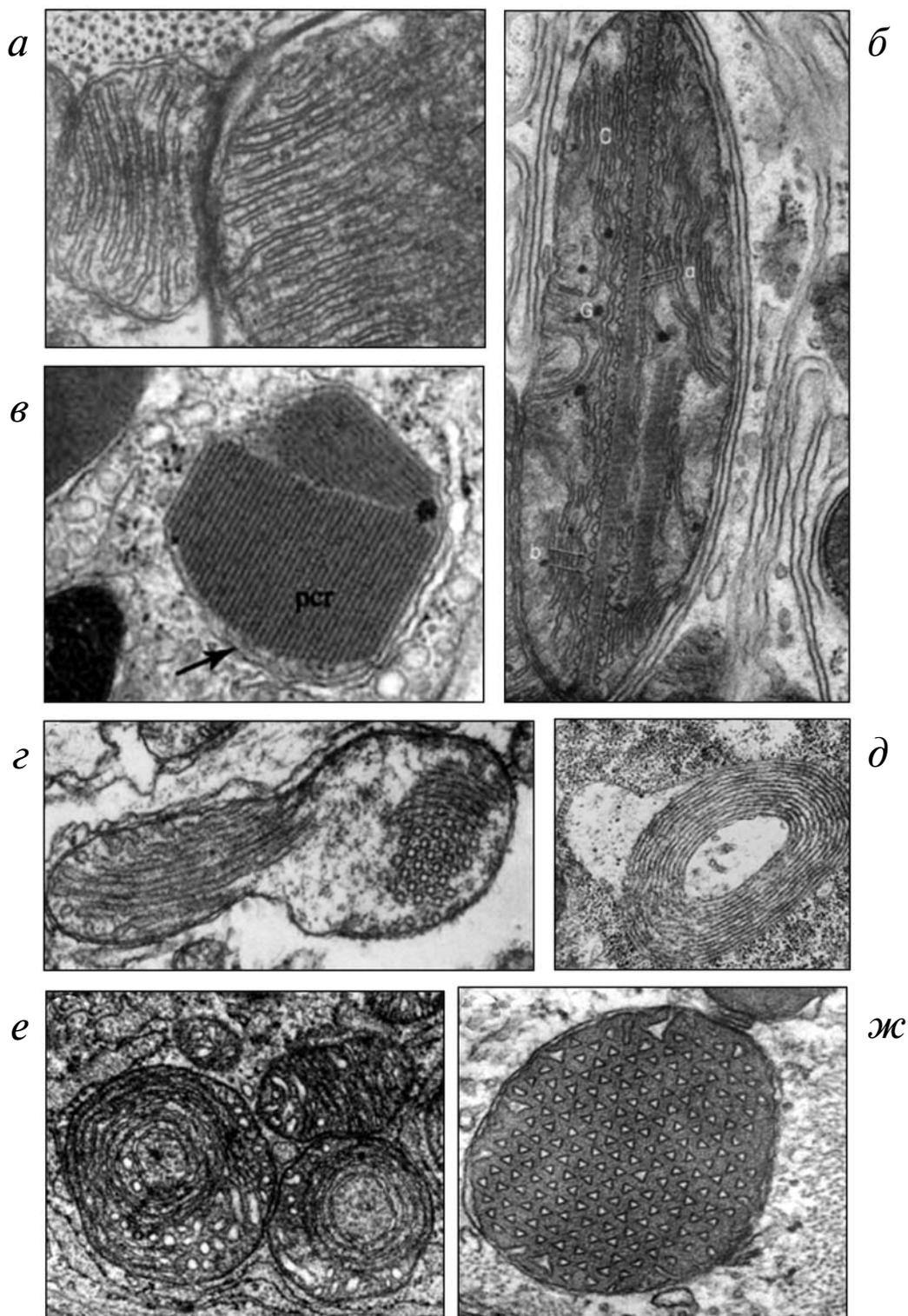


Рис. 1. Вариабельность ультраструктуры митохондрий в норме и при патологиях (фенотипическая вариабельность). *а* – Нормальная ультраструктура митохондрий в поперечно-полосатой мышце [116] (печатается с разрешения); *б* – внутримитохондриальные филаменты в почечных клетках после введения животным глицерина [117] (печатается с разрешения); *в* – паракристаллические структуры в митохондриях эндотелиальных клеток при митохондриальной цитопатии [118] (печатается с разрешения); *г* – призматические кристы в миокарде устрицы [119] (печатается с разрешения); *д* – циркулярные кристы в митохондрии больного митохондриальной миопатии с молочным ацидозом [120] (печатается с разрешения); *е* – митохондрии с циркулярными кристами в эндобронхиальной плазматической клеточной грануломе [121]; *ж* – призматические кристы в митохондрии в астроците из мозга хомячка [122] (печатается с разрешения)

КРАТКО О МИКРОБИОТЕ

Самые ранние известные предположения о важности микробиоты были высказаны Гиппократом, который говорил, что «...смерть сидит в кишечнике...» еще 400 лет до н.э. [20]. Гораздо позднее в конце XIX – начале XX в. мысль Гип-

пократа была подхвачена Л. Куне и лауреатом Нобелевской премии (1908 г.) И. Мечниковым. Куне считал, что избыточное потребление пищи и ее неправильный состав приводит к образованию кишечных токсинов [21]. Мечников предполагал, что при переваривании молока в кишечник поступает нужная микрофлора, и что

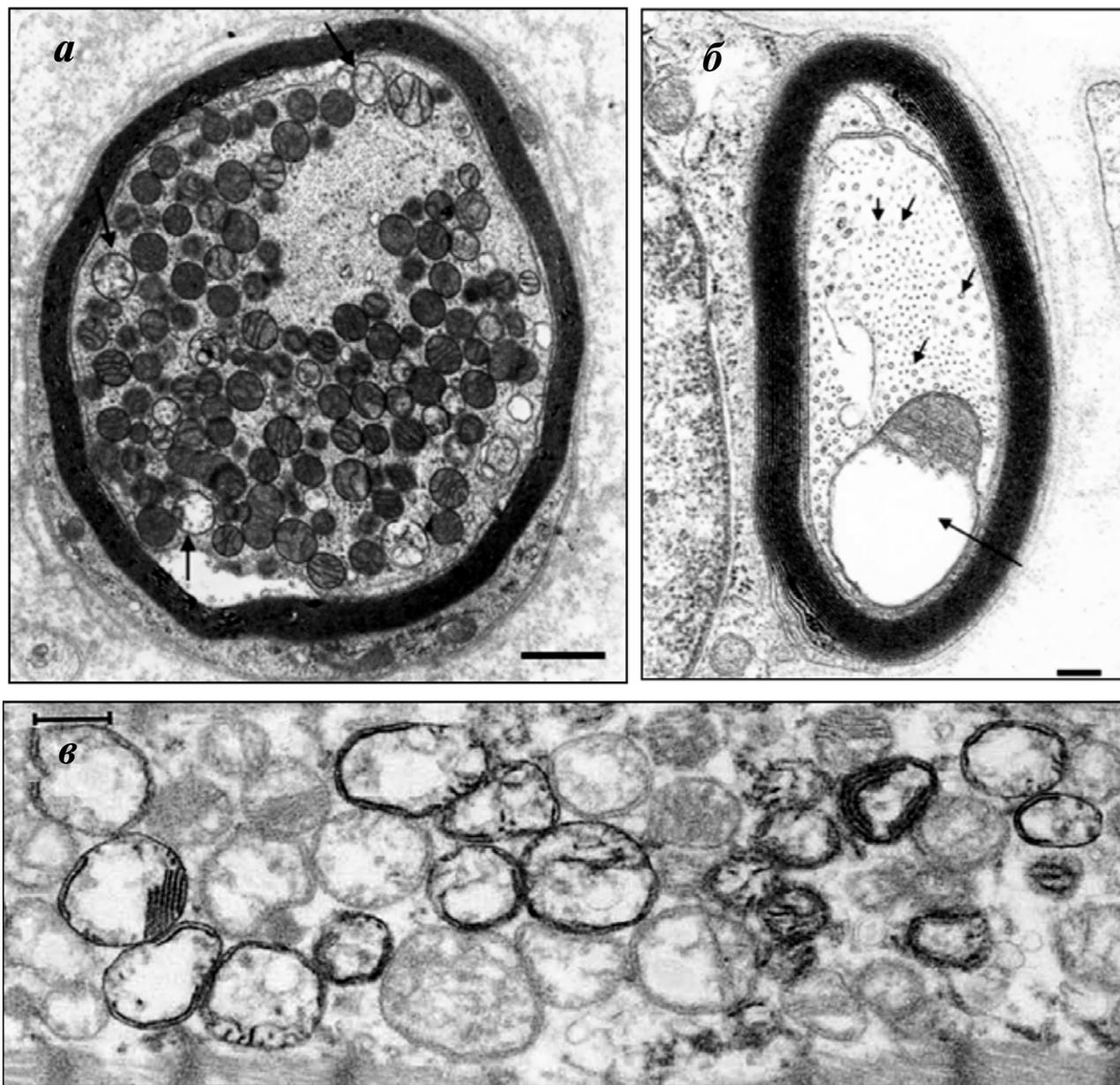


Рис. 2. Примеры патологической «митобиоты». *a* – Ультраструктура малоберцового нерва у пациента с большой делецией мДНК. Длинной стрелкой показана потеря крист внутри амелинированного аксона. Шкала – 200 нм. Маленькими стрелками показаны нейротубулы; *б* – митохондриальная популяция внутри миелинированного аксона пациента с некротическим васкулитом. Часть митохондрий в популяции имеет все признаки ультраструктурной патологии – матрикс просветлен, кристы отсутствуют. Шкала – 1 μm [123] (печатается с разрешения); *в* – только часть митохондрий в кардиомиоците пациента с наследственной митохондриальной гипертрофической кардиомиопатией содержит активную цитохромоксидазу [124] (печатается с разрешения)

многие болезни (включая старение) вызываются продуктами жизнедеятельности гнилостных бактерий, населяющих кишечник. Молочно-кислые бактерии были рекомендованы им для борьбы с этим гнилостными бактериями для устранения этой «аутоотоксикации». На самом деле он ввел термин «дисбактериоз», как ток-

сическое поражение кишечника (...я приписываю микробам наших толстых кишок возможность вызывать преждевременную старость и смерть...) [22] вследствие неправильного состава микрофлоры, изменения их распределения по кишечнику и изменения их метаболической активности.

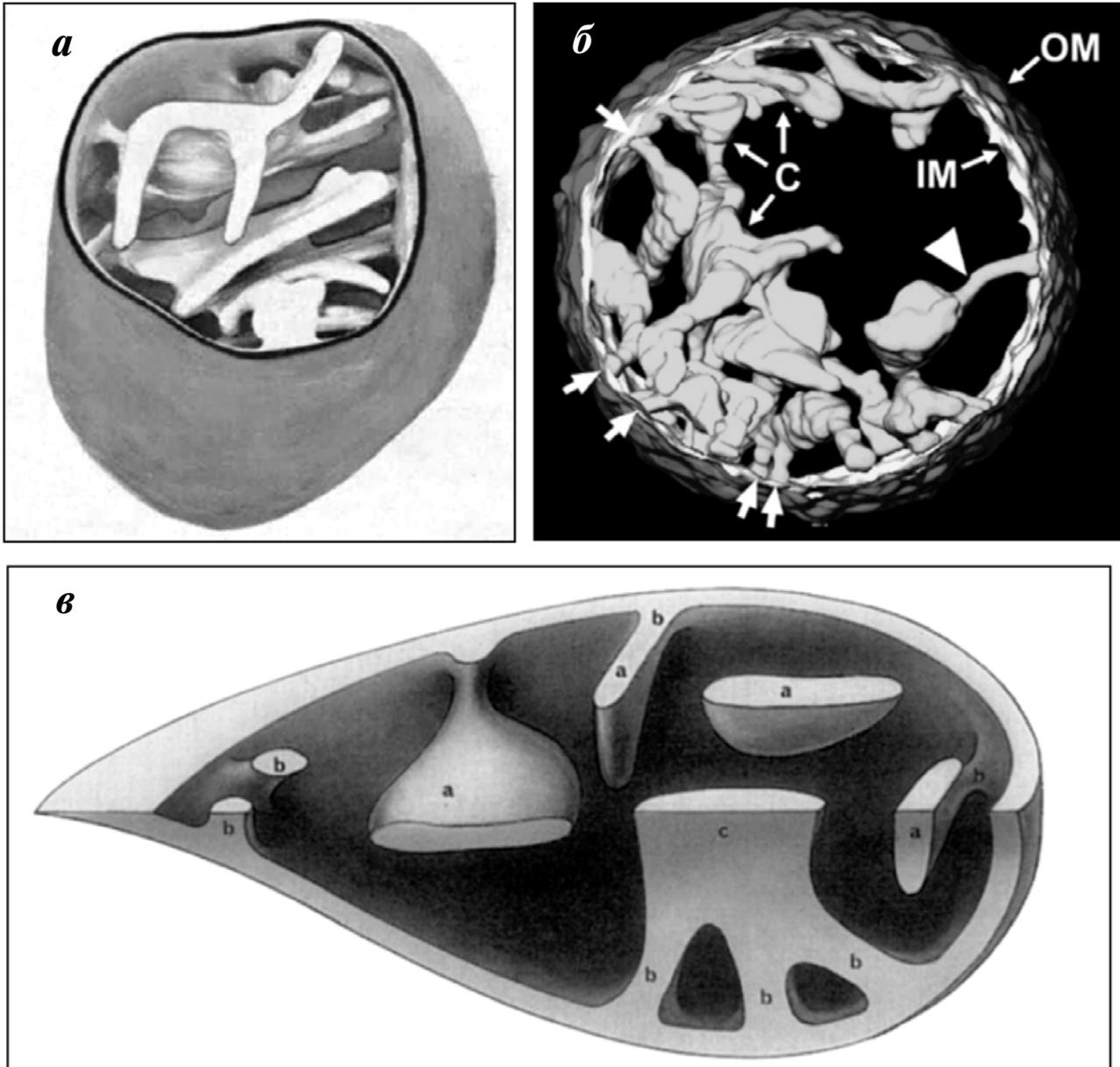


Рис. 3. Ультраструктура митохондрии. *a* – Трехмерная реконструкция митохондрии из части терминального аксона [125] (печатается с разрешения); *б* – внутренняя структура митохондрии печени крысы, полученная методом электронной томографии. *a* – кристы (cristae mitochondriales); *b* – ножки крист (pediculus cristae); *с* – кристы с набором ножек [126] (печатается с разрешения); OM – внешняя мембрана митохондрии, IM – внутренняя мембрана, C – кристы (жирными стрелками показаны места контакта крист с внутренней мембраной), треугольник указывает на тубулярное соединение кристы с мембраной; *в* – трехмерная реконструкция сегмента митохондрии паренхимы печени мыши, показывающая многообразие форм крист и их архитектуру в двух перпендикулярных плоскостях [127] (печатается с разрешения)

«Существует распространенная идея, будто микробы нашего кишечника находятся в симбиозе с нашим организмом; однако я полагаю обратное», — писал Мечников в предисловии к пятому изданию своей книги «Этюды о природе человека». «Я думаю, что мы вскармливаем большое количество вредных микробов, укорачивающих нашу жизнь и вызывающих преждевременную и мучительную старость».

В настоящее время важная роль кишечника в жизнедеятельности организма определилась не только его способностью осуществлять деградацию пищевых материалов с последующим всасыванием их в кровь, но и как место нахождения четко выраженной иммунной системы, сожительствующей с микробиотой. И очень убедительным выглядит предположение о том, что бактериальные патогены отвечают за сепсис кишечного происхождения и, в конечном итоге, за синдром системного воспалительного ответа, являющегося в большинстве случаев причиной смертности. Нарушения проницаемости кишечного эпителия приводят к поражению дистантных органов и, наверно, именно таким путем возникает синдром полиорганной недостаточности [23]. Уже представлены доказательства прямого отношения микробиоты к возникновению диабета 1-го и 2-го типа [24–26], атеросклероза [27], системного воспалительного ответа [28], ожоговой травме [29–31], аутизму [32–33], аллергии [34]. В замечательном обзоре Секирова и соавт. [35] описаны в виде сети взаимодействия разных представителей микробиоты человека с метаболизмом хозяина, причем отмечается, что каждый член бактериального сообщества занимает свою специальную нишу в общем биохимическом обмене человека. Из этого становится понятной сбалансированность такого взаимодействия и печальный результат дисбаланса, если какой-то из членов микробиоты выбывает из общей схемы, не говоря уж о замене одних представителей микробиоты другими и массовой ее элиминацией в результате непродуманного применения антибиотиков [35].

Уже начинает декларироваться важность микробиоты человека для решения проблем борьбы с разными патологиями, включая старение и программируемую гибель организма (феноптоз). Необходимо четкое понимание того, что состояние кишечника является критическим при рассмотрении проблемы увеличения продолжительности жизни и требует постоянного мониторинга и соответствующего ухода, который может утилитарно сводиться к уходу за гомеостазом микробиоты, пока еще не очень понятным способом/способами [23].

УЧАСТИЕ МИТОХОНДРИЙ В ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ

Митохондрия — основной продуцент АТФ в клетке и клетка усиленно использует его как богатое энергией соединение для поддержания ряда процессов (создание градиентов, механическое движение компонентов биологических машин, излучение света, прикрепление фосфатных групп к химическим микро- и макромолекулам и пр.). Однако все эти процессы в основном протекают внутри клетки. Содержание АТФ в клетке достигает миллимолярных концентраций, что, как мы раньше и отмечали, несколько парадоксально, учитывая микромолярную аффинность АТФ-потребляющих внутриклеточных систем, но мы ранее предложили объяснение этому как создание некоей буферной системы для поддержания гомеостаза митохондриального мембранного потенциала [2].

Ситуация резко меняется, если АТФ оказывается вне клетки, где он начинает играть роль модулятора иммунной системы, которая как мы неоднократно указывали, является первоопределяющей в большом ряду патологий, особенно при сепсисе, являющегося по определению многих, убийцей номер один. Напомним, что на сегодняшний день рассматривается два вида септического ответа — сопровождающийся бактериемией и имеющий все признаки сепсиса, но при стерильности крови [1]. Надо отметить, что задача устранения провоспалительных сигналов для лечения сепсиса пока оказалась неуспешной с полным провалом на последних фазах клинических испытаний ряда перспективных лекарств [36]. Демонстрация того, что устранение внеклеточного АТФ апиразой не только предотвращает как накопление IL-1 β , продукцию независимых от инфламмасомы цитокинов, таких как TNF и IL-10, так и клеточную дезинтеграцию, повреждение митохондрий, апоптоз, повреждение эпителиального барьера и даже смертность [37], является многообещающим подходом к лечению этой критически важной патологии, предположительно феноптической предназначенности [38].

МИТОГОРМЕЗИС

Казалось бы, АТФ не может в принципе рассматриваться как токсическое вещество, потому что препарат аденозинтрифосфата рекомендован для клинического использования при мышечной дистрофии и атонии, миоатрофии, рассеянном склерозе, полиомиелите, заболеваниях периферических сосудов (болезни Рейно, обли-

терирующем тромбангите, перемежающейся хромоте), пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, пигментной дегенерации сетчатки, при купировании пароксизмов наджелудочковой тахикардии, ишемической болезни сердца, слабости родовой деятельности и пр. [39]. Клинический препарат по определению не может быть токсическим, хотя, наверное, это требование никогда не выполнимо, ибо для всех препаратов существует токсическая доза и терапевтическое допустимое окно используемых доз. Понятно, что в малых дозах даже токсического вещества можно добиться не только прямого терапевтического эффекта, но и подготовить систему (адаптировать ее) к массивной атаке более высокими дозами. Классическим примером является ишемическое прекодиционирование, которое сводится к чередованию набора кратковременных перемежающихся доз гипоксии-реоксигенации для дальнейшего менее повреждающего ответа на длительный гипоксический инсульт [40]. Такие же адаптивные процессы происходят при адаптации к низким температурам за счет кратковременного воздействия низких температур, в результате чего возникает устойчивость к гипотермии, приложенной в большей временной шкале [41]. Известно, что Митридат, глава Понтийского царства, постоянно принимал яд в малых дозах, в результате чего не смог себя отравить, когда захотел это сделать. Такая концепция привыкания к ядам в токсикологии получила название «гормезиса» как любого двухфазного по дозе адаптивного ответа (низкая доза стимулирует — высокая доза убивает). Эта концепция не так давно стала применяться к митохондриям, получив название «митогормезиса» [42], определившего, что митохондриальный умеренный (мягкий) стресс обеспечивает устойчивость к болезням и гибели (кстати, может быть стоит задуматься над основными принципами «митогормезиса», чтобы понять терапевтический эффект «мягкого» разобщения окислительного фосфорилирования ([43, 44]). Одним из «ядовитых» компонентов митогормезиса стали считать митохондриальные оксиданты (активные формы кислорода (АФК)) [42], но пока еще никто не рассматривал как элементы митогормезиса DAMPs (damage associated molecular patterns), т.е. те компоненты, в частности митохондрий, которые вызывают иммунный, часто фатальный ответ системы (для объяснения см. [1]).

При рассмотрении АТФ как внеклеточного сигнализатора, который может быть условно токсичен (т.е. индуцировать процессы, в частности, в развитии гиперактивного иммунного ответа, которые будут «открывать огонь по сво-

им», в конечном счете вызывая гибель организма), надо оценить первичную сигнализацию. Это, наверно, не слишком сложно на принципиальном уровне, учитывая и многообразие пуриновых рецепторов, и их обилие (пуриnergические рецепторы являются самыми распространенными в живом организме [45]). Кроме этого надо вспомнить, что АТФ входит в список DAMPs наряду с другими компонентами (в частности, компонентами митохондрий) и является сильным модулятором разного рода клеточной активности [46]. Полную сигнальную функцию внеклеточного АТФ еще предстоит высчитать.

Чтобы воссоздать полную картину возможной бактериальной индукции любой патологии надо не забыть, что бактериальные белки, в силу достаточно высокой гомологии с митохондриальными, могут достаточно легко транспортироваться в митохондрии [47, 48]. Тем самым можно спекулировать о некоторой недружеской сигнальной «беседе» на белковом языке между настоящими и бывшими бактериями (митохондриями). Такая сигнализация приводит к тому, что бывшие бактерии после попадания в них такого сигнала в конечном счете запускают программу гибели клетки [49]. Это может быть расценено как некий антагонизм между бывшими и настоящими бактериями, приводящий к самоубийству клетки вместе с проникшими в нее бактериями с целью недопущения распространения инфекции (как разновидность самурайского закона «лучше умереть, чем ошибиться» [50]).

БАКТЕРИАЛЬНОЕ ПРОИСХОЖДЕНИЕ РАКА

О бактериальной природе рака задумывались еще в XVIII в., считая, что рак легких возникает на местах, формирующих рубец на легких после туберкулеза [51], таким образом предполагая, что *Mycobacterium tuberculosis* может быть причиной карциномы (история этой связи рака и туберкулеза изложена тезисно в [52] и подробно в [53]). Почти через век основоположник современной патологической анатомии Р. Вирхов замечает связь высокой частоты рака мочевого пузыря у пациентов, инфицированных *Schistosoma haematobium* [54, 55]. Кроме этого он делает открытие, которое в настоящее время является, наверно, основополагающим в теории рака, найдя в раковой ткани лимфоциты [55]. Как кажется теперь, анализируя указанные выше две публикации, Вирхов впервые логически увязал напрямую очевидную сегодня связь воспаления, инициированного бактериальными токсинами и канцерогенез [56–58].

Наверное, первым, кто предположил и, как ему казалось, обнаружил наличие паразитов в раковых клетках, был В. Рассел, работающий патологом в медицинской школе в Эдинбурге, который представил доклад на заседании Общества патологов в Лондоне 3 декабря 1890 г. Обнаруженных им округлых паразитов, обитающих внутри и вне раковой клетки и обладающих размером половины эритроцита, он назвал бластомицетами, предполагая их источником болезни. Его же современники считали, что Рассел наблюдал продукты клеточной деградации, но название осталось — «русселевские тельца». Однако в 1901 г. Харви Гейлорд, работающий в университете Баффало, штата Нью Йорк подтвердил данные Рассела [59], найдя в каждой исследованной раковой клетке русселевские тельца размером от обычного стафилококка до образований, размером ~50 мк. Как бы то ни было, в начале XX в. все онкологи, можно сказать большинством голосов, отвергли «раковых паразитов» как причину рака, хотя паразитарная теория рака периодически рассматривалась и эта история приведена в книге Алан Кантвелл «Раковый микроб», опубликованной в 1990 г. Другие истории аналогичных исследований и точек зрения приведены в книге Д. Кесса «Могут ли бактерии вызывать рак?», опубликованной в 1997 г. Из персонажей этих книг, заслуживающих упоминания, следует отметить Вильгельма Райха, который считал, что бактерии, названные им «Т-бациллы» (30-е гг. XX в.), обнаруживаются не только в раковых клетках, но и в крови раковых больных, и четыре женщины, Вирджиния Ливингстон, которая открыла метод окрашивания, как она считала, раковых микробов, затем Элеонор Александер Джексон, Ирен Дилер и Флоренс Сиберт — все они считали, что раковый микроб плеоморфен (т.е. имеет разнообразный фенотип) и фильтруем, т.е. на определенной стадии жизненного цикла он похож на вирусную частицу. Считалось, что эти микробы (известные как микоплазма) не имеют клеточной стенки и могут принимать форму кокков, но имеют способность значительно увеличиваться в размерах. Все же надо признаться, что большинство суждений этих ученых и врачей было наивным, не основанным на точных данных и не воспринималось научным сообществом серьезно. Даже в PubMed нельзя найти упоминание о работе Милтон Уэйнрайт, которую он опубликовал в «Current Trends in Microbiology» в 2006 г. [60], где предположил потенциальную канцерогенную роль наномикроорганизмов не вирусной природы.

Однако полностью отмести такую бактериальную концепцию возникновения рака не удалось, хотя история микробиологии рака стала

уже довольно богата. Мировое врачебное сообщество упорно не принимает эту точку зрения, и Стоун Фридберг, открывший в 1940-х гг. в желудке больного язвой бактерию, имеющую форму S, которая сегодня носит название *Helicobacter pylori*, поначалу был одинок. Ему никто не поверил, так как врачами догматически считалось, что в такой высокой кислотности бактерии жить не могут. Начальник Фридберга потребовал смелые темы и тот бросил свое исследование. А вот в 2005 г. за доказательство бактериальной природы язвы два австралийских ученых (Берри Маршалл и Робин Уаррен) получили Нобелевскую премию. А причиной язвы оказалась та самая *H. pylori*. И вот за последние менее чем 10 лет собрались весомые доказательства, что эта бактерия может рассматриваться как основная причина не только язвы, но и рака желудка [61, 62] и кроме этого опосредованной мукозным слоем β-клеточной лимфомы [63]. В настоящее время такая связь этих видов рака с бактериальным инфицированием, можно сказать, является доказанной. И это, наверное, пока единственная доказанная связь, в то время как для других инфекций причинно-следственная связь не слишком очевидна, и пока стоит лишь говорить об ассоциации той или иной инфекции с возникновением соответствующего онкологического заболевания.

Участником такой ассоциации с возникновением рака является другой патоген — *Streptococcus bovis*. Он с высокой частотой обнаруживается в микрофлоре кишечного тракта людей. Однако связь этого патогена с раком не совсем прямая, ибо она опосредуется эндокардитом, индуцированным инфицированием, при этом у большинства заболевших эндокардитом наблюдается рак прямой кишки, видимо, как результат хронического воспаления [64]. Есть свидетельства, что инфицирование *Chlamydia pneumoniae* резко усиливает риск возникновения рака легких [65, 66]. Есть и другие наблюдения связи инфицирования и возникновения рака, систематизированные в [67]. Короче говоря, бактериальная теория рака существует, и на это имеется достаточно много оснований [68]. Отдельная история, которая не будет описана здесь — это вирусная теория рака, но она не укладывается в контекст и идеологию наших рассуждений о бактериально-митохондриальной теории рака.

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ТЕОРИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА

В основе очень специфических процессов, которые определяют злокачественную трансформацию, лежит большое число неспецифи-

ческих причин, таких как радиация, химические агенты, вирусы, воспаление и т.п. Выдающийся биохимик Альберт Сент-Дьердьи писал: «Становится все труднее найти что-то, что не является канцерогеном» («It is getting more and more difficult to find something that is not carcinogenic»), что нашло выражение в описанном им «онкогенном парадоксе» [69], решение которого не последовало. Понимая неоднозначность видимой множественности причин рака при одном и том же следствии, постоянно идет поиск единого начала, вернее первичной мишени, которая в конечном виде определяет возникновение рака.

Понятно, что для клеток, чтобы они сохраняли жизнедеятельность и выполняли свои жизненные функции, определенные геномом, важно производить энергию в нужном виде и должном количестве. Этот очевидный факт неоднократно заставлял исследователей обратить свой взор на митохондрии как источник энергии, без которой невозможна клеточная трансформация и следующая за нею плохо контролируемая пролиферация.

В сегодняшней литературе считается, что первым, кто предположил, что митохондрии вовлечены в канцерогенез, был Отто Варбург, который обнаружил, что рак может быть вызван недостатком окислительного фосфорилирования [70] (Нобелевская премия в 1931 г.). Раковые клетки ориентированы на гликолитическое производство энергии даже в условиях высокого кислорода. Поэтому для раковых клеток очень характерным является гликолитический фенотип. Вопрос, почему, видимо находит объяснение в том, что другие источники и поставщики энергии в раковых клетках являются ненадежными. Значит, одну из причин неопластической трансформации надлежит искать в митохондриях — таков посыл был у исследователей и последователей Варбурга.

Действительно, митохондриальные дефекты являются причинами целого ряда генетических и приобретенных патологий [71]. Митохондрия является критическим элементом биоэнергетики, анаболизма, процесса клеточной гибели [72] и нарушение любого из этих путей чревато серьезным расстройством жизненных функций клетки. Для онкогенеза это означает то, что некоторое повреждение структуры и функций митохондрии является необходимым условием злокачественной трансформации, и это условие нашло свое подтверждение [73, 74]. Надо сказать, что на сегодня сформировался устойчивый сегмент знаний о том, что митохондрии раковых клеток являются в структурном и функциональном плане *ненормальными*, хотя бы в части производства энергии. Такие митохондрии имеют

фенотип, отличный от митохондрий нормальных клеток, в частности, что касается набора белков и липидов (суммировано в [75]). Уже давно было обнаружено, что появлению злокачественности и аэробного гликолиза предшествует потеря митохондриальных функций [76–79] и это определяет геномную нестабильность (суммировано в [75]). Митохондриальные ненормальности в ряде злокачественных опухолей (онкоцитомы) не только сопровождаются неконтролируемой *клеточной* пролиферацией, но и необъяснимо высокой *митохондриальной* пролиферацией, в результате которой митохондрии часто оккупируют всю цитоплазму (рис. 4). Обратим внимание, что онкоциты, в частности, возникают как токсический результат повреждения митохондрий (на рис. 4, б онкоцитомы вызвана гипероксией в легких, а в рис. 4, в — воздействием печеночного канцерогена). Есть мнение, что возникновение такого типа рака есть результат повреждения мДНК [80] и, как следствие, повреждение комплекса I [81], причем существует прямая корреляция между малым содержанием компонентов дыхательной цепи митохондрий и высокой агрессивностью опухоли [82]. Учитывая все это, становится очевидной патогенная роль митохондриальных АФК в онкогенезе [83, 84]. В конечной минимальной формулировке звучит однозначный вывод: накопление повреждения митохондрий во времени приводит к образованию злокачественной опухоли. Следует отметить, что *нормальное* митохондриальное функционирование *подавляет* образование опухоли [85]. Это дает возможность приписать митохондриям роль верховного судьи, принимающего решение: быть или не быть клетке злокачественной.

ИЗВЕСТНАЯ БАКТЕРИАЛЬНАЯ И ВОЗМОЖНАЯ МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Хотя в своем большинстве бактерии оккупируют и размножаются во внеклеточной фазе, часть из них может проходить в клетку, определяя степень бактериальной инвазии. Бактериальная инвазия в основном отмечена для макрофагов и эпителиоцитов, причем способ проникновения в эти два типа клеток различен — в то время как в макрофаги бактерии попадают с помощью эндоцитоза, то для прохождения в клетки эпителия требуется целый набор факторов, которые бактерия использует последовательно, в результате оказываясь в цитоплазме клетки-мишени. Бактериальная инвазия известна как для грамотрицательных (например, *Escherichia*,

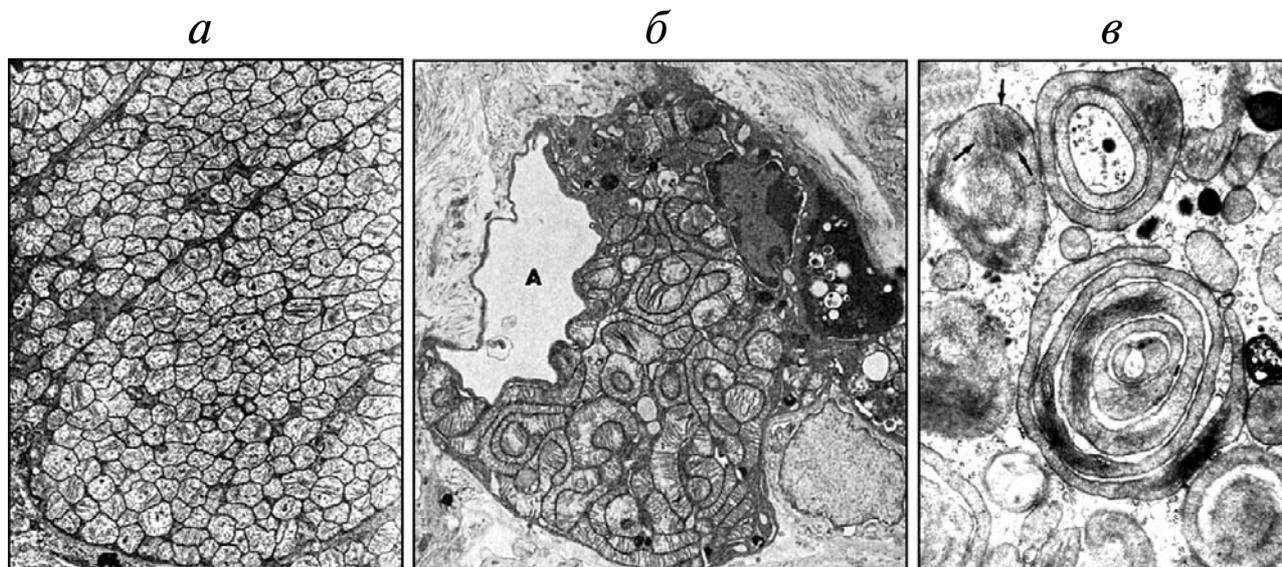


Рис. 4. Митохондриальная пролиферация в онкоцитах. *a* – Онкоциты в околоушной железе с цитоплазмой, полностью заполненной митохондриями; стрелками показаны митохондриальные включения [128] (печатается с разрешения); *б* – онкоцит, контактирующий с альвеолярным пространством (А) в легких, новорожденных крысят, дышавших в течение полугода 100%-ным кислородом; как и в *a*, цитоплазма онкоцита окруженного фиброзной тканью полностью заполнена пролиферирующими митохондриями (и [129], печатается с разрешения); *в* – онкоцит в эпителии почек крысы, получавшей нитрозоморфолин в течение нескольких недель. Часть митохондрий организована в цилиндры [130] (печатается с разрешения)

Chlamidia, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Yersinia*, *Legionella*, *Staphylococcus*, *Salmonella*), так и грамположительных бактерий (*Listeria*, *Mycobacterium*). Механизмы бактериальной инвазии клеток различны. Для некоторых бактерий начальной стадией инвазии является связывание с интегринами клеток хозяина, а другие поглощаются эндоцитозом с отсутствием стадии связывания с интегринами. Эндоцитоз бактерий характерен для клеток эпителия и макрофагов. После попадания внутрь клетки эндоцитозной вакуоли с живыми бактериями вакуолярная мембрана лизируется, после чего они выходят в цитоплазму, где ведут исключительно паразитический образ жизни.

Грамотрицательные бактерии выделяют токсины и ферменты, обеспечивающие их связывание с клеткой хозяина, реализуя патогенное действие без проникновения в клетку. Например, все грамотрицательные бактерии продуцируют эндотоксин – липополисахарид (ЛПС), который является компонентом клеточной стенки [86–88]. Введение ЛПС является одной из принятых моделей сепсиса, хотя и далекой от совершенства и подвергаемой постоянной критике [89]. Инъекция ЛПС в кровь вызывает целый ряд патологических симптомов у макроорганизма, в котором прежде всего возникает вос-

палительный ответ, важный вклад в который вносят медиаторы воспаления, такие как фактор некроза опухоли и интерлейкин-1 [89]. В наиболее критических случаях возникает состояние эндотоксического шока, сопровождаемое массовой гибелью клеток. Это свидетельствует о том, что патология бактериальной инфекции в значительной степени определяется воздействием первичных бактериальных токсинов и вторичных факторов, опосредованных первичными. Таким образом, для патологического проявления бактерий не обязательно проникать в здоровую клетку, а можно использовать патогенные экзоточные факторы, которые вызывают повреждение или гибель клетки хозяина.

Митохондриальная трансфекция, т.е. возможность проникновения чужеродных митохондрий из внеклеточной среды в клетку обсуждается крайне редко, просто потому, что такая возможность кажется достаточно абсурдной – слишком различными по химическому составу являются вне- и внутриклеточные условия, вроде бы исключающие наличие «свободно живущих» митохондрий. Однако есть целый кластер работ о проникновении митохондрий в клетку из соседних контактирующих клеток. При этом рассматривается возможность их транспорта по туннелирующим нанотрубочкам (образованиям

цитоплазматической мембраны, осуществляющих межклеточную коммуникацию), и пока нельзя исключить, что такой транспорт может происходить через щелевые контакты [90–93]. Есть тенденция считать, что такой перенос митохондрий может помочь в направлении дифференцировки недифференцированных клеток и осуществлять спасение клетки от митохондриальных дефектов [91, 92, 94]. В принципе такой перенос может иметь два результата – перенос в здоровую клетку «больных» митохондрий или перенос в большую клетку «здоровых» митохондрий. В одном случае такой перенос имел бы патогенное, а в другом лечашее действие, что говорит о возможном двойственном эффекте трансфекции митохондриями. В более ранних работах была неясна необходимость перенесения целых митохондрий, ибо в принципе для внесения новых свойств было достаточным перенесение в дефектную клетку только мДНК [95]. Трансфекция клетки мДНК – процесс теоретически возможный, и успешные попытки осуществить этот процесс на практике неоднократно проводили [96]. Отметим, что свободная мДНК, особенно у пациентов после травмы, легко детектируется в крови [97].

Одна из первых демонстраций возможности привнесения в клетку чужеродными митохондриями новых для клетки свойств была получена в 1982 г. Тогда в опытах по сокультивации клеток, чувствительных к хлорамфениколу и эфrapeптину и митохондрий, выделенных из клеток, резистентных к этим лекарствам, было обнаружено появление митохондрий внутри клеток (видимо, за счет эндоцитоза), сопровождаемое появлением нечувствительности клеток к этим антибиотикам [98].

Можно провести параллель бактериальных токсинов (например, ЛПС) с уже упомянутыми митохондриальными компонентами (интактными или измененными [99]) DAMPs [100], которые как и в случае бактерий, связываются с клеточными рецепторами, представленными семейством толл-подобных рецепторов [101], в частности с TLR-4 и TLR-9 [100, 102, 103], при этом инициируя врожденный иммунный ответ.

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ (ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ) ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ И УЧАСТИЕ БАКТЕРИЙ В ЭТОМ ПРОЦЕССЕ

В этом обзоре мы подробно не рассматривали окислительную (митохондриальную) теорию старения [104, 105], так как существует большое количество замечательных обзоров на эту тему

[106–108]. Отметим лишь суть этой теории, которая сводится к тому, что окислительное повреждение является основой, которая определяет процесс старения и, в конечном счете, продолжительность жизни. Учитывая то, что митохондрии являются, по всей видимости, основным продуцентом окислительных эквивалентов, именно митохондрии определяют процесс старения. Имеются противники митохондриальной теории старения, так как не все представители животного мира логически следуют правилам этой теории (обозревается в [109–112]), но сторонников этой теории все же большинство (обзор, разъясняющий разные аспекты окислительной теории старения, и объяснение имеющихся разногласий дан в [113]).

Как мы уже обсуждали выше, существует предположение о том, что бактерии, населяющие высшие организмы, определяют его старение, и приводили слова Мечникова, утверждавшего, что старение человека определяется микробиотой кишечника, для которой мы являемся хозяином.

Недавно в журнале «Cell» появился обзор под названием «Вы тот, кого Вы пригостили: модуляция микробиомом процесса старения» («You Are What You Host: Microbiome Modulation of the Aging Process») [114], где подробно рассматривается процесс регуляции старения хозяина населяющими его бактериями. И хотя рассматривается процесс старения нематоды *C. elegans*, но основные выраженные мысли применимы к любому хозяину, населенному микробиотой. При этом разбираются две составляющие межвидового взаимодействия высших организмов с населяющими их бактериями – симбиоз и патогенез. Учитывая близкое территориальное соседство бактерий и их хозяев, считается, что диффундирующие молекулы, продуцируемые бактериями, могут напрямую влиять на клетки хозяина. Поразительный пример: подавление штамма *E. coli* OP50, который живет у старых особей нематод и считается непатогенным, приводит к увеличению продолжительности жизни червей [115].

Наверное мы находимся в самом начале нового этапа пересмотра роли митохондрий в жизнедеятельности организма. Предыдущий скачок в митохондриологии, который можно считать революционным, произошел в районе 1996 г., когда был произведен резкий переход от традиционных воззрений на митохондрию как исключительно энергетическую машину к альтернативным митохондриальным функциям и прежде всего к роли митохондрий в гибели клетки. Этот переворот привел к существенному пе-

пераспределению ресурсов и перетеканию значительной части научного биологического сообщества, прежде всего молекулярных биологов, иммунологов и специалистов по внутриклеточной сигнализации в митохондриологию. С одной стороны, это усилило общий интерес к митохондри, сопровождаемый увеличением финансирования исследований митохондрий, но, с другой стороны, новые силы, влившиеся в эту новую для себя сферу, пришли со своим идеологическим и практическим багажом, в результате чего были преданы забвению старые добротные работы по структуре митохондрий и их соотношению к клеточным функциям. Цель этого обзора имеет образовательное значение и прежде всего для неклассических митохондриологов, чтобы помочь взглянуть на митохондрию с несколько другого угла зрения, учитывая ее возможное бактериальное происхождение. Если такой подход имеет смысл, то будет необходима

выборочная мобилизация микробиологического арсенала, в частности, для решения той части, которую мы только коснулись, а именно, если принять, что микробиота, населяющая лишь часть макроорганизма, определяет большую часть патологий, присущих хозяину, включая организацию его старения и гибели, то может ли митобиота, населяющая *все* клетки хозяина также определять эти же процессы. Для стимуляции таких размышлений и доказательств мы представили канву из данных, которые свидетельствуют о возможности и справедливости таких сопоставлений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 13-04-00484, 14-04-00300, 14-04-00542), Российского научного фонда (грант 14-24-00107) и Программы Президента РФ (МК-2508.2014.4).

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 Morosanova, M.A. (2012) The phenoptosis problem: what is causing the death of an organism? Lessons from acute kidney injury, *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 742–753.
- Zorov, D.B., Isaev, N.K., Plotnikov, E.Y., Silachev, D.N., Zorova, L.D., Pevzner, I.B., Morosanova, M.A., Jankauskas, S.S., Zorov, S.D., and Babenko, V.A. (2013) Perspectives of mitochondrial medicine, *Biochemistry (Moscow)*, **78**, 979–990.
- Henle, J. (1841) Mischungs- und Forbestandteile des menschlichen Körpers, in *Allgemeine Anatomie*, Verlag Leopold Voss, Leipzig, pp. 573–613.
- Kolliker, A. (1857) Einige Bemerkungen über die Endigungen der Hautnerven und den Bau der Muskeln, *Zwiss Zoologie*, **8**, 311–325.
- Retzius, G. (1890) Muskelfibrille und Sarcoplasma, *Biologische Untersuchungen Neue Folge*, **1**, 51–88.
- Cajal, S. (1888) Observations sur la texture des fibres musculaires des pattes et des ailes des insectes, *Intern Monatszeitschrift f. Anat. u. Physiol.*, 205–232, 253–276.
- Regaud, C., and Favre, M. (1909) Granulations interstitielles et mitochondries des fibres musculaires striées, *Compt. Rend.*, **148**, 661–664.
- Benda, C. (1900) Weitere Beobachtungen über die Mitochondria und ihr Verhältnis zu Sekretgranulationen nebst kritischen Bemerkungen, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, **24**, 166–178.
- Mereschkowski, C. (1905) Über Natur und Ursprung der Chromatophoren im Pflanzenreiche, *Biol. Centralbl.*, **25**, 593–604.
- Mereschkowsky, K. (1910) Theorie der zwei Plasmaarten als Grundlage der Symbiogenese, einer neuen Lehre von der Entstehung der Organismen, *Biol. Centralbl.*, **30**, 353–367.
- Schimper, A. (1883) Über die Entwicklung der Chlorophyllkörner und Farbkörper, *Bot. Zeitung*, **30**, 105–114, 121–131, 137–146, 153–162.
- Wallin, I. (1923) The Mitochondria Problem, *Amer. Nat.*, **57**, 255–261.
- Wallin, I. (1927) Symbiogenesis and the origin of species, in *The American Naturalist*, Williams & Wilkins Company, Baltimore, pp. 171.
- Sagan, L. (1967) On the origin of mitosing cells, *J. Theor. Biol.*, **14**, 255–274.
- Margulis, L. (1971) Symbiosis and evolution, *Sci. Am.*, **225**, 48–57.
- Harada, S., Inaoka, D.K., Ohmori, J., and Kita, K. (2013) Diversity of parasite complex II, *Biochim. Biophys. Acta*, **1827**, 658–667.
- 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.
- Sutovsky, P., Moreno, R.D., Ramalho-Santos, J., Dominko, T., Simerly, C., Schatten, G. (1999) Ubiquitin tag for sperm mitochondria, *Nature*, **402**, 371–372.
- Jin, S.M., Lazarou, M., Wang, C., Kane, L.A., Narendra, D.P., and Youle, R.J. (2010) Mitochondrial membrane potential regulates PINK1 import and proteolytic destabilization by PARL, *J. Cell Biol.*, **191**, 933–942.
- Hawrelak, J.A., and Myers, S.P. (2004) The causes of intestinal dysbiosis: a review, *Altern Med. Rev.*, **9**, 180–197.
- Kuhne, L. (1893) *Die neue Heilwissenschaft oder die Lehre von der Einheit aller Krankheiten und deren darauf begründete einheitliche, arzneilose und operationslose Heilung*, Verlag von Louis Kuhne, Leipzig.
- Мечников, И. (1915) Этюды о природе человека, *Научное слово*.
- Dominguez, J.A., and Coopersmith, C.M. (2010) Can we protect the gut in critical illness? The role of growth factors and other novel approaches, *Crit. Care Clin.*, **26**, 549–565.
- Schwartz, R.F., Neu, J., Schatz, D., Atkinson, M.A., and Wasserfall, C. (2007) Comment on: and Brugman S et al. (2006) Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? *Diabetologia*, **50**, 220–221.

25. Cani, P.D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A.M., Delzenne, N.M., and Burcelin, R. (2008) Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice, *Diabetes*, **57**, 1470–1481.
26. Cani, P.D., Neyrinck, A.M., Fava, F., Knauf, C., Burcelin, R.G., Tuohy, K.M., Gibson, G.R., and Delzenne, N.M. (2007) Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia, *Diabetologia*, **50**, 2374–2383.
27. Bukowska, H., Pieczul-Mroz, J., Jastrzebska, M., Chelstowski, K., and Naruszewicz, M. (1998) Decrease in fibrinogen and LDL-cholesterol levels upon supplementation of diet with *Lactobacillus plantarum* in subjects with moderately elevated cholesterol, *Atherosclerosis*, **137**, 437–438.
28. Shimizu, K., Ogura, H., Goto, M., Asahara, T., Nomoto, K., Morotomi, M., Yoshiya, K., Matsushima, A., Sumi, Y., Kuwagata, Y., Tanaka, H., Shimazu, T., and Sugimoto, H. (2006) Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS, *J. Trauma*, **60**, 126–133.
29. Maejima, K., Deitch, E., and Berg, R. (1984) Promotion by burn stress of the translocation of bacteria from the gastrointestinal tracts of mice, *Arch. surg.*, **119**, 166–172.
30. Maejima, K., Deitch, E.A., and Berg, R.D. (1984) Bacterial translocation in the gastrointestinal tracts of rats receiving thermal injury, *Infect. Immun.*, **43**, 6–10.
31. LeVoyer, T., Cioffi, W.G., Jr., Pratt, L., Shippee, R., McManus, W.F., Mason, A.D., Jr., and Pruitt, B.A., Jr. (1992) Alterations in intestinal permeability after thermal injury, *Arch. surg.*, **127**, 26–9, discussion 29–30.
32. Bolte, E.R. (1998) Autism and *Clostridium tetani*, *Med. Hypotheses*, **51**, 133–144.
33. Finegold, S.M., Molitoris, D., Song, Y., Liu, C., Vaisanen, M.L., Bolte, E., McTeague, M., Sandler, R., Wexler, H., Marlowe, E.M., Collins, M.D., Lawson, P.A., Summanen, P., Baysallar, M., Tomzynski, T.J., Read, E., Johnson, E., Rolfe, R., Nasir, P., Shah, H., Haake, D.A., Manning, P., and Kaul, A. (2002) Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism, *Clin. Infect. Dis.*, **35**, S6–S16.
34. McKeever, T.M., Lewis, S.A., Smith, C., Collins, J., Heatlie, H., Frischer, M., and Hubbard, R. (2002) Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **109**, 43–50.
35. Sekirov, I., Russell, S.L., Antunes, L.C., and Finlay, B.B. (2010) Gut microbiota in health and disease, *Physiol. Rev.*, **90**, 859–904.
36. Angus, D.C. (2011) The search for effective therapy for sepsis: back to the drawing board? *J. Am. Med. Assoc.*, **306**, 2614–2615.
37. Cauwels, A., Rogge, E., Vandendriessche, B., Shiva, S., and Brouckaert, P. (2014) Extracellular ATP drives systemic inflammation, tissue damage and mortality, *Cell Death Dis.*, **5**, e1102.
38. Skulachev, V.P. (2002) Programmed death phenomena: from organelle to organism, *Ann. NY Acad. Sci.*, **959**, 214–237.
39. Agteresch, H.J., Dagnelie, P.C., van den Berg, J.W., and Wilson, J.H. (1999) Adenosine triphosphate: established and potential clinical applications, *Drugs*, **58**, 211–232.
40. Murry, C.E., Jennings, R.B., and Reimer, K.A. (1986) Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium, *Circulation*, **74**, 1124–1136.
41. LeBlanc, J., Roberge, C., Valliere, J., and Oakson, G. (1971) The sympathetic nervous system in short-term adaptation to cold, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **49**, 96–101.
42. Yun, J., and Finkel, T. (2014) Mitohormesis, *Cell Metab.*, **19**, 757–766.
43. Skulachev, V.P. (1996) Role of uncoupled and non-coupled oxidations in maintenance of safely low levels of oxygen and its one-electron reductants, *Q. Rev. Biophys.*, **29**, 169–202.
44. Cunha, F.M., Caldeira da Silva, C.C., Cerqueira, F.M., and Kowaltowski, A.J. (2011) Mild mitochondrial uncoupling as a therapeutic strategy, *Curr. Drug Targets*, **12**, 783–789.
45. Abbracchio, M.P., Burnstock, G., Verkhratsky, A., and Zimmermann, H. (2009) Purinergic signalling in the nervous system: an overview, *Trends Neurosci.*, **32**, 19–29.
46. Krysko, O., Love Aes, T., Bachert, C., Vandenabeele, P., and Krysko, D.V. (2013) Many faces of DAMPs in cancer therapy, *Cell Death Dis.*, **4**, e631.
47. Boya, P., Roques, B., and Kroemer, G. (2001) New EMBO members' review: viral and bacterial proteins regulating apoptosis at the mitochondrial level, *EMBO J.*, **20**, 4325–4331.
48. Kozjak-Pavlovic, V., Ross, K., and Rudel, T. (2008) Import of bacterial pathogenicity factors into mitochondria, *Curr. Opin. Microbiol.*, **11**, 9–14.
49. Kroemer, G., Galluzzi, L., and Brenner, C. (2007) Mitochondrial membrane permeabilization in cell death, *Physiol. Rev.*, **87**, 99–163.
50. Skulachev, V.P. (2000) Mitochondria in the programmed death phenomena; a principle of biology: «it is better to die than to be wrong», *Life*, **49**, 365–373.
51. Macbride, D. (1772) A Methodical Introduction to the Theory and Practice of Physic, *Science*, 625.
52. Onuigbo, W.I. (1975) Some nineteenth century ideas on links between tuberculous and cancerous diseases of the lung, *Br. J. Dis. Chest*, **69**, 207–210.
53. Broxmeyer, L. (2004) Is cancer just an incurable infectious disease? *Med. Hypotheses*, **63**, 986–996.
54. Virchow, R. (1860) *Cellular Pathology*, Churchill, London.
55. Virchow, R. (1863) *Die krankhaften Geschwulste*, August Hirshwald, Berlin.
56. Balkwill, F., and Mantovani, A. (2001) Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*, **357**, 539–545.
57. Morrison, W.B. (2012) Inflammation and cancer: a comparative view, *J. Vet. Intern. Med.*, **26**, 18–31.
58. Bierne, H., Hamon, M., and Cossart, P. (2014) Epigenetics and bacterial infections, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **2**, a010272.
59. Gaylord, H.R. (1901) The protozoan of cancer. A preliminary report based upon three years' work in the New York State Pathological Laboratory of the University of Buffalo., *Am. J. Med. Sci.*, **121**, 503–539.
60. Wainwright, A.M. (2006) The potential role of non-virus microorganisms in cancer, *Curr. Trends Microbiol.*, 48–59.
61. Peter, S., and Beglinger, C. (2007) *Helicobacter pylori* and gastric cancer: the causal relationship, *Digestion*, **75**, 25–35.
62. Correa, P., and Houghton, J. (2007) Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*, *Gastroenterology*, **133**, 659–672.
63. Hussell, T., Isaacson, P.G., Crabtree, J.E., and Spencer, J. (1993) The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*, *Lancet*, **342**, 571–574.
64. Mc, C.W., and Mason, J.M., 3rd (1951) Enterococcal endocarditis associated with carcinoma of the sigmoid; report of a case, *J. Med. Assoc. State Ala.*, **21**, 162–166.
65. Littman, A.J., Jackson, L.A., Vaughan, T.L. (2005) *Chlamydia pneumoniae* and lung cancer: epidemiologic evidence, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **14**, 773–778.
66. Littman, A.J., White, E., Jackson, L.A., Thornquist, M.D., Gaydos, C.A., Goodman, G.E., and Vaughan, T.L.

- (2004) Chlamydia pneumoniae infection and risk of lung cancer, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevent.*, **13**, 1624–1630.
67. Kovalchuk, O., Walz, P., and Kovalchuk, I. (2014) Does bacterial infection cause genome instability and cancer in the host cell? *Mutat. Res.*, **761C**, 1–14.
 68. Parsonnet, J. (1995) Bacterial infection as a cause of cancer, *Environ. Health Perspect.*, **103** Suppl 8, 263–268.
 69. Szent-Gyorgyi, A. (1977) The living state and cancer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **74**, 2844–2847.
 70. Warburg, O. (1956) On the origin of cancer cells, *Science*, **123**, 309–314.
 71. Zorov, D.B. (1996) Mitochondrial damage as a source of diseases and aging: a strategy of how to fight these, *Biochim. Biophys. Acta*, **1275**, 10–15.
 72. Zorov, D.B., Krasnikov, B.F., Kuzminova, A.E., Vysokikh, M., Zorova, L.D. (1997) Mitochondria revisited. Alternative functions of mitochondria, *Biosci. Rep.*, **17**, 507–520.
 73. Ramanathan, A., Wang, C., and Schreiber, S.L. (2005) Perturbational profiling of a cell-line model of tumorigenesis by using metabolic measurements, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 5992–5997.
 74. Mayevsky, A. (2009) Mitochondrial function and energy metabolism in cancer cells: past overview and future perspectives, *Mitochondrion*, **9**, 165–179.
 75. Seyfried, T.N., Shelton, L.M. (2010) Cancer as a metabolic disease, *Nutr. Metab. (Lond.)*, **7**, 7.
 76. Roskelley, R.C., Mayer, N., Horwitz, B.N., and Salter, W.T. (1943) Studies in Cancer. VII. Enzyme Deficiency in Human and Experimental Cancer, *J. Clin. Invest.*, **22**, 743–751.
 77. John, A.P. (2001) Dysfunctional mitochondria, not oxygen insufficiency, cause cancer cells to produce inordinate amounts of lactic acid: the impact of this on the treatment of cancer, *Med. Hypotheses*, **57**, 429–431.
 78. Galluzzi, L., Morselli, E., Kepp, O., Vitale, I., Rigoni, A., Vacchelli, E., Michaud, M., Zischka, H., Castedo, M., and Kroemer, G. (2010) Mitochondrial gateways to cancer, *Mol. Aspects Med.*, **31**, 1–20.
 79. Cuezva, J.M., Krajewska, M., de Heredia, M.L., Krajewski, S., Santamaria, G., Kim, H., Zapata, J.M., Marusawa, H., Chamorro, M., and Reed, J.C. (2002) The bioenergetic signature of cancer: a marker of tumor progression, *Cancer Res.*, **62**, 6674–6681.
 80. Welter, C., Kovacs, G., Seitz, G., and Blin, N. (1989) Alteration of mitochondrial DNA in human oncocytomas, *Genes Chromosomes Cancer*, **1**, 79–82.
 81. Savagner, F., Franc, B., Guyetant, S., Rodien, P., Reynier, P., and Malthiery, Y. (2001) Defective mitochondrial ATP synthesis in oxyphilic thyroid tumors, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, **86**, 4920–4925.
 82. Simonnet, H., Alazard, N., Pfeiffer, K., Gallou, C., Beroud, C., Demont, J., Bouvier, R., Schagger, H., and Godinot, C. (2002) Low mitochondrial respiratory chain content correlates with tumor aggressiveness in renal cell carcinoma, *Carcinogenesis*, **23**, 759–768.
 83. Bonora, E., Porcelli, A.M., Gasparre, G., Biondi, A., Ghelli, A., Carelli, V., Baracca, A., Tallini, G., Martinuzzi, A., Lenaz, G., Rugolo, M., and Romeo, G. (2006) Defective oxidative phosphorylation in thyroid oncogenic carcinoma is associated with pathogenic mitochondrial DNA mutations affecting complexes I and III, *Cancer Res.*, **66**, 6087–6096.
 84. Demasi, A.P., Furuse, C., Altemani, A., Junqueira, J.L., Oliveira, P.R., and Araujo, V.C. (2009) Peroxiredoxin I is overexpressed in oncocytic lesions of salivary glands, *J. Oral Pathol. Med.*, **38**, 514–517.
 85. Israel, B.A., and Schaeffer, W.I. (1987) Cytoplasmic suppression of malignancy, *In Vitro Cell Dev. Biol.*, **23**, 627–632.
 86. Raetz, C.R., and Whitfield, C. (2002) Lipopolysaccharide endotoxins, *Annu. Rev. Biochem.*, **71**, 635–700.
 87. Wang, X., and Quinn, P.J. (2010) Endotoxins: lipopolysaccharides of gram-negative bacteria, *Subcell. Biochem.*, **53**, 3–25.
 88. Heumann, D., and Roger, T. (2002) Initial responses to endotoxins and Gram-negative bacteria, *Clin. Chim. Acta*, **323**, 59–72.
 89. Remick, D.G., and Ward, P.A. (2005) Evaluation of endotoxin models for the study of sepsis, *Shock*, **24**, Suppl 1, 7–11.
 90. 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.
 91. 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.
 92. Plotnikov, E.Y., Pulkova, N.V., Pevzner, I.B., Zorova, L.D., Silachev, D.N., Morosanova, M.A., Sukhikh, G.T., and Zorov, D.B. (2013) Inflammatory pre-conditioning of mesenchymal multipotent stromal cells improves their immunomodulatory potency in acute pyelonephritis in rats, *Cytotherapy*, **15**, 679–689.
 93. Prockop, D.J. (2012) Mitochondria to the rescue, *Nature Med.*, **18**, 653–654.
 94. Spees, J.L., Olson, S.D., Whitney, M.J., and Prockop, D.J. (2006) Mitochondrial transfer between cells can rescue aerobic respiration, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 1283–1288.
 95. Csordas, A. (2006) Mitochondrial transfer between eukaryotic animal cells and its physiologic role, *Rejuvenation Res.*, **9**, 450–454.
 96. Mileshina, D., Ibrahim, N., Boesch, P., Lightowlers, R.N., Dietrich, A., and Weber-Lotfi, F. (2011) Mitochondrial transfection for studying organellar DNA repair, genome maintenance and aging, *Mech. Ageing Dev.*, **132**, 412–423.
 97. Zhang, Q., Itagaki, K., and Hauser, C.J. (2010) Mitochondrial DNA is released by shock and activates neutrophils via p38 map kinase, *Shock*, **34**, 55–59.
 98. Clark, M.A., and Shay, J.W. (1982) Mitochondrial transformation of mammalian cells, *Nature*, **295**, 605–607.
 99. Shimada, K., Crother, T.R., Karlin, J., Dagvadorj, J., Chiba, N., Chen, S., Ramanujan, V.K., Wolf, A.J., Vergnes, L., Ojcius, D.M., Rentsendorj, A., Vargas, M., Guerrero, C., Wang, Y., Fitzgerald, K.A., Underhill, D.M., Town, T., and Arditi, M. (2012) Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis, *Immunity*, **36**, 401–414.
 100. Zhang, Q., Raouf, M., Chen, Y., Sumi, Y., Sursal, T., Junger, W., Brohi, K., Itagaki, K., and Hauser, C.J. (2010) Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury, *Nature*, **464**, 104–107.
 101. Medzhitov, R., Preston-Hurlburt, P., Janeway, C.A., Jr. (1997) A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity, *Nature*, **388**, 394–397.
 102. Wright, S.D. (1999) Toll, a new piece in the puzzle of innate immunity, *J. Exp. Med.*, **189**, 605–609.
 103. Krysko, D.V., Agostinis, P., Krysko, O., Garg, A.D., Bachert, C., Lambrecht, B.N., and Vandenabeele, P. (2011) Emerging role of damage-associated molecular patterns derived from mitochondria in inflammation, *Trends Immunol.*, **32**, 157–164.
 104. Harman, D. (1956) Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry, *J. Gerontol.*, **11**, 298–300.

105. Harman, D. (1992) Free radical theory of aging, *Mutat. Res.* **275**, 257–266.
106. Vina, J., Borras, C., Abdelaziz, K.M., Garcia-Valles, R., and Gomez-Cabrera, M.C. (2013) The free radical theory of aging revisited: the cell signaling disruption theory of aging, *Antioxid. Redox Signal.*, **19**, 779–787.
107. Barja, G. (2013) Updating the mitochondrial free radical theory of aging: an integrated view, key aspects, and confounding concepts, *Antioxid. Redox Signal.*, **19**, 1420–1445.
108. Liochev, S.I. (2013) Reactive oxygen species and the free radical theory of aging, *Free radic. biol. med.*, **60**, 1–4.
109. Perez, V.I., Bokov, A., Van Remmen, H., Mele, J., Ran, Q., Ikeno, Y., and Richardson, A. (2009) Is the oxidative stress theory of aging dead? *Biochim. Biophys. Acta*, **1790**, 1005–1014.
110. Lapointe, J., and Hekimi, S. (2010) When a theory of aging ages badly, *Cell Mol. Life Sci.*, **67**, 1–8.
111. Speakman, J.R., and Selman, C. (2011) The free-radical damage theory: Accumulating evidence against a simple link of oxidative stress to ageing and lifespan, in *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, **33**, 255–259.
112. Gladyshev, V.N. (2014) The free radical theory of aging is dead. Long live the damage theory! *Antioxid. Redox Signal.*, **20**, 727–731.
113. Kirkwood, T.B., and Kowald, A. (2012) The free-radical theory of ageing-older, wiser and still alive: modelling positional effects of the primary targets of ROS reveals new support, in *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, **34**, 692–700.
114. Heintz, C., and Mair, W. (2014) You are what you host: microbiome modulation of the aging process, *Cell*, **156**, 408–411.
115. Zhang, R., and Hou, A. (2013) Host-Microbe Interactions in *Caenorhabditis elegans*, *ISRN Microbiol.*, DOI. 10.1155/2013/356451.
116. Bakeeva, L.E., Chentsov, Yu.S., and Skulachev, V.P. (1983) Intermitochondrial contacts in myocardiocytes, *J. Mol. Cell Cardiol.*, **15**, 413–420.
117. Suzuki, T., and Mostofi, F.K. (1967) Intramitochondrial filamentous bodies in the thick limb of henle of the rat kidney, *J. Cell Biol.*, **33**, 605–623.
118. Sarnat, H.B., Flores-Sarnat, L., Casey, R., Scott, P., and Khan, A. (2012) Endothelial ultrastructural alterations of intramuscular capillaries in infantile mitochondrial cytopathies: «mitochondrial angiopathy», *Neuropathology*, **32**, 617–627.
119. Hawkins, W.E., Howse, H.D., and Foster, C.A. (1980) Prismatic cristae and paracrystalline inclusions in mitochondria of myocardial cells of the oyster *Crassostrea virginica* Gmelin, *Cell Tissue Res.*, **209**, 87–94.
120. Behbehani, A.W., Goebel, H., Osse, G., Gabriel, M., Langenbeck, U., Berden, J., Berger, R., and Schutgens, R.B. (1984) Mitochondrial myopathy with lactic acidosis and deficient activity of muscle succinate cytochrome-c-oxidoreductase, *Eur. J. Pediatr.*, **143**, 67–71.
121. Buell, R., Wang, N.S., Seemayer, T.A., and Ahmed, M.N. (1976) Endobronchial plasma cell granuloma (xanthomatous pseudotumor); a light and electron microscopic study, *Hum. Pathol.*, **7**, 411–426.
122. Blinzinger, K., Rewcastle, N.B., and Hager, H. (1965) Observations on Prismatic-Type Mitochondria within Astrocytes of the Syrian Hamster Brain, *J. Cell Biol.*, **25**, 293–303.
123. Vital, A., and Vital, C. (2012) Mitochondria and peripheral neuropathies, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **71**, 1036–1046.
124. van Ekeren, G.J., Stadhouders, A.M., Egberink, G.J., Sengers, R.C., Daniels, O., and Kubat, K. (1987) Hereditary mitochondrial hypertrophic cardiomyopathy with mitochondrial myopathy of skeletal muscle, congenital cataract and lactic acidosis, *Virchows Arch. a. Pathol. Anat. Histopathol.*, **412**, 47–52.
125. Andersson-Cedergren, E. (1959) Ultrastructure of motor end plate and sarcoplasmic components of mouse skeletal muscle fiber as revealed by threedimensional reconstructions from serial sections, *J. Ultrastruct. Res.*, **2** Suppl. 1, 5–191.
126. Mannella, C.A., Marko, M., and Buttle, K. (1997) Reconsidering mitochondrial structure: new views of an old organelle, *TIBS*, **22**, 37–38.
127. 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.
128. Sun, C.N., White, H.J., and Thompson, B.W. (1975) Oncocytoma (mitochondrioma) of the parotid gland. An electron microscopical study, *Arch. pathol.*, **99**, 208–214.
129. Bannasch, P., Krech, R., and Zerban, H. (1978) Morphogenese und Micromorphologie epithelialer Nierentumoren bei Nitrosomorpholin-vergifteten Ratten. III. Oncocytentubuli und Oncocytomas, *Zeitschrift für Krebsforschung und klinische Onkologie Cancer research and clinical oncology*, **92**, 87–104.
130. Bonikos, D.S., Bensch, K.G., Watt, T., and Northway, W.H. (1977) Pulmonary oncocytes in prolonged hyperoxia, *Exp. Mol. Pathol.*, **26**, 92–102.

**MICROBIOTA AND MITOBIOTA.
PUTTING AN EQUALS SIGN BETWEEN
MITOCHONDRIA AND BACTERIA**

**D. B. Zorov^{1*}, E. Y. Plotnikov¹, D. N. Silachev¹,
L. D. Zorova², I. B. Pevzner³, S. D. Zorov³,
V. A. Babenko³, S. S. Jankauskas³,
V. A. Popkov³, P. S. Savina^{3,4}**

¹ *M. V. Lomonosov Moscow State University, A. N. Belozersky
Institute of Physico-Chemical Biology, Moscow 119991,
Russia; fax: (495)939-0338, E-mail: zorov@genebee.msu.su*

² *M. V. Lomonosov Moscow State University, International
Laser Center, Moscow 119991, Russia*

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

⁴ *B. N. Eltsyn Ural Federal University, Biological
Faculty, Ekaterinburg 620002, Russia*

Received June 11, 2014

In recent time, the resurrection of old theories and setting them on modern scientific trails is largely related to mitochondrial science. Given the widespread perception that the mitochondrion is a symbiont having ancient bacterial origin, one may well consider processes typical for mitochondrial physiology by simply comparing these processes with the possible involvement of bacteria. In this association, together with a discussion of the role of the microbiota in pathogenesis of any kind, it allows discussing the role of «mitobiota» (we coin this term) as the combination of different phenotypic manifestations of mitochondria in the body reflecting the pathological changes in the mitochondrial genome. While putting the equals sign between mitochondria and bacteria, we can find similarity between the mitochondrial and bacterial theory of cancer. The presence of the term «bacterial infection» will assume «mitochondrial infection», and mitochondrial (oxidative) theory of aging can in some way be transformed into a «bacterial theory of aging». The possibility of the existence of such processes and the data confirming their presence are discussed in this review. If such matching has the right to exist, the homeostasis of «mitobiota» is of not lesser physiological importance than homeostasis of microbiota, which is highly discussed in recent times.

Key words: mitochondria, ultrastructure, bacteria, microbiota, mitobiota, mitohormesis, diseases, inflammation, cancer, infection, aging, death, phenoptosis