



0530P

https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-9



МИТОХОНДРИИ ТРАНСФОРМИРОВАННОЙ КЛЕТКИ КАК МИШЕНЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Е.М.Франциянц, И.В.Нескубина, Е.А.Шейко*

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63

Резюме

Митохондрии представляют собой внутриклеточные органеллы в эукариотических клетках, которые участвуют в биоэнергетическом метаболизме и клеточном гомеостазе, включая генерацию аденозинтрифосфата (АТФ) посредством транспорта электронов и окислительного фосфорилирования в сочетании с окислением метаболитов циклом трикарбоновых кислот и катаболизмом жирных кислот с помощью β-окисления. Митохондрии производят активные формы кислорода (АФК), инициируют и реализуют апоптоз, активируют многочисленные пути передачи сигналов, связанные со смертью клеток, регулируя транслокацию проапоптотических белков из промежуточного пространства митохондрий в цитозоль. Этим обусловлено появление новой дисциплины медицины митохондрий. В обзоре рассмотрены и проанализированы научные публикации, посвященные роли митохондрий в жизнеобеспечении трансформированных клеток, изучению их особенностей структурно функциональных дисфункций в рамках митохондриальной медицины. Митохондриальная медицина является развивающейся дисциплиной, значение которой вытекает из центральной функции митохондрий в производстве АТФ, генерации АФК и гибели клеток в результате некроза или апоптоза. Следовательно, осмысление роли митохондриальной дисфункции в изучении патофизиологии рака, многих других распространенных заболеваний весьма важно. Это дает импульс развитию митохондриальной фармакологии с использованием митохондрий как мишеней для различного рода воздействий, что может служить биохимической основой при разработке новых противоопухолевых средств. Возможно, комбинированное использование модуляторов метаболизма митохондрий и средств противоопухолевой терапии будет способствовать появлению нового направления в противоопухолевом лечении, которое послужит существенному повышению эффективности лечения онкобольного.

Ключевые слова:

митохондрии, дисфункция митохондрий, митохондриальная медицина, митохондриальная фармакология, онкология, противоопухолевые препараты

Оформление ссылки для цитирования статьи

Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Шейко Е.А. Митохондрии трансформированной клетки как мишень противоопухолевого воздействия. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(2): 92-108. https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-9

Для корреспонденции

Шейко Елена Александровна — к.б.н., профессор РАЕ, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза элокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63

E-mail: esheiko@inbox.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9616-8996

SPIN: 7293-3480, AuthorID: 462868

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Research and Practical Medicine Journal. 2020, v.7, №2, p. 92-108

REVIEW

https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-9

MITOCHONDRIA OF TRANSFORMED CELL AS A TARGET OF ANTITUMOR INFLUENCE

E.M.Frantsiyants, I.V.Neskubina, E.A.Sheiko*

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

Abstract

Mitochondria are intracellular organelles in eukaryotic cells that participate in bioenergy metabolism and cell homeostasis, including ATP generation through electron transport and oxidative phosphorylation in combination with oxidation of metabolites by the tricarboxylic acid cycle and fatty acid catabolism via β-oxidation. the production of reactive oxygen species, as well as the initiation and implementation of apoptosis. Mitochondria play a crucial role in cellular energy metabolism and the regulation of programmed cell death. mitochondria activate numerous signaling pathways associated with cell death. Mitochondria have the ability to control the activation of programmed cell death by regulating the translocation of proapoptotic proteins from the intermediate space of mitochondria to the cytosol. This is the reason for the emergence of a new discipline — mitochondrial medicine. The review examined and analyzed scientific publications on the role of mitochondria in the life support of transformed cells, the study of their functioning and structurally functional dysfunctions, as part of mitochondrial medicine. Mitochondrial medicine is a developing discipline whose significance stems from the central function of mitochondria in the production of adenosine triphosphate, the generation of reactive oxygen species, and cell death due to necrosis or apoptosis. Consequently, mitochondrial dysfunction plays an important role in the pathophysiology of cancer, many other common diseases and side effects of drugs. Perhaps the combined use of modulators of mitochondrial metabolism and antitumor therapy will contribute to the emergence of a new direction in antitumor treatment, which will significantly increase the effectiveness of cancer treatment.

Keywords:

mitochondria, mitochondrial dysfunctions, mitochondrial medicine, mitochondrial pharmacology, oncology, antitumor drugs

For citation

Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Sheiko E.A. Mitochondria of transformed cell as a target of antitumor influence. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(2): 92-108. https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-9

For correspondence

Elena A. Sheiko – Cand. Sci. (Biol.), RAE Professor, researcher at the laboratory for studying the pathogenesis of malignant tumors of the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: esheiko@inbox.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9616-8996

SPIN: 7293-3480, AuthorID: 462868

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 15.01.2020, Review (1) 10.03.2020, Review (2) 12.03.2020, Accepted 24.06.2020

Актуальность развития митохондриальной медицины обусловлена расширением представлений о роли и значении митохондрий в патогенезе различных заболеваний, в том числе и рака [1, 2]. Наряду с ключевой энергетической функцией митохондрии контролируют критические для обеспечения жизнеспособности трансформированных клеток процессы окислительно-восстановительного поддержания и кальциевого гомеостаза, онкогенную передачу сигналов, регуляцию путей рецепторнезависимого апоптоза, реализацию механизмов редоксзависимой и Ca²⁺-зависимой сигнальной трансдукции, контроль ядерной функции [3, 4, 5]. В случае злокачественных новообразований перестройка митохондрий, частично являющаяся результатом мутаций митохондриального генома, сопровождается репрограммированием энергетического метаболизма [6, 7]. В то же время некоторые виды рака имеют мутации в митохондриальных ферментах цикла Кребса (ТСА), которые продуцируют онкогенные метаболиты. Удаление митохондриальной ДНК (мтДНК) ограничивает онкогенез, и редкие опухоли человека с мутантными митохондриальными геномами преобразуются из доброкачественных в злокачественные формы. Таким образом, митохондрии играют важную и многофункциональную роль в прогрессировании злокачественных опухолей, а воздействие на митохондрии будет способствовать возникновению новых терапевтических возможностей [3, 7]. Одним из перспективных направлений противоопухолевой терапии является поиск агентов селективного воздействия на митохондрии с учетом специфики перестройки как самих митохондрий, так и митохондриального метаболизма трансформированной клетки и (или) активации энергетического метаболизма перепрограммированными митохондриями [7, 8]. Это дает импульс развитию митохондриальной фармакологии для использования особых свойств митохондрий трансформированных клеток в качестве мишеней противоопухолевого воздействия.

ВВЕДЕНИЕ

Особенностью митохондрий млекопитающих и человека является наличие собственного митохондриального генома, кольцевой митохондриальной ДНК, длиной в 16,5 тыс. нуклеотидов, содержащей 37 генов, из которых 13 участвуют в процессах выработки энергии в дыхательной цепи. Митохондриальная ДНК располагается во внутренней мембране митохондрий и состоит из пяти сопряженно функционирующих ферментных комплексов, включающих 86 субъединиц [9]. Главными свойствами митохондриального генома являются отсутствие его реком-

бинаций, цитоплазматическое наследование генома, выраженная нестабильность и высокая скорость нуклеотидных замен. Отсутствие гистонов и близость митохондриального генома к источникам образования активных форм кислорода делает мтДНК высокочувствительной к различного рода мутациям [10]. Мутации мтДНК связаны с широким спектром заболеваний, включая возрастные заболевания, нейродегенеративные заболевания, кардиомиопатию, диабет и различные виды рака [11, 12, 13]. При изучении злокачественных опухолей были отмечены различные мутации в мтДНК. Так, мутации зародышевой мтДНК в нуклеотидах 10398 и 16189 были связаны с раком молочной железы и раком эндометрия [11]. Соматические мутации мтДНК опухоли варьируют от тяжелых мутаций по типу вставки-делеции и терминации цепи до умеренных миссенсмутаций. Было показано, что из 190 специфичных для опухолей соматических мутаций мтДНК 72% также являются вариантами мутаций последовательностей мтДНК. Можно выделить 52% миссенс-мутаций соматической мРНК опухоли, 83% мутаций тРНК, 38% мутаций рРНК и т. д. Эти мутации могут происходить как на участках мтДНК, кодирующих белки, так и «некодирующих» областях. Мутации всего 13 генов, кодирующих белки митохондриальной цепи переноса электронов, могут вызывать изменения в активности клеточного дыхания и таким образом влиять на метаболизм раковой клетки. Частичное ингибирование окислительного фосфорилирования (OXPHOS) вследствие мутации мтДНК повышает образование активных форм кислорода (ROS). Накопление ROS может приводить к мутациям проонкогенов и запускать процессы репликации, что приводит к развитию злокачественного образования [14]. Мутации мтДНК в опухолях могут делиться на два основных класса: (1) тяжелые мутации, которые ингибируют OXPHOS, увеличивают продукцию ROS и способствуют пролиферации опухолевых клеток; (2) более легкие мутации, позволяющие опухолям адаптироваться к новым условиям. Первый тип мутаций может быть потерян клеткой во время последующей оксигенации опухоли, в то время как последний тип мутаций может стать для клетки фиксированным [13]. Поскольку мтДНК имеют очень высокую частоту мутаций, это может запускать три вида клинически значимых мутаций мтДНК: мутации на уровне зародышевой линии, приводящие к «митохондриальной болезни»; варианты «древних» мутаций, закрепленных в геноме, разнообразие которых позволяло человеку адаптироваться к среде обитания, и соматические мутации, накапливающиеся с возрастом, разрушая выработку митохондриальной энергии и обеспечивая «часы старения» [12, 13]. Мутации

в структурных генах OXPHOS, кодируемых в ядерной ДНК, также могут вызывать митохондриальное заболевание, а изменения в генах митохондриального биогенеза ядерной ДНК могут дестабилизировать мтДНК и приводить к клиническим фенотипам, т.е. совокупности характеристик, присущих конкретному заболеванию [12, 13]. Исследования мышей, несущих «вредные» мутации мтДНК, показали, что яичник млекопитающего избирательно устраняет наиболее вредные мутации мтДНК. Однако более мягкие мутации мтДНК передаются через яичник и женскую зародышевую линию и внедряются в общую популяцию. Эта уникальная генетическая система обеспечивает гибкий метод генерирования мутаций в клетке, что позволяет млекопитающим адаптироваться к различного рода изменениям [12].

При мутациях митохондриального генома одним из характерных явлений значится гетероплазмия. В работе Wernick R. I. et al. [15] гетероплазмия определяется как наличие более чем одного типа последовательности мтДНК в клетке, ткани или индивидууме и влияет на возникновение митохондриальных заболеваний человека и на многочисленные синдромы, связанные со старением. Понимание динамики мтДНК трансгенераций имеет решающее значение для изучения основных механизмов митохондриальной болезни и эволюции. Это исследование дает новую информацию для осмысления гетероплазматических путей мутации в митохондриальном геноме животных. При этом явлении, в результате специфичности митохондриального цитоплазматического наследования, во время клеточного деления распределение мутантных мтДНК между дочерними клетками происходит неравномерно по случайному выбору, поэтому в этих клетках будут одновременно присутствовать копии мтДНК с нормальным и мутированным аллелем. Количество митохондрий с мутантной мтДНК будет нарастать постепенно, но когда в клетке достигается определенный порог концентрации мутантных копий, происходит ингибирование процессов окислительного фосфорилирования, повышение образования ROS, усиление роста и метастатического потенциала, что приводит к злокачественной трансформации [16-19].

Митохондриальная дисфункция и митохондриальная динамика — роль в развитии злокачественных новообразований

Митохондриальная дисфункция является одной из первичных причин развития опухоли. Ретроградная передача сигналов, инициированная дисфункциональными митохондриями, может вызывать глобальные изменения в экспрессии генов, которые

влияют на морфологию, функцию клеток и приводят их к опухолевой трансформации. Как правило, это связано с нарушением важных функций митохондрий, приводящих к метаболической перестройке опухолевой трансформированной клетки. В обзоре Srinivasan S. et al. [19] дано современное представление роли динамики слияния-деления митохондрий при раке. Эта дисфункция не является (только) результатом дефекта внутри митохондрий как такового, но, в частности, она связана с дефектами в промежуточном метаболизме и регуляторном взаимодействии с ними. Изменения в динамике митохондрий способствуют перестройке биоэнергетического и биосинтетического профиля раковой клетки через передачу сигналов от «дефектных» митохондрий к ядру, что приводит к изменениям в транскрипции и/или активности генов. Внутриопухолевая гетерогенность предполагает существование многообразных метаболических паттернов у раковых клеток в одной и той же опухолевой массе, и перестройка их метаболического профиля во многом определяется степенью митохондриальных дисфункций. В этой работе представлены новые данные о динамике и дисфункции митохондрий с целью проиллюстрировать причинно-следственную связь между дефектами митохондриальной ДНК, чрезмерным делением, митохондриальной ретроградной передачей сигналов и прогрессированием рака. В дополнение к этим факторам динамика митохондрий может играть важную роль в передаче сигналов стресса. Нормальные митохондрии представляют собой высокодинамичные органеллы, размер, форма и сеть которых контролируются клеточной физиологией. Дефектная динамика митохондрий и нарушение функции данных органелл были зарегистрированы при многих онкологических заболеваниях. Недавние исследования показывают, что повышенное деление митохондрий обозначается проонкогенным фенотипом. Митохондриальная дисфункция является отличительной чертой рака и связана с его прогрессированием до метастатического и лекарственно-устойчивого фенотипа. В работе Guerra F. Et al. [20] было показано, что эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМТ) позволяет эпителиальным раковым клеткам приобретать мезенхимальные признаки, наделяя их повышенной подвижностью и инвазивностью, что способствует распространению рака и метастазированию. Индукция ЭМТ организована ЭМТ-индуцирующими транскрипционными факторами, которые включают экспрессию «мезенхимальных» генов и выключают экспрессию «эпителиальных» генов [21, 22]. Прямая связь между метастазированием и митохондриальной дисфункцией в настоящее время активно изуча-

ется. Обнаружение того, что митохондриальная дисфункция вследствие дерегулированной митофагии, истощения митохондриального генома (мтДНК) или мутаций в ферментах цикла Кребса, является доказательством того, что митохондриальная дисфункция и ЭМТ взаимосвязаны [23]. Помимо этого, было выявлено несколько других сопряженных с раком митохондриальных изменений, и в настоящее время митохондрии становятся ключевыми участниками трансформации и прогрессирования опухоли. Это неудивительно, поскольку митохондрии активно участвуют в биоэнергетике и действуют как метаболические и сигнальные центры, связывая клеточный метаболизм и передачу ими сигналов. В связи с чем, митохондрии обладают ключевой ролью не только в онкогенезе, но и в метастазировании рака. Среди различных метаболических фенотипов, встречающихся в опухолях, обзор Porporato P.E. et al. [24] фокусируется на вкладе митохондрий, липидного и аминокислотного обмена в метастатический процесс. Для роста, пролиферации и метастазирования опухоли трансформированные злокачественные клетки нуждаются в функционально-активных митохондриях. Известно, что сдвиги в митохондриальной активности усиливают прометастатические признаки, включающие нарастание продукции митохондриальных активных форм кислорода (mtROS), повышенную устойчивость к апоптозу и увеличенную или de novo продукцию метаболических интермедиатов. Цикл ТСА функционирует как продуцент онкометаболитов, таких как сукцинат, фумарат и D-2-гидроксиглутарат, которые контролируют выработку энергии, окислительно-восстановительные процессы и др. Метаболизм липидов и метаболизм аминокислот, таких как глутамин, глутамат и пролин, также в настоящее время становится центральной контрольной точкой метастазирования рака. Взаимодействие между ЭМТ и митохондриальным метаболизмом при раке было недавно подчеркнуто. Например, мутации фермента фумаратгидратазы цикла трикарбоновых кислот вызывают наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак. Рак почки с дефицитом фумаратгидратазы очень агрессивен и метастазирует даже на ранних этапах развития. Фумарат, низкомолекулярный метаболит, который накапливается в клетках с дефицитом фумаратгидратазы, играет ключевую роль в трансформации клеток, что делает его объектом для изучения роли данного метаболита в поддержании и стимулировании клеточной пролиферации. Было показано, что фумарат ингибирует α-кетоглутарат-зависимые диоксигеназы, которые участвуют в деметилировании ДНК и гистонов. Однако связь между накоплением фумарата, эпигенетическими изменениями и онкогенезом неясна. В обзоре Sciacovelli M. et al. [25] показано, что потеря фумаратгидратазы и последующее накопление фумарата в клетках мыши и человека вызывает ЭМТ, фенотипическое переключение, связанное с инициацией рака, инвазией и метастазированием. Фумарат ингибирует Tet-опосредованное деметилирование регуляторной области антиметастатического кластера miRNA mir-200ba429, что приводит к экспрессии связанных с ЭМТ транскрипционных факторов и улучшенным миграционным свойствам. Эти эпигенетические и фенотипические изменения повторяются путем инкубации клеток, обладающих фумаратгидратазой, с проницаемым для клеток фумаратом. Потеря фумаратгидратазы связана с подавлением miR-200 и признаком ЭМТ при раке почки и ассоциирована с неблагоприятным клиническим исходом. Эти результаты означают, что потеря фумаратгидратазы и накопление фумарата способствуют развитию агрессивных признаков опухолей, таких как раннее метастазирование, быстрое увеличение первичного очага [26]. В этой связи митохондриальные метаболические изменения могут стимулировать ЭМТ, или, иначе, активация ЭМТ может регулировать метаболизм раковых клеток, влияя на экспрессию метаболических генов. Точные механизмы, лежащие в основе дисфункции митохондрий, многочисленны и могут включать в себя дерегулированные аутофагические процессы, дисбаланс в гомеостазе активных форм кислорода (АФК), мутации в комплексах окислительного фосфорилирования (OXPHOS), в цепочках переноса электронов (ЕТС) или ферментах цикла Кребса (ТСА). Несмотря на неоднородность механизмов, индукция ЕМТ была описана как один из конечных фенотипов во многих эпителиальных опухолевых клетках, пораженных митохондриальной дисфункцией [20].

Механизмы, способствующие дисфункции митохондрий, могут быть множественными и происходить на уровне митохондриальных белков, кодируемых мтДНК или ядер. Мутации в ферментах цикла ТСА фумаратгидратазы (FH), изоцитратдегидрогеназы (IDH) и сукцинатдегидрогеназы (SDH) давно признаны онкогенными, но лишь недавно они были связаны с активацией ЭМТ. Мутации фумаратгидратазы подавляют превращение фумарата в малат и вызывают наследственный лейомиоматоз и высокоагрессивный почечноклеточный рак, способный метастазировать на ранней стадии, даже когда первичная опухоль еще очень мала [27]. Накопление фумарата в FH-клетках (мутированных по гену фумаратдегидрогеназы) будет стимулировать ЭМТ через эпигенетический механизм: фумарат подавляет антиметастатический кластер miRNA mir-200ba429, ингибируя деметилирование

регуляторной области, что приводит к экспрессии ЭМТ-TFs [28]. Этот механизм объясняет агрессивную природу FH-мутированных опухолей. Изоцитратдегидрогеназа способствует окислительному декарбоксилированию изоцитрата до α-кетоглутарата. Мутации в изоформах IDH1/2 часто встречаются при олигодендроглиомах и астроцитомах, а также при лейкемии, меланомах, раке простаты, толстой кишки и легких [29]. Мутантные IDH являются неоморфными и катализируют превращение α-кетоглутарата в 2-гидроксиглутарат, онкометаболит, который, как было показано, индуцирует ЭМТ и связан с наличием отдаленных метастазов при колоректальном раке [30]. Сукцинатдегидрогеназа является еще одним ферментом цикла ТСА, участвующим в ЭМТ. Он катализирует превращение сукцината в фумарат и мутации SDH с потерей функции, предрасполагает к наследственной феохромоцитоме, параганглиоме, желудочно-кишечной стромальной опухоли и почечно-клеточному раку [31]. В метастатических феохромоцитомах и параганглиомах мутации в субъединице гена SDHB связаны с активацией факторов транскрипции SNAIL и SLUG в результате эпигенетического ремоделирования вследствие гиперметилирования промоторных островков CpG, что способствует физиологическим изменениям, приводящим к ЭТМ [32, 33]. Очаговые делеции SDHB были также идентифицированы при серозном раке яичников [34] и колоректальном [35], и было показано, что они стимулируют ЭМТ через эпигенетический механизм.

Наконец, комбинированный анализ по гену RNAseq и метаболомики солидных опухолей показал, что подавление митохондриальных белков, особенно тех, которые участвуют в OXPHOS, коррелирует с плохим клиническим прогнозом по морфотипам опухолей с сигнатурой гена эпителиально-мезенхимального перехода [36]. Последовательно, потеря генов OXPHOS наблюдалась в клеточных линиях метастатического рака и в образцах метастатической меланомы и рака почки. OXPHOS был подавлен примерно у 60% пациентов с низкой выживаемостью, причем наиболее поражены субъединицы Комплекса I и IV ETC. При опухолях, в которых обнаружено подавление OXPHOS, было обнаружено, что причиной активного проявления ЭМТ явилось именно наличие митохондриальной дисфункции, что приводит к повышению агрессивности рака через потерю полярности эпителиальных клеток и контактов клетка-клетка/клетка-внеклеточный матрикс с образованием циркулирующих клеток, которые становятся источником метастазирования [20].

Мутации в кодируемых мтДНК белках также способствуют митохондриальной дисфункции, непо-

средственно влияя на систему ETC/OXPHOS. Еще несколько лет назад считалось, что мтДНК высокочувствительна к повреждениям из-за отсутствия систем репарации ДНК. В настоящее время широко распространено мнение, что митохондрии как дрожжей, так и млекопитающих оснащены практически всеми известными путями восстановления ядерной ДНК, реализующимися через эксцизионные основания, исправление несоответствия и разрывов одной цепи с возможностью негомологичного соединения концов и гомологичной рекомбинации [37].

Изменения в динамике митохондрий способствуют перестройке биоэнергетического и биосинтетического профиля раковой клетки через передачу сигналов от «дефектных» митохондрий к ядру, что приводит к изменениям в транскрипции и/или активности генов. В литературе есть сообщения, что изменения экспрессии в ядерных генах влияют на содержание мтДНК и индуцируют ЭМТ: например, пониженные уровни β-катенина в базальных клетках рака молочной железы, положительных по ErbB2, способствуют реализации программы ЭМТ посредством снижения содержания мтДНК, что коррелирует с подавлением митохондриального биогенеза [38]. Недавнее исследование, проведенное на 207 образцах первичной опухоли молочной железы, показало прямую корреляцию между низким содержанием мтДНК и наличием отдаленного метастазирования: у пациентов с≤350 молекул мтДНК на клетку наблюдалась более низкая 10-летняя бессобытийная выживаемость без метастазирования по сравнению с пациентами с>350 мтДНК молекул на клетку [39]. Предполагается, что низкое содержание мтДНК может быть прогностическим маркером отдаленного метастазирования при раке молочной железы.

Митохондрии, клеточные метаболические центры, выполняют многие важные процессы и необходимы для производства метаболитов, таких как АТФ, железо-серные кластеры, гем, аминокислоты и нуклеотиды. Чтобы выполнить свои многочисленные функции, митохондрии должны связаться со всеми другими органеллами для обмена небольшими молекулами, ионами и липидами. Поскольку митохондрии в значительной степени исключены из везикулярных путей транспортировки, они в значительной степени зависят от мест контакта с мембраной. Места контактов — это области, расположенные в непосредственной близости от органелл, которые обеспечивают эффективный перенос молекул, избавляя от необходимости медленной и нецелевой диффузии через цитозоль. В более общем плане, множественные метаболические пути требуют координации между митохондриями

и другими органеллами, а активность митохондрий влияет на все другие клеточные образования. Следовательно, раскрытие различных средств митохондриального «общения» позволит нам лучше понять митохондрии и патологические процессы, которые могут возникнуть при отсутствии надлежащего перекрестного «общения». В обзоре Eisenberg-Bord M. et al. [40] авторы фокусируются на том, как митохондрии взаимодействуют с различными органеллами в клетке, и подчеркивают, как эта связь важна для митохондриального и клеточного гомеостаза. Дисфункциональные митохондрии могут генерировать широкий спектр ретроградных ответов, то есть внутриклеточных сигналов, передаваемых из митохондрий в ядро, что приводит к изменениям в экспрессии ядерных генов для метаболических изменений, а это, в свою очередь, может быть использовано в качестве мишеней для направленного воздействия посредством блокировки внутриклеточных сигналов от дисфункциональных митохондрий [40]. Митохондриальная ретроградная передача сигналов сохраняется у млекопитающих как в ответ на нарушение энергетического обмена, так и на протеотоксический стресс. В свою очередь, дисфункциональные митохондрии производят аномальные сигналы стресса (то есть SOS), которые распространяются в другие клеточные компартменты и влияют на системные регуляторные процессы [40, 41]. Из нескольких ретроградных сигнальных путей, активированных у млекопитающих, митохондриальная дисфункции и кальций/кальциневрин-опосредованная ретроградная сигнализация принимает участие в активации ЭМТ [42]. Гомеостаз кальция строго зависит от митохондрий, и его дерегуляция из-за различных митохондриальных стрессов, таких как истощение мтДНК или ингибирование ETC/OXPHOS, может вызывать увеличение цитозольного кальция, который активирует кальций-зависимую ретроградную передачу сигналов. В настоящее время злокачественный опухолевый процесс характеризуется неконтролируемой скоростью пролиферации клеток даже при низкой доступности питательных веществ, что поддерживается метаболическим перепрограммированием. Отто Варбург был первым, кто установил связь между раком и митохондриальным дыханием и интерпретировал усиленный аэробный гликолиз как митохондриальную дисфункцию. Сегодня принято считать, что многие типы раковых клеток нуждаются в полностью функциональных митохондриях для поддержания своего гомеостаза. Кальций — ключевой регулятор нескольких клеточных процессов доказал свою важность для митохондриального метаболизма. Инозитол-1,4,5-трифосфатный рецептор

(IP3R) — опосредованный перенос кальция из эндоплазматического ретикулума в митохондрии через митохондриальный кальциевый унипортер (MCU) — оказывается необходимым для поддержания митохондриальной функции и клеточного энергетического баланса. Как IP3R, так и MCU сверхэкспрессируются в нескольких типах раковых клеток, и ингибирование связи кальция между этими двумя органеллами вызывает остановку пролиферации, уменьшение миграции и гибель клеток через механизмы, которые до конца не изучены. В обзоре Bustos G. et al. [43] авторы суммируют и анализируют существующие результаты о роли кальция в клеточных процессах, подчеркивая ключевую роль кальция и митохондриального метаболизма в злокачественном процессе и его потенциал в качестве новой терапевтической мишени. Митохондриальная дисфункция, вызванная истощением мтДНК, стимулирует ЭМТ в эпителиальных клетках молочной железы за счет опосредованной кальциневрином А ретроградной передачи сигналов митохондрий, которая запускает транскрипционную активацию факторов транскрипции SLUG, SNAIL и TWIST, металлопротеиназы ММР-9 и мезенхимальных маркеров фибронектина, виментина и N-кадгерина, с соответствующим уменьшением эпителиального маркера E-cadherina. Следует отметить, что у истощенных мтДНК клеток также наблюдаются нарушение траектории и более высокая скорость деления митохондрий, что является характерным для клеток с высокой метастатической способностью. Потенциальная связь между митохондриальной дисфункцией и ЭМТ была также выявлена в клеточных линиях аденокарциномы простаты и молочной железы, обедненных мтДНК, которые приобрели мезенхимный фенотип и показали избыточную экспрессию трансформирующего фактора роста-бета (TGF-β). Уменьшение содержания мтДНК индуцирует ЭМТ, что может приводить к формированию фенотипа, характерного для трансформированных клеток. Авторы показали [44], что сигнальный каскад Raf/MAPK был высоко активирован вместе с экспрессией и рецептора TGF-β типа I (TGFRI-β). Функционирование ЭМТ требует взаимодействия передачи сигналов TGF-β с активацией каскада Raf/MAPK. Если же ЭМТ индуцировался в клетках, истощенных по мтДНК, это приводило к приобретению опухолевых признаков прогрессии, таких как более высокая инвазивность и потеря способности стимулирования гормонозависимого роста. Было показано, что уменьшение содержания мтДНК индуцирует ЭМТ, что способствует большему проявлению свойств, характерных для опухолетрансформированной клетки. Совсем недавно было сообщено, что истощение мтДНК индуцирует ЭМТ в клетках гепатоцеллюлярной карциномы посредством передачи сигналов TGF-β/SMAD/SNAIL [45]. Кроме того, было показано при раке молочной железы, что подавление SSBP1 через истощение мтДНК запускало опосредованную кальциневрином А ретроградную передачу сигналов митохондрий, приводящую к транслокации с-Rel/p50 в ядро, приводящую к повышению уровней TGF-β и TGF-β- управляемый ЭМТ [46].

Митохондрии как мишень для противоопухолевой терапии

Растущий интерес к митохондриям вызвал широкий интерес к поиску новых фармакологических средств и целенаправленных терапевтических методов для митохондриально-зависимых патологий (болезни соединительной ткани, синдром хронической усталости, гликогеноз, кардиомиопатия, мигрень, печеночная недостаточность, панцитопения, а также гипопаратиреоз, диабет, рахит и другие), что привело к появлению «медицины митохондрий» в качестве новой области биомедицинских исследований. Что касается препаратов, способных воздействовать на митохондрии опухолевых клеток, то это направление в онкофармакологии активно развивается. Препараты, воздействующие на митохондрии, для клинического использования должны обладать комплексом различных характеристик, включая высокое накопление в митохондриях, длительную циркуляцию в крови, селективность в отношении опухолевых тканей и опухолевых клеток. Уже были получены многочисленные многообещающие результаты [47]. Появляются новые направления по воздействию на опухолевые клетки, так, предлагается редактирование митохондриального генома с «исправлением» дефектов мтДНК. В доклинических моделях описано несколько пилотных методов лечения на уровне митохондрий и получены обнадеживающие результаты, которые раскрывают понимание митохондриальных мишеней и способны предложить новую возможность для селективной противоопухолевой терапии [47]. Частота мутаций мтДНК значительно выше, чем у ядерной ДНК, также из-за непосредственной близости мтДНК к сайтам, генерирующим АФК. Накопление мутаций мтДНК было обнаружено при нескольких типах рака и связано с метастатическим прогрессированием и/или химиорезистентностью [47]. Guerra F. Et al. [17] подробно описывают современное понимание митохондриальной дисфункции с особым вниманием к роли изменений мтДНК в контексте химиорезистентности рака. Авторы делают упор на возможность разработки терапевтических подходов, направленных на различные метаболические события, характерные для раковых злокачественных клеток, включая гликолиз, глутаминолиз, окислительное фосфорилирование и ретроградную передачу сигналов, с целью предотвратить химиорезистентность опухолей путем разнообразных влияний на митохондрии.

Воздействие на митохондрии опухолевых клеток является перспективным направлением противоопухолевой терапии, следовательно, разработка мощных систем для адресной доставки митохондриальных терапевтических средств к участку митохондрий имеет потенциал для развития этого направления наномедицины. В исследовании Momekova D. et al. [48] показано, что функциональная смешанная система основана на двух совместно собранных триблок-сополимерах: поли (2- (диметиламино) этилметакрилат)-b-поли (ε-капролактон)-b-поли (2- (диметиламино)этилметакрилат), несущие трифенилфосфониевые лиганды (PDMAEMA20 (TPP+)-b-PCL70-b-PDMAEMA20 (TPP+)) и поли (этиленоксид)-поли (ε-капролактон)-b-поли (этиленоксид) (РЕО113-b-РСL70-b- РЕО113), был создан для митохондрий, направленных на доставку куркумина. Высокая проапоптотическая активность системы и субклеточные механизмы цитотоксичности были продемонстрированы с использованием хемочувствительной клеточной линии HL-60 и ее резистентного варианта HL-60/DOX. Далее, успешная локализация наноносителей в митохондриях была доказана с помощью флуоресцентной микроскопии с использованием DAPI (4',6-диамидино-2-фенилиндол) в качестве трекера клеточной локализации. В экспериментах in vitro выявлен большой потенциал разработанной функциональной системы для нацеленной доставки куркумина в митохондрии, вызывающей запрограммированную гибель опухолевых клеток.

Митохондриальная терапия в своих различных аспектах пронизывает все большее пространство традиционных терапевтических подходов в лечении «классических» заболеваний. Широко публикуются и обсуждаются результаты по механизмам использования лекарственных средств для исправления митохондриальных дисфункций, нормализации митохондриальной динамики, восстановления внутриклеточных взаимодействий и сигнальных путей [35, 47]. Однако применяемые в настоящее время агенты и/или препараты, сориентированные на митохондрии, имеют некоторые недостатки. Например, эффективно накапливаются в митохондриях благодаря отрицательному потенциалу митохондриальной мембраны, но в то же время обладают повышенной токсичностью [35]. Некоторые веще-

ства пептидной природы из-за своих громоздких структур, изначально низкой проницаемости через мембраны и чрезвычайно невысокой стабильности в сыворотке крови имеют слабую способность воздействия на митохондрии клеток. По-прежнему остаются сложности в разработке агентов, которые преимущественно воздействуют на митохондриальные аномалии в опухолевых клетках без проявления токсичности для нормальных клеток. Необходимы дополнительные исследования для производства препаратов с возможностью применения в клинической практике, воздействующих на митохондрии. Для этой задачи следует исследовать и использовать для агентов различные факторы (например, заряд, размер агента, проницаемость, мембранный потенциал и внеклеточная специфичность) и их комбинации. Известно, что заряды анионных агентов влияют на их коллоидную стабильность в крови и клеточную интернализацию. То есть анионные агенты обычно имеют коллоидную стабильность в крови, тогда как катионные системы могут агрегировать с сывороточными белками и клетками крови во время кровообращения. Кроме того, катионные агенты преимущественно интернализуются в опухолевых клетках по сравнению с нормальными клетками из-за большей проницаемости деполяризованной плазматической мембраны трансформированных клеток. Таким образом, стратегия разработки эффективных противоопухолевых препаратов может включать агенты как с отрицательным, так и с положительным зарядом, для чего требуются особые молекулы, способные к преобразованию зарядов. Во-вторых, что касается размеров, наноразмерная система доставки лекарств преимущественно накапливается в опухолевой ткани [35]. Предполагается использовать малые молекулы вследствие определенных, свойственных для них факторов (например, эффект их повышенной проницаемости и удержания (EPR)). В результате после селективного накопления отрицательно заряженного или гидрофильного стабилизированного полимером наноразмерного DDS (drug delivery system) в опухолевой ткани поверхностные характеристики DDS изменяются, превращаются в катионные заряды. Преобразование заряда может происходить за счет химически или физически инициированных опухолеспецифических стимулов, таких как внеклеточные значения рН или изменения активности ферментов, например матриксной металлопротеиназы. Следовательно, путем изменения заряда перезаряжаемых наноразмерных DDS может происходить избирательное накопление этого агента в опухолевых клетках по сравнению с нетрансформированными клетками. С дру-

гой стороны, во многих случаях возможно прямое связывание целевого фрагмента агента, направленного на митохондрии, с молекулами противоопухолевых препаратов, что значительно укрупняет размер молекулы и снижает эффективность исходных лекарств, за счет инактивации или ингибирования активной части противоопухолевых средств. Одним из путей реализации этой проблемы может быть использование физической загрузки лекарств в наноразмерные лекарственные носители, например гидроксиапатит ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, НАР), который может проникать в митохондрии опухолевых клеток, а затем вызывать апоптоз путем изменения потенциала мембраны митохондрий [35]. Как уже упоминалось ранее [48], такие комплексы с наноносителем могут избирательно накапливаться в патологических очагах, таких как опухоль, благодаря эффекту повышенной проницаемости и удержания (EPR), который возникает из-за определенной скорости протекания в кровеносной сосудистой сети и сниженного лимфатического оттока опухолевой ткани.

Возможны противоопухолевые воздействия, опосредованные через антиокислительную систему антиоксидантов, нацеленных на митохондрии, были получены многообещающие клинические результаты, и антиоксидант SkQ1, получивший название Виомитин, который используется в России для лечения заболеваний глаз. Вполне возможно, что этот препарат будет одобрен и в качестве антиоксидантного агента при противоопухолевой терапии [49]. Эффективность антиоксидантной терапии была продемонстрирована на экспериментальных мышиных моделях с различными митохондриальными заболеваниями, где использовали миметики супероксиддисмутазы, которые каталитически разрушают митохондриальные АФК. Мыши с генетической недостаточностью в MnSOD умирают в среднем в восьмидневном возрасте с момента рождения из-за вторичной дилатационной кардиомиопатии, вызванной инактивацией АФК ферментных центров железо-сера в митохондриях. Однако ежедневная инъекция этим мышам миметика порфирина MnTBAP (марганец 5, 10, 15, 20-tetrkis (4-бензойная кислота)) может спасти животных. К сожалению, МпТВАР нелегко проникает через гематоэнцефалический барьер, и у животных, получавших MnTBAP, развиваются двигательные расстройства в сочетании с губчатой энцефалопатией моторных центров. Лечение MnSOD-дефицитных животных комплексами марганца с селеном EUK-8, —134, —189, которые действительно проникают через гематоэнцефалический барьер, защищает этих животных. Следовательно, использование митохондриально направленных антиоксидантных ферментов помогает выявить перспективное направление в лечении определенных аспектов митохондриальных заболеваний. Еще один подход к лечению митохондриальных дисфункций и связанных с ними заболеваний заключается в ингибировании mtPTP и снижении способности клеток к апоптозу. Тем не менее это все еще новая область, поэтому соответствующие соединения и терапевтические режимы еще предстоит выяснить [50].

Знание молекулярных основ ремоделирования экспрессии генов, происходящих в течение жизни, и плейотропии широкого спектра патологических фенотипов весьма важно. Обратимость эпигенетических меток на митохондриальном уровне, с одной стороны, делает их восприимчивыми к фармакологической модуляции. С другой стороны, это открывает новые возможности для конструирования и синтеза фармакологически активных молекул, которые могут модулировать митохондриальную эпигенетику. Эти и другие вопросы подробно отражены в работе D'Aquila и соавт. [51], где также представлена взаимосвязь митохондриальных эпигенетических изменений как в физиологических, так и в патологических состояниях. Митохондриальные протеомные исследования позволили получить множество данных, которые вместе внесли вклад в определение митохондриального протеома. Митохондриальный протеом человека был исследован в основном в связи с изучением различных заболеваний, в том числе и при злокачественных опухолях. Поскольку митохондрии играют одну из центральных ролей в этиологии рака [51], с помощью методов митохондриальной протеомики можно выявлять митохондриальные дисфункции, определять специфическое митохондриальное влияние для определенного вида рака. Уже сегодня митохондриальная протеомика является важным методологическим приемом для этой области исследований, и в дальнейшем будет иметь весомое значение для диагностики и лечения онкологических заболеваний [52, 53].

Исследования Monteith et. al. [54] показывают, что кальций является «вездесущим» клеточным сигналом, который выполняет важную роль в прогрессировании рака, способствуя пролиферации, миграции клеток, метастазированию и васкуляризации и придавая устойчивость к апоптозу. Однако то, как сигналы кальция могут влиять на митохондриальный метаболизм, остается плохо изученным. Кальций — не единственный ион, способный оказывать воздействие на митохондриальные функции. Получен интересный факт, указывающий, что ингибирование митохондриального калиевого

канала Kv1.3 или двухпорового калиевого канала TASK-3 способно нарушать функцию митохондрий. Калиевый канал Kv1.3 выражен в митохондриях органов центральной нервной системы и в иммунных клетках, а также в нескольких типах раковых клеток, которые также имеют высокий уровень Kv1.3, включая меланому, лейкемию и опухоли поджелудочной железы. Было показано, что прямое торможение Kv1.3 путем использования двух митохондриальных ингибиторов, таких как 5-фенилалкоксипсорален и его производное РАР-1, изменяет функцию митохондрий и приводит к гибели даже химиорезистентных клеток, независимо от статуса р53. Погибают 98% клеток опухоли. В эксперименте на мышиных моделях меланомы и аденокарциномы протока поджелудочной железы было получено уменьшение размеров опухоли более чем на 90% и 60% соответственно. Эта работа дает прямые доказательства того, что специфическое фармакологическое таргетирование митохондриального калиевого канала может привести к опосредованному ROS селективному апоптозу раковых клеток in vivo, не вызывая значительных побочных эффектов [55].

Митохондриальная электронно-транспортная цепь (ЕТС) запускает многие метаболические процессы в клетке. Ингибирование этой цепи подавляет пролиферацию клеток, но добавление пирувата позволяет клеткам с нарушением функции ЕТС пролиферировать. Пируват стимулирует синтез аспартата GOT1-зависимым способом, который необходим для восстановления пролиферации клеток с дисфункцией ЕТС. Пируват, вероятно, путем нормализации окислительно-восстановительных уровней, способствует синтезу аспартата, что нормализует процессы пролиферации клеток с тяжелыми дефектами ЕТС. Важно отметить, что хотя сильное ингибирование ЕТС оказывает антипролиферативное действие, слабое ингибирование ЕТС, наблюдаемое в раковых клетках, имеющих гетероплазматические мутации мтДНК, может оказывать благоприятное влияние на онкогенез, вероятно, не влияя на синтез аспартата. Добавление аспартата или сверхэкспрессия транспортера аспартата позволяет клеткам пролиферировать без активной работы цепи ЕТС. Следовательно, включение синтеза аспартата является важной ролью ЕТС в пролиферации клеток. Дефектный синтез аспартата вносит определенный вклад в патофизиологию онкологических заболеваний, характеризующихся дисфункцией ЕТС. Таким образом, ось пируват-аспартат может представлять определенный интерес при разработке новых лекарственных препаратов, способных повышать клеточный уровень аспартата in vivo. Можно представить несколько стратегий для достижения этой цели, включая доставку проницаемых для клеток пролекарств, высвобождающих аспартат, или небольших молекул, которые косвенно усиливают аспартат за счет увеличения пирувата или NAD+/NADH. Терапия пируватом, направленная на пациентов с митохондриальными дисфункциями, имеет клиническое преимущество. Авторы считают, что усилия по изучению этой возможности оправданы, учитывая, что современные методы лечения этих заболеваний имеют ограниченную эффективность [56].

Митохондриальные дисфункции и связанные с ними заболевания также можно лечить методами генной терапии. Митохондриальная генная терапия может включать как соматическую терапию для ослабления симптомов, так и терапию, способную устранять наследственные по материнской линии патогенные мутации. Известно, что большинство как точечных мутаций, так и делеций мтДНК являются функционально рецессивными и поэтому вызывают дефицит ОХРНОЅ только в том случае, если они присутствуют выше определенного порога. В настоящее время нет эффективных лечебных методов лечения для пациентов с нарушениями мтДНК, и поэтому терапия для таких пациентов в основном сосредоточена на ослаблении симптомов [12].

Однако в эксперименте достигнуты определенные успехи лечения дефектов мтДНК путем трансдукции нДНК. Показана возможность напрямую модифицировать последовательность мтДНК. Меченный флуоресцеином олигонуклеотид был введен в митохондрии клеток путем ковалентного связывания аминов на 3'-конце олигонуклеотида с аминами митохондриального нацеливающего пептида из орнитин-транскарбамилазы (ОТС) с использованием глутаральдегида. Когда эта конструкция была инкапсулирована в липосомы, то этот комплекс был подвергнут воздействию фибробластов кожи и депонирован в цитозоле. Впоследствии перенесен в митохондрии, которые флуоресцировали до 8 дней. Хотя эта процедура направляла олигонуклеотид на митохондрии, ковалентная связь олигонуклеотида с белком ограничивала бы его биодоступность. В качестве альтернативы белковые нуклеиновые кислоты (ПНК) были заменены олигонуклеотидами. Поскольку пептидные связи не заряжены, ПНК связываются с большей аффинностью с комплементарными цепями нуклеиновой кислоты, чем с другими цепями нуклеиновой кислоты. Репликации мтДНК in vitro синтезированная ПНК, комплементарная общей точке прерывания делеции 4977 нп, ингибировала репликацию матрицы делеции на 80%, не влияя на репликацию нормальной матрицы. Также ПНК, комплементарная варианту MERRF A8344G, ингибировала репликацию мутантной мтДНК примерно на 75%, но не ингибировала нормальное состояние. Кроме того, обнаружено, что ПНК способны поглощаться клетками большинства млекопитающих. Тем не менее пока не было продемонстрировано никаких клинических эффектов этой системы *in vivo* [12]. Хотя все эти подходы предполагают возможность модифицировать мтДНК путем воздействия на клетки экзогенной ДНК или ПНК, никаких успешных изменений мтДНК в живой трансформированной клетке пока не задокументировано.

В качестве альтернативы для уничтожения мутантной мтДНК была предложена общая стимуляция митохондриального биогенеза. Митохондриальная дисфункция, которая возникает из-за первичных дефектов в органелле или вызвана стрессорными воздействиями окружающей среды внутри клетки, играет критическую роль в формировании болезней человека. Несмотря на центральную роль митохондрий в здоровье и заболевании человека, нет сертифицированных лекарственных средств, которые непосредственно нацелены на них. Были представлены возможные новые лекарственные мишени в митохондриальной биологии, включая модификацию белка, транспорт ионов кальция (Ca²⁺) и динамику, с учетом вступления фармакологии в новую эру митохондриальной медицины [57].

Актуальным является обсуждение современных тенденций и будущих подходов в доставке терапевтических молекул в опухоли. Субклеточные органеллспецифичные наночастицы для одновременного нацеливания на опухоль, визуализации и доставки лекарств представляют огромный интерес в терапии рака. Kim K. Y. et al. [58] сообщают о получении селективного митохондриально-нацеленного зонда, который был синтезирован путем включения трифенилфосфина с цианостильбеном и фрагментом с длинной алкильной цепью. Низкомолекулярный зонд на основе цианостильбена взаимодействует с противораковым препаратом и представляет собой узкую гомогенную наночастицу с диаметром 20 нм. Самосборные наночастицы цианостильбена (N1) избирательно накапливаются в митохондриях опухолевых клеток и испускают видимую флуоресценцию, что позволяет визуализировать их присутствие в митохондриях трансформированной клетки. Авторами было показано, что N1 также был способен доставлять в митохондрии с высокой эффективностью такой противоопухолевый препарат, как доксорубицин (DOX). Было отмечено, что N1 проявляет высокоселективную цитотоксичность для раковых клеток по сравнению с нормальными клетками, и данная способностью к избирательной агрегации в митохондриях является перспективным направлением для самоорга-

низующихся наночастиц в биологических системах. Агрегация N1 в митохондриях привела к значительному увеличению генерации внутриклеточных активных форм кислорода и снижению потенциала митохондриальной мембраны в раковых клетках. Кроме того, эксперименты на мышах показали, что самоорганизующийся N1 обладал способностью эффективно усваивать и доставлять противоопухолевый препарат в опухолевые, а не в здоровые ткани. На модели ксенотрансплантата *in vivo* было продемонстрировано, что и N1, и N1, инкапсулированные доксорубицином (N1-DOX) эффективно подавляют рост опухоли. Таким образом, полученные авторами результаты показывают, что применение N1 в качестве митохондриального нацеливающего зонда — платформы для доставки лекарств и химиотерапевтического агента — обеспечивает уникальное направление для потенциальной противораковой терапии с визуальным контролем, а также специфическую для опухоленосителя систему доставки противоопухолевых препаратов к трансформированным злокачественным клеткам [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухолевые клетки, как правило, обладают высокой метаболической пластичностью для того, чтобы синхронизировать передачу энергии и биосинтез с их агрессивной программой в поддерживающей микросреде. Митохондрии занимают центральное место в метаболизме опухолевых клеток и обмене веществ со стромой. Митохондрии хорошо известны как электростанции, способные в присутствии кис-

лорода оптимально производить энергию из различных метаболических субстратов, которые питают цикл трикарбоновых кислот и, в конечном счете, окислительное фосфорилирование. Они контролируют выживание и гибель клеток и действуют как сигнальные органеллы, которые влияют на клеточное поведение — от пролиферации клеток до иммунного ответа. На сегодняшний день появляется все больше информации о том, что при опухолевых заболеваниях митохондриальная биоэнергетика и передача сигналов активно участвуют в инициации, прогрессировании и метастазировании опухоли. Также признано, что все основные опухолевые супрессоры и онкогены имеют прочные связи с метаболическими путями с участием митохондрий.

Остается актуальной разработка новых терапевтических стратегий, направленных на особенности митохондрий при трансформации клеток. Изучение метаболизма и путей воздействия на митохондрии в условиях опухолевого роста позволит получить более глубокое понимание критически важных проблем онкологических заболеваний. Следовательно, полученные знания о состоянии митохондрий в патологически измененных клетках, степени их дисфункции дают важную информацию для осмысления патофизиологии рака, что дает импульс для развития митохондриальной фармакологии.

Комбинируя традиционные химиотерапевтические лекарственные средства и модулируя метаболизм митохондрий трансформированной клетки, можно добиться повышения эффективности противоопухолевой терапии.

Участие авторов:

Франциянц Е.М. — концепция и дизайн статьи.

Нескубина И.В. – техническое и научное редактирование.

Шейко Е.А. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

Authors contribution:

 $\label{eq:Frantsiyants} \textit{F.M.} - \textit{article concept and design}.$

Neskubina I.V. – technical and scientific editing.

Sheiko E.A. – data collection, analysis and interpretation, article preparation.

Список литературы

- 1. Цареградов А. Д., Сухоруков В. С. Митохондриальная медицина проблемы и задачи. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012; 4(2): 4–13.
- 2. Gasparre G, Rossignol R, Sonveaux P. Mitochondria in Cancer. Biochim Biophys Acta Bioenerg. 2017; 1858(8): 553–732. https://doi.org/10.1016/j.bbabio.2017.05.004
- 3. Picard M, Wallace DC, Burelle Y. The rise of mitochondria in medicine. Mitochondrion. 2016; 30: 105–116. https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.07.003
- 4. Heekimi S, Wang Y, Noe A. Mitochondrial ROS and the effectors of the intrinsic apoptotic pathway in aging cells: the discerning killers! Front. Genet. 2016; 7: 161. https://doi.org/10.3389/fgene.2016.00161
- 5. Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. Biochim. Biophys. Acta. 2016; 1863(12): 2977–2992. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.09.012
- 6. Капля А.А., Сорокина Л.В., Хижняк С.В. Перепрограммирование энергетического метаболизма митохондрий в злокачественных новообразованиях. Ukr. Biochem. J. 2015; 87(6): 19–35. https://doi.org/10.15407/ubj87.06.019
- 7. Zong WX, Rabinowitz JD, White E. Mitochondria and Cancer. Mol Cell. 2016 Mar 3; 61(5): 667–676. https://doi.org/10.1016/j. molcel.2016.02.011
- 8. Badrinath N, Yoo SY. Mitochondria in cancer: in the aspects of tumorigenesis and targeted therapy. Carcinogenesis. 2018 Dec

- 31; 39(12): 1419–1430. https://doi.org/10.1093/carcin/bgy148 9. Куликов В. А., Беляева Л. Е. О биоэнергетике опухолевой клетки. Вестник ВГМУ. 2015; 14(6): 5–14.
- 10. Srinivasan S, Guha M, Kashina A, Avadhani NG. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial dynamics-The cancer connection Biochim. Biophys. 2017; 1858(8): 602–614. https://doi.org/10.1016/j.bbabio.2017.01.004
- 11. Brandon M, Baldi P, Wallance DC. Mitochondrial mutations in cancer. Oncogene. 2006; 25(34): 4647–4662. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209607
- 12. Wallace DC. The mitochondrial genome in human adaptive radiation and disease: on the road to therapeutics and performance enhancement. Gene. 2005 Jul 18; 354: 169–80. https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.05.001
- 13. Wallace DC. Mitochondrial DNA mutations in disease and aging. Environ Mol Mutagen. 2010 Jun; 51(5): 440–50. https://doi.org/10.1002/em.20586
- 14. Wallace DC. Mitochondria and cancer. Nat Rev Cancer. 2012 Oct; 12(10): 685–698. https://doi.org/10.1038/nrc3365
- 15. Wernick RI, Estes S, Howe DK, Denver DR. Paths of Heritable Mitochondrial DNA Mutation and Heteroplasmy in Reference and gas-1 Strains of Caenorhabditis elegans. Front Genet. 2016; 7: 51. https://doi.org/10.3389/fgene.2016.00051
- 16. Gustafsson CM, Falkenberg M, Larsson NG. Maintenance and Expression of Mammalian Mitochondrial DNA. Annu Rev Biochem. 2016 Jun 2; 85: 133–160. https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060815–014402
- 17. Guerra F, Arbini AA, Moro L. Mitochondria and cancer chemoresistance. Biochim Biophys Acta Bioenerg. 2017; 1858(8): 686–699. https://doi.org/10.1016/j.bbabio.2017.01.012
- 18. Ostojić J, Panozzo C, Bourand-Plantefol A, Herbert CJ, Dujardin G, Bonnefoy N. Ribosome recycling defects modify the balance between the synthesis and assembly of specific subunits of the oxidative phosphorylation complexes in yeast mitochondria. Nucleic Acids Res. 2016; 44(12): 5785–5797. https://doi.org/10.1093/nar/gkw490
- 19. Srinivasan S, Guha M, Kashina A, Avadhani NG. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial dynamics-The cancer connection Biochim. Biophys. 2017; 1858(8): 602–614. https://doi.org/10.1016/j.bbabio.2017.01.004
- 20. Guerra F, Guaragnella, N, Arbini AA, Bucci C, Giannattasiom S, Moro L. Mitochondrial Dysfunction: A Novel Potential Driver of Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Cancer. Frontiers in oncology. 2017 Dec 1; 7: 295. https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00295
- 21. Yeung KT, Yang J. Epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis. Mol Oncol. 2017; 11(1): 28–39. https://doi.org/10.1002/1878–0261.12017
- 22. Shibue T, Weinberg RA. EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications. Nat Rev Clin Oncol. 2017; 14(10): 611–629. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2
- 23. Payen VL, Porporato PE, Baselet B, Sonveaux P. Metabolic changes associated with tumor metastasis, part 1: tumor pH, glycolysis and the pentose phosphate pathway. Cell Mol Life Sci.

- 2016; 73(7): 1333–1348. https://doi.org/10.1007/s00018-015-
- 24. Porporato PE, Payen VL, Baselet B, Sonveaux P. Metabolic changes associated with tumor metastasis, part 2: mitochondria, lipid and amino acid metabolism. Cell Mol Life Sci. 2016; 73(7): 1349–1363. https://doi.org/10.1007/s00018–015–2100–2
- 25. Sciacovelli M, Goncalves E, Johnson TI, Zecchini VR, da Costa AS, Gaude E, et al. Fumarate is an epigenetic modifier that elicits epithelial-to-mesenchymal transition. Nature. 2016; 537(7621): 544–547. https://doi.org/10.1038/nature19353
- 26. Girolimetti G, Guerra F, Iommarini L, Kurelac I, Vergara D, Maffia M, et al. Platinum-induced mitochondrial DNA mutations confer lower sensitivity to paclitaxel by impairing tubulin cytoskeletal organization. Hum Mol Genet. 2017; 26(15): 2961–2974. https://doi.org/10.1093/hmg/ddx186
- 27. Schmidt LS, Linehan WM. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2014; 7: 253–260. https://doi.org/10.2147/IJNRD.S42097
- 28. Sciacovelli M, Frezza C. Oncometabolites: unconventional triggers of oncogenic signalling cascades. Free Radic Biol Med. 2016; 100: 175–181. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.025
- 29. Cairns RA, Mak TW. Oncogenic isocitrate dehydrogenase mutations: mechanisms, models, and clinical opportunities. Cancer Discov. 2013; 3(7): 730–741. https://doi.org/10.1158/2159–8290. CD-13–0083
- 30. Colvin H, Nishida N, Konno M, Haraguchi N, Takahashi H, Nishimura J, et al. Oncometabolite D-2-hydroxyglurate directly induces epithelial-mesenchymal transition and is associated with distant metastasis in colorectal cancer. Sci Rep. 2016; 6: 36289. https://doi.org/10.1038/srep36289
- 31. Bardella C, Pollard PJ, Tomlinson I. SDH mutations in cancer. Biochim Biophys Acta. 2011; 1807(11): 1432–1443. https://doi.org/10.1016/j.bbabio.2011.07.003
- 32. Letouze E, Martinelli C, Loriot C, Burnichon N, Abermil N, Ottolenghi C, et al. SDH mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma. Cancer Cell. 2013;23(6):739–752. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.04.018
- 33. Loriot C, Domingues M, Berger A, Menara M, Ruel M, Morin A, et al. Deciphering the molecular basis of invasiveness in Sdhb-deficient cells. Oncotarget. 2015; 6(32): 32955–32965. https://doi.org/10.18632/oncotarget.5106
- 34. Aspuria PP, Lunt SY, Varemo L, Vergnes L, Gozo M, Beach JA, et al. Succinate dehydrogenase inhibition leads to epithelial-mesenchymal transition and reprogrammed carbon metabolism. Cancer Metab. 2014; 2: 21. https://doi.org/10.1186/2049–3002–2–21
- 35. Wang Z, Guo W, Kuang X, Hou S, Liu H. Nanopreparations for mitochondria targeting drug delivery system: current strategies and future prospective. Asian J Pharm Sci. 2017; 12: 498–508. https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.05.006
- 36. Gaude E, Frezza C. Tissue-specific and convergent metabolic transformation of cancer correlates with metastatic potential and patient survival. Nat Commun. 2016; 7: 13041. https://doi.org/10.1038/ncomms130

- 37. Stein A, Sia EA. Mitochondrial DNA repair and damage tolerance. Front Biosci (Landmark Ed). 2017; 22: 920–943. https://doi.org/10.2741/4525
- 38. Vergara D, Stanca E, Guerra F, Priore P, Gaballo A, Franck J, et al. beta-Catenin knockdown affects mitochondrial biogenesis and lipid metabolism in breast cancer cells. Front Physiol. 2017; 8: 544. https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00544
- 39. Weerts MJ, Sieuwerts AM, Smid M, Look MP, Foekens JA, Sleijfer S, et al. Mitochondrial DNA content in breast cancer: impact on in vitro and in vivo phenotype and patient prognosis. Oncotarget. 2016; 7(20): 29166–29176. https://doi.org/10.18632/oncotarget.8688
- 40. Eisenberg-Bord M, Schuldiner M. Mitochatting if only we could be a fly on the cell wall. Biochim Biophys Acta. 2017; 1864(9): 1469–1480. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.04.012
- 41. Picard M, McManus MJ. Mitochondrial Signaling and Neurodegeneration. In: Reeve A, Simcox E, Duchen M, Turnbull D. (eds) Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Disorders. Springer, Cham. 2016; 107–137 p. https://doi.org/10.1007/978– 3–319–28637–2 5
- 42. Quiros PM, Mottis A, Auwerx J. Mitonuclear communication in homeostasis and stress. Nat Rev Mol Cell Biol. 2016; 17(4): 213–226. https://doi.org/10.1038/nrm.2016.23
- 43. Bustos G, Cruz P, Lovy A, Cárdenas C. Endoplasmic Reticulum-Mitochondria Calcium Communication and the Regulation of Mitochondrial Metabolism in Cancer: A Novel Potential Target.Front Oncol. 2017; 7: 199. https://doi.org/10.3389/fonc.2017.0019
- 44. Naito A, Cook CC, Mizumachi T, Wang M, Xie CH, Evans TT, et al. Progressive tumor features accompany epithelial-mesenchymal transition induced in mitochondrial DNA-depleted cells. Cancer Sci. 2008; 99(8): 1584–1588. https://doi.org/10.1111/j.1349–7006.2008.00879.x
- 45. Yi EY, Park SY, Jung SY, Jang WJ, Kim YJ. Mitochondrial dysfunction induces EMT through the TGF-beta/Smad/Snail signaling pathway in Hep3B hepatocellular carcinoma cells. Int J Oncol. 2015; 47(5): 1845–1853. https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3154 46. Jiang HL, Sun HF, Gao SP, Li LD, Huang S, Hu X, et al. SSBP1 suppresses TGFbeta-driven epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis in triple-negative breast cancer by regulating mitochondrial retrograde signaling. Cancer Res. 2016; 76(4): 952–964. https://doi.org/10.1158/0008–5472.CAN-15–16.
- 47. Guaragnella N, Giannattasio S, Moro L. Mitochondrial dysfunction in cancer chemoresistance. Biochem Pharmacol. 2014; 92(1): 62–72. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.07.027
- References
- 1. Caregradov AD, Suhorukov VS. Mitochondrial medicine: Problems and tasks. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2012; 4(2): 4–13. (In Russian).
- 2. Gasparre G, Rossignol R, Sonveaux P. Mitochondria in Cancer. Biochim Biophys Acta Bioenerg. 2017; 1858(8): 553–732. https://doi.org/10.1016/j.bbabio.2017.05.004
- 3. Picard M, Wallace DC, Burelle Y. The rise of mitochondria in

- 48. Momekova D, Ugrinova I, Slavkova M, Momekov G, Grancharov G, Gancheva V, et al. Superior proapoptotic activity of curcumin-loaded mixed block copolymer micelles with mitochondrial targeting properties. Biomaterials Science. 2018 Nov 20; 6(12): 3309–3317. https://doi.org/10.1039/C8BM00644J 49. Bi R, Logan I, Yao Y-G. Leber Hereditary Optic Neuropathy: A Mitochondrial Disease Unique in Many Ways. Handb Exp Pharmacol. 2017; 240: 309–336. https://doi.org/10.1007/164_2016_1 50. Battogtokh G. Choi YS. Kang DS. Park SJ. Shim MS. Huh KM.
- 50. Battogtokh G, Choi YS, Kang DS, Park SJ, Shim MS, Huh KM, et al. Mitochondria-targeting drug conjugates for cytotoxic, anti-oxidizing and sensing purposes: current strategies and future perspectives. Acta Pharm Sin B. 2018 Oct; 8(6): 862–880. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.05.006
- 51. D'Aquila P, Bellizzi D, Passarino G. Mitochondria in health, 1aging and diseases: the epigenetic perspective, Biogerontology. 2015; 16(5): 569–585. https://doi.org/10.1007/s10522-015-9562-3
- 52. Palmfeldt J, Bross P. Proteomics of human mitochondria, Mitochondrion. 2017; 33: 2–14. https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.07.006
- 53. Tyanova S, Albrechtsen R, Kronqvist P, Cox J, Mann M, Geiger T. Proteomic maps of breast cancer subtypes. Nat Commun. 2016 Jan 4; 7: 10259. https://doi.org/10.1038/ncomms10259
- 54. Monteith GR, Prevarskaya N, Roberts-Thomson SJ. The calcium—cancer signallingnexus.Nat Rev Cancer. 2017; 17(6): 367–380. https://doi.org/10.1038/nrc.2017.18
- 55. Leanza L, Romio M, Becker KA, Azzolini M, Trentin L, Managò A, et al. Direct Pharmacological Targeting of a Mitochondrial Ion Channel Selectively Kills Tumor Cells In Vivo. Cancer Cell. 2017 10; 31(4): 516–531.e10. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.03.003 56. Birsoy K, Wang T, Chen WW, Freinkman E, et al. An Essential Role of the Mitochondrial Electron Transport Chain in Cell Proliferation Is to Enable Aspartate Synthesis. Cell. 2015; 162(3): 540–551. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.016
- 57. Wang Z, Guo W, Kuang X, Hou S, Liu H. Nanopreparations for mitochondria targeting drug delivery system: current strategies and future prospective. Asian J Pharm Sci. 2017; 12: 498–508. https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.05.006
- 58. Kim KY, Jin H, Park J, Jung SH, Lee JH, Park H, et al. Mitochondria-targeting self-assembled nanoparticles derived from triphenylphosphonium-conjugated cyanostilbene enable site-specific imaging and anticancer drug delivery. Nano Res. 2018 Feb 1; 11(2): 1082–1098. https://doi.org/10.1007/s12274–017–1728–7
- medicine. Mitochondrion. 2016; 30: 105–116. https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.07.003
- 4. Heekimi S, Wang Y, Noe A. Mitochondrial ROS and the effectors of the intrinsic apoptotic pathway in aging cells: the discerning killers! Front. Genet. 2016; 7: 161. https://doi.org/10.3389/fgene.2016.00161
- 5. Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis

- signalling pathways by reactive oxygen species. Biochim. Biophys. Acta. 2016; 1863(12): 2977–2992. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.09.012
- 6. Kaplia AA, Sorokina LV, Khyzhnyak SV. Reprogramming of mitochondrial energy metabolism in malignant neoplasms. Ukr. Biochem. J. 2015; 87(6): 19–35. (In Russian). https://doi.org/10.15407/ubj87.06.019
- 7. Zong WX, Rabinowitz JD, White E. Mitochondria and Cancer. Mol Cell. 2016 Mar 3; 61(5): 667–676. https://doi.org/10.1016/j. molcel.2016.02.011
- 8. Badrinath N, Yoo SY. Mitochondria in cancer: in the aspects of tumorigenesis and targeted therapy. Carcinogenesis. 2018 Dec 31; 39(12): 1419–1430. https://doi.org/10.1093/carcin/bgy148
- 9. Kulikov VA, Belyaeva LE. On bioenergetics of a tumoral cell. Vestnik VGMU. 2015; 14(6): 5–14. (In Russian).
- 10. Srinivasan S, Guha M, Kashina A, Avadhani NG. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial dynamics-The cancer connection Biochim. Biophys. 2017; 1858(8): 602–614. https://doi.org/10.1016/j.bbabio.2017.01.004
- 11. Brandon M, Baldi P, Wallance DC. Mitochondrial mutations in cancer. Oncogene. 2006; 25(34): 4647–4662. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209607
- 12. Wallace DC. The mitochondrial genome in human adaptive radiation and disease: on the road to therapeutics and performance enhancement. Gene. 2005 Jul 18; 354: 169–80. https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.05.001
- 13. Wallace DC. Mitochondrial DNA mutations in disease and aging. Environ Mol Mutagen. 2010 Jun; 51(5): 440–50. https://doi.org/10.1002/em.20586
- 14. Wallace DC. Mitochondria and cancer. Nat Rev Cancer. 2012 Oct; 12(10): 685–698. https://doi.org/10.1038/nrc3365
- 15. Wernick RI, Estes S, Howe DK, Denver DR. Paths of Heritable Mitochondrial DNA Mutation and Heteroplasmy in Reference and gas-1 Strains of Caenorhabditis elegans. Front Genet. 2016; 7: 51. https://doi.org/10.3389/fgene.2016.00051
- 16. Gustafsson CM, Falkenberg M, Larsson NG. Maintenance and Expression of Mammalian Mitochondrial DNA. Annu Rev Biochem. 2016 Jun 2; 85: 133–160. https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060815–014402
- 17. Guerra F, Arbini AA, Moro L. Mitochondria and cancer chemoresistance. Biochim Biophys Acta Bioenerg. 2017; 1858(8): 686–699. https://doi.org/10.1016/j.bbabio.2017.01.012
- 18. Ostojić J, Panozzo C, Bourand-Plantefol A, Herbert CJ, Dujardin G, Bonnefoy N. Ribosome recycling defects modify the balance between the synthesis and assembly of specific subunits of the oxidative phosphorylation complexes in yeast mitochondria. Nucleic Acids Res. 2016; 44(12): 5785–5797. https://doi.org/10.1093/nar/gkw490
- 19. Srinivasan S, Guha M, Kashina A, Avadhani NG. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial dynamics-The cancer connection Biochim. Biophys. 2017; 1858(8): 602–614. https://doi.org/10.1016/j.bbabio.2017.01.004
- 20. Guerra F, Guaragnella, N, Arbini AA, Bucci C, Giannattasiom S, Moro L. Mitochondrial Dysfunction: A Novel Potential

- Driver of Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Cancer. Frontiers in oncology. 2017 Dec 1; 7: 295. https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00295
- 21. Yeung KT, Yang J. Epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis. Mol Oncol. 2017; 11(1): 28–39. https://doi.org/10.1002/1878–0261.12017
- 22. Shibue T, Weinberg RA. EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications. Nat Rev Clin Oncol. 2017; 14(10): 611–629. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2
- 23. Payen VL, Porporato PE, Baselet B, Sonveaux P. Metabolic changes associated with tumor metastasis, part 1: tumor pH, glycolysis and the pentose phosphate pathway. Cell Mol Life Sci. 2016; 73(7): 1333–1348. https://doi.org/10.1007/s00018–015–2098–5
- 24. Porporato PE, Payen VL, Baselet B, Sonveaux P. Metabolic changes associated with tumor metastasis, part 2: mitochondria, lipid and amino acid metabolism. Cell Mol Life Sci. 2016; 73(7): 1349–1363. https://doi.org/10.1007/s00018–015–2100–2
- 25. Sciacovelli M, Goncalves E, Johnson TI, Zecchini VR, da Costa AS, Gaude E, et al. Fumarate is an epigenetic modifier that elicits epithelial-to-mesenchymal transition. Nature. 2016; 537(7621): 544–547. https://doi.org/10.1038/nature19353
- 26. Girolimetti G, Guerra F, Iommarini L, Kurelac I, Vergara D, Maffia M, et al. Platinum-induced mitochondrial DNA mutations confer lower sensitivity to paclitaxel by impairing tubulin cytoskeletal organization. Hum Mol Genet. 2017; 26(15): 2961–2974. https://doi.org/10.1093/hmg/ddx186
- 27. Schmidt LS, Linehan WM. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2014; 7: 253–260. https://doi.org/10.2147/IJNRD.S42097
- 28. Sciacovelli M, Frezza C. Oncometabolites: unconventional triggers of oncogenic signalling cascades. Free Radic Biol Med. 2016; 100: 175–181. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.025
- 29. Cairns RA, Mak TW. Oncogenic isocitrate dehydrogenase mutations: mechanisms, models, and clinical opportunities. Cancer Discov. 2013; 3(7): 730–741. https://doi.org/10.1158/2159–8290. CD-13–0083
- 30. Colvin H, Nishida N, Konno M, Haraguchi N, Takahashi H, Nishimura J, et al. Oncometabolite D-2-hydroxyglurate directly induces epithelial-mesenchymal transition and is associated with distant metastasis in colorectal cancer. Sci Rep. 2016; 6: 36289. https://doi.org/10.1038/srep36289
- 31. Bardella C, Pollard PJ, Tomlinson I. SDH mutations in cancer. Biochim Biophys Acta. 2011; 1807(11): 1432–1443. https://doi.org/10.1016/j.bbabio.2011.07.003
- 32. Letouze E, Martinelli C, Loriot C, Burnichon N, Abermil N, Ottolenghi C, et al. SDH mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma. Cancer Cell. 2013;23(6):739–752. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.04.018
- 33. Loriot C, Domingues M, Berger A, Menara M, Ruel M, Morin A, et al. Deciphering the molecular basis of invasiveness in Sdhb-deficient cells. Oncotarget. 2015; 6(32): 32955–32965. https://doi.org/10.18632/oncotarget.5106

- 34. Aspuria PP, Lunt SY, Varemo L, Vergnes L, Gozo M, Beach JA, et al. Succinate dehydrogenase inhibition leads to epithelial-mesenchymal transition and reprogrammed carbon metabolism. Cancer Metab. 2014; 2: 21. https://doi.org/10.1186/2049–3002–2-21
- 35. Wang Z, Guo W, Kuang X, Hou S, Liu H. Nanopreparations for mitochondria targeting drug delivery system: current strategies and future prospective. Asian J Pharm Sci. 2017; 12: 498–508. https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.05.006
- 36. Gaude E, Frezza C. Tissue-specific and convergent metabolic transformation of cancer correlates with metastatic potential and patient survival. Nat Commun. 2016; 7: 13041. https://doi.org/10.1038/ncomms130
- 37. Stein A, Sia EA. Mitochondrial DNA repair and damage tolerance. Front Biosci (Landmark Ed). 2017; 22: 920–943. https://doi.org/10.2741/4525
- 38. Vergara D, Stanca E, Guerra F, Priore P, Gaballo A, Franck J, et al. beta-Catenin knockdown affects mitochondrial biogenesis and lipid metabolism in breast cancer cells. Front Physiol. 2017; 8: 544. https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00544
- 39. Weerts MJ, Sieuwerts AM, Smid M, Look MP, Foekens JA, Sleijfer S, et al. Mitochondrial DNA content in breast cancer: impact on in vitro and in vivo phenotype and patient prognosis. Oncotarget. 2016; 7(20): 29166–29176. https://doi.org/10.18632/oncotarget.8688
- 40. Eisenberg-Bord M, Schuldiner M. Mitochatting if only we could be a fly on the cell wall. Biochim Biophys Acta. 2017; 1864(9): 1469–1480. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.04.012
- 41. Picard M, McManus MJ. Mitochondrial Signaling and Neurodegeneration. In: Reeve A, Simcox E, Duchen M, Turnbull D. (eds) Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Disorders. Springer, Cham. 2016; 107–137 p. https://doi.org/10.1007/978– 3-319–28637–2_5
- 42. Quiros PM, Mottis A, Auwerx J. Mitonuclear communication in homeostasis and stress. Nat Rev Mol Cell Biol. 2016; 17(4): 213–226. https://doi.org/10.1038/nrm.2016.23
- 43. Bustos G, Cruz P, Lovy A, Cárdenas C. Endoplasmic Reticulum-Mitochondria Calcium Communication and the Regulation of Mitochondrial Metabolism in Cancer: A Novel Potential Target.Front Oncol. 2017; 7: 199. https://doi.org/10.3389/fonc.2017.0019
- 44. Naito A, Cook CC, Mizumachi T, Wang M, Xie CH, Evans TT, et al. Progressive tumor features accompany epithelial-mesenchymal transition induced in mitochondrial DNA-depleted cells. Cancer Sci. 2008; 99(8): 1584–1588. https://doi.org/10.1111/j.1349–7006.2008.00879.x
- 45. Yi EY, Park SY, Jung SY, Jang WJ, Kim YJ. Mitochondrial dysfunction induces EMT through the TGF-beta/Smad/Snail signaling pathway in Hep3B hepatocellular carcinoma cells. Int J Oncol. 2015; 47(5): 1845–1853. https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3154 46. Jiang HL, Sun HF, Gao SP, Li LD, Huang S, Hu X, et al. SSBP1 suppresses TGFbeta-driven epithelial-to-mesenchymal transition and

- metastasis in triple-negative breast cancer by regulating mitochondrial retrograde signaling. Cancer Res. 2016; 76(4): 952–964. https://doi.org/10.1158/0008–5472.CAN-15–16.
- 47. Guaragnella N, Giannattasio S, Moro L. Mitochondrial dysfunction in cancer chemoresistance. Biochem Pharmacol. 2014; 92(1): 62–72. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.07.027
- 48. Momekova D, Ugrinova I, Slavkova M, Momekov G, Grancharov G, Gancheva V, et al. Superior proapoptotic activity of curcumin-loaded mixed block copolymer micelles with mitochondrial targeting properties. Biomaterials Science. 2018 Nov 20; 6(12): 3309–3317. https://doi.org/10.1039/C8BM00644J
- 49. Bi R, Logan I, Yao Y-G. Leber Hereditary Optic Neuropathy: A Mitochondrial Disease Unique in Many Ways. Handb Exp Pharmacol. 2017; 240: 309–336. https://doi.org/10.1007/164_2016_1
- 50. Battogtokh G, Choi YS, Kang DS, Park SJ, Shim MS, Huh KM, et al. Mitochondria-targeting drug conjugates for cytotoxic, anti-oxidizing and sensing purposes: current strategies and future perspectives. Acta Pharm Sin B. 2018 Oct; 8(6): 862–880. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.05.006
- 51. D'Aquila P, Bellizzi D, Passarino G. Mitochondria in health, 1aging and diseases: the epigenetic perspective, Biogerontology. 2015; 16(5): 569–585. https://doi.org/10.1007/s10522-015-9562-3
- 52. Palmfeldt J, Bross P. Proteomics of human mitochondria, Mitochondrion. 2017; 33: 2–14. https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.07.006
- 53. Tyanova S, Albrechtsen R, Kronqvist P, Cox J, Mann M, Geiger T. Proteomic maps of breast cancer subtypes. Nat Commun. 2016 Jan 4; 7: 10259. https://doi.org/10.1038/ncomms10259
- 54. Monteith GR, Prevarskaya N, Roberts-Thomson SJ. The calcium–cancer signallingnexus. Nat Rev Cancer. 2017; 17(6): 367–380. https://doi.org/10.1038/nrc.2017.18
- 55. Leanza L, Romio M, Becker KA, Azzolini M, Trentin L, Managò A, et al. Direct Pharmacological Targeting of a Mitochondrial Ion Channel Selectively Kills Tumor Cells In Vivo. Cancer Cell. 2017 10; 31(4): 516–531.e10. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.03.003 56. Birsoy K, Wang T, Chen WW, Freinkman E, et al. An Essential Role of the Mitochondrial Electron Transport Chain in Cell Proliferation Is to Enable Aspartate Synthesis. Cell. 2015; 162(3): 540–551. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.016
- 57. Wang Z, Guo W, Kuang X, Hou S, Liu H. Nanopreparations for mitochondria targeting drug delivery system: current strategies and future prospective. Asian J Pharm Sci. 2017; 12: 498–508. https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.05.006
- 58. Kim KY, Jin H, Park J, Jung SH, Lee JH, Park H, et al. Mitochondria-targeting self-assembled nanoparticles derived from triphenylphosphonium-conjugated cyanostilbene enable site-specific imaging and anticancer drug delivery. Nano Res. 2018 Feb 1; 11(2): 1082–1098. https://doi.org/10.1007/s12274–017–1728–7

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна — д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе, руководитель лаборатории изучения патогенеза элокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3618-6890, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868

Нескубина Ирина Валерьевна — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза элокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7395-3086, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116 Шейко Елена Александровна* — к.б.н., профессор РАЕ, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза элокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9616-8996, SPIN: 7293-3480, AuthorID: 479978

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), professor, deputy director general for science, head of the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors of the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3618-6890, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868

Irina V. Neskubina – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7395-3086, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 734116

Elena A. Sheiko* – Cand. Sci. (Biol.), RAE Professor, researcher at the laboratory for studying the pathogenesis of malignant tumors of the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9616-8996, SPIN: 7293-3480, AuthorID: 479978