

БИОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ КАРДИОЛИПИНА И ЕГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ И ВОЗРАСТНЫХ ПАТОЛОГИЯХ

Обзор

Г.А. Шиловский^{1,2,3*}, Т.С. Путьгина², В.В. Ашапкин¹, О.В. Ямскова⁴,
В.А. Любецкий³, Е.В. Сорокина², А.В. Марков², М.Ю. Высоких¹

¹ *НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского,
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991 Москва*

² *Московский государственный университет им.М.В. Ломоносова,
биологический факультет, 119234 Москва*

³ *Институт проблем передачи информации РАН, 127051 Москва*

⁴ *Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН,
119991 Москва; электронная почта: gregory_sh@list.ru, grgerontol@gmail.com*

Поступила в редакцию 13.08.19

После доработки 20.09.19

Возрастная дисфункция сопровождается нарушением морфологии, сигнальных путей и белковых взаимодействий в митохондриях. Кардиолипин – один из основных фосфолипидов митохондрий, который поддерживает кривизну крист и способствует сборке и взаимодействию комплексов и суперкомплексов дыхательной цепи митохондрий. Жирнокислотный состав кардиолипина влияет на биофизические свойства мембраны и имеет решающее значение для биоэнергетики митохондрий. Наличие в составе кардиолипина жирных кислот с двойными связями опосредует его уязвимость к окислительному повреждению. Поврежденный кардиолипин подвергается ремоделированию с помощью фосфолипаз, ацилтрансфераз и трансацилаз, формирующих высокоспецифичный для ткани ацильный профиль. В обзоре рассматриваются изменения в жирнокислотном составе кардиолипина разных тканей для различных биологических видов в норме и при различных патологиях (возрастные заболевания, окислительный и травматический стрессы, а также нокауты/нокдауны ферментов пути синтеза кардиолипина). Прогрессирующие патологии, в том числе возрастного характера, сопровождаются истощением кардиолипина и снижением эффективности его ремоделирования, а также активацией альтернативного пути «патологического ремоделирования», вызывающего замену жирных кислот кардиолипина на полиненасыщенные, такие как арахидоновая или докозагексаеновая кислоты. Использование лекарственных препаратов или специальная диета могут способствовать частичному восстановлению ацильного профиля кардиолипина до формы, богатой жирными кислотами, характерными для неповрежденного органа или ткани, скорректировав последствия недостаточного ремоделирования кардиолипина при патологии. В связи с этим, актуальной задачей биомедицины является изучение механизма действия митохондриально-направленных антиоксидантов, эффективных для

лечения возрастных патологий и способных накапливаться не только *in vitro*, но и *in vivo* в участках мембран, обогащенных кардиолипином.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Активные формы кислорода, кардиолипин, тафацин, митохондриально-направленные антиоксиданты, перекисное окисление липидов, старение

Краткое название. Кардиолипин и патологии

* Адресат для корреспонденции.

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; ЖК – жирные кислоты; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; ВТНС – синдром Барта; CL – кардиолипин; ДНА – докозагексаеновая кислота; MLCAT – монолизокардиолипин ацилтрансфераза; MLCCL – монолизокардиолипин; TAZ – ген тафацина; TLCCL – тетралинолеоил-CL, TRP – трифенилфосфоний.

Митохондрии являются не только основным источником, но и мишенью активных форм кислорода (АФК), вызывающих окислительные повреждения этих клеточных структур, лежащие в основе многих дегенеративных заболеваний и патологий возрастного характера [1, 2]. Поскольку продукция АФК увеличивается с возрастом, их более высокое содержание ограничивает нормальное функционирование макромолекул и опосредованных сигнальных путей, являясь ведущим фактором старения клеток, тканей и всего организма [3–5].

Повышенная чувствительность клетки к АФК, выражающаяся, например, в возрастном повышении уровня перекисного окисления липидов, приводит к увеличению жесткости клеточных мембран, что, вероятно, связано с изменениями в их липидном составе [6, 7]. Во фракциях микросомальной и митохондриальных мембран печени грызунов с возрастом наблюдается постепенное снижение содержания линолевой кислоты (18:2), коррелирующее с увеличением содержания длинно-цепочечных ПНЖК (22:4 и 22:5) – подкласса липидов, которые проявляют более высокую степень ненасыщенности и более чувствительны к реакциям окисления, чем линолевая кислота (С18:2) [8]. Во многих случаях фосфолипиды, содержащие линолеовую кислоту, преимущественно окисляются даже в присутствии фосфолипидов, содержащих спонтанно окисляемые в химических реакциях ЖК, такие как С20:4, С22:5 и С22:6 [9–11].

В обзоре анализируются последние достижения в изучении структуры и функциональных особенностей CL, механизмов ремоделирования ацильного состава, а также распределения в мембранах митохондрий. Особое внимание уделяется пути ремоделирования CL, а также влиянию лекарственных препаратов на восстановление поврежденной структуры CL, приводящему к смягчению тяжести соответствующих патологических состояний.

РОЛЬ И ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ КАРДИОЛИПИНА

Кардиолипин (CL, 1,3-бис(sn-3'-фосфатидил)-sn-глицерин, cardiolipin) обнаружен у эукариот и бактерий [12, 13], в то время как у архей найдены только его аналоги [14].

В отличие от других фосфолипидов, CL обнаруживается у эукариот почти исключительно во внутренней мембране митохондрий. Известно, что этот липид играет важную роль в поддержании оптимальной структуры и функции митохондрий, так как необходим для биогенеза крист [15, 16] и слияния / деления митохондрий [17]. CL взаимодействует со многими белками внутренней мембраны митохондрий, тем самым способствуя формированию дыхательных суперкомплексов и оптимизируя биоэнергетику митохондрий [18–20]. Кроме того, присутствуя в составе протеолипидов, CL опосредованно участвует в импорте митохондриальных белков [21], биогенезе Fe-S кластеров и цикле трикарбоновых кислот [22]. Хотя и не напрямую, этот фосфолипид участвует в регуляции трансляции на миторибосомах, промотируя заякоривание мембранных белков во внутренней мембране митохондрий [23, 24].

Фактически CL можно рассматривать как функциональный «клей», связывающий части дыхательной цепи митохондрий в единую систему, которая обеспечивает эффективный перенос электронов и протонов. Благодаря своей характерной конусообразной структуре, CL сегрегируется в области отрицательной кривизны мембран крист и способствует сборке и взаимодействию комплексов и суперкомплексов дыхательной цепи митохондрий, поддерживающей трансмембранный градиент протонов [25, 26].

При повреждении мембран митохондрий CL может транслоцироваться во внешнюю митохондриальную мембрану в процессе, опосредуемом белками нуклеозиддифосфокиназой (NDPK-D) и / или фосфолипид-скрамблазой 3 [27]. Экстернализированный CL затем может служить сигналом для инициирования митохондриально-опосредованного апоптоза и митохондриально-специфической аутофагии (митофагии) [28]. Окисление CL при многих патологиях запускает клеточную гибель [29]. Синергетический эффект ионов Ca^{2+} и окисленного CL при индукции митохондриальной поры и высвобождении цитохрома c может иметь важное значение для регуляции начальной фазы апоптоза, а также существенные последствия при патологических ситуациях, которые характеризуются накоплением в митохондриях окисленного CL, например, при ишемическом поражении ткани, инсультах, хроническом воспалении, а также при старении и возрастных дегенеративных заболеваниях [30].

КАРДИОЛИПИН: СТРОЕНИЕ, СОСТАВ И АСИММЕТРИЯ

Кардиолипин является уникальным компонентом внутренней мембраны митохондрий, составляющим до 20% от общего содержания фосфолипидов [13, 31] и является третьим по количеству глицерофосфолипидом митохондрий после фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина [32–34].

В отличие от других глицерофосфолипидов, в CL два фосфатидных фрагмента замещают концевые гидроксильные группы одной молекулы глицерина, что приводит к образованию анионного фосфолипида с четырьмя этерифицированными жирными ацильными цепями. Гидрофобность ацильных групп и отрицательные заряды двух фосфатных групп обеспечивают CL широкий спектр взаимодействий с митохондриальными белками. При этом четыре ацильные цепи CL, соединенные с отрицательно заряженным полярным концом, обеспечивают CL «коническую» форму с полярной областью, находящейся на вершине конуса, и гибкими, и ацильными цепями,

находящимися в основании «конуса» [35]. Подобная структура позволяет CL образовывать локальные микродомены в мембране, необходимые для формирования изогнутых крист митохондрий [36].

Длина, степень ненасыщенности и окисленности боковых цепей CL также оказывают влияние на его форму, характер взаимодействия с белками и стабильность [37, 38]. Как уже упоминалось выше, коллапс мембранной асимметрии при переносе CL во внешнюю мембрану представляет собой промитофагальный механизм, посредством которого экстернализованный CL действует как сигнал к деградации органеллы [39].

АЦИЛЬНЫЙ СОСТАВ ЦЕПЕЙ КАРДИОЛИПИНА

У представителей разных таксонов ацильные цепи CL сильно варьируют в разных тканях [40] и даже в зависимости от компонентов диеты [41].

Для прокариот характерны не полиненасыщенные ЖК (ПНЖК), а насыщенные или мононенасыщенные – с относительно короткой цепью (обычно из 16 атомов углерода). В CL эукариот присутствуют ненасыщенные остатки с более длинной цепью (18–22 атомов углерода) [13]. В CL дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* преобладают мононенасыщенные ЖК (18:1, 16:1), в том числе тетра-олеил-CL [35]. В тканях высших эукариот CL содержит моно- или диненасыщенные цепи с 16–22 атомами углерода [35], что делает его более чувствительным к окислительному стрессу. У грызунов и человека CL в основном содержит линолевую (18:2), олеиновую (18:1) и докозагексаеновую (22:6; ДНА) кислоты, а пальмитиновая кислота (16:0) встречается редко [35]. У рыбок данио (*Danio rerio*) во всех возрастах (3–24 мес.) в CL преобладает ДНА (22:6) (~45%), стеариновая (18:0) (~16%) и олеиновая (18:1) кислоты [35]. Особняком в животном царстве стоят моллюски: у морского петушка *Ruditapes philippinarum* до 73 мол.% от общего пула ЖК во всех тканях и органах составляют эйкозапентаеновая и докозагексаеновая (ДНА) кислоты, а у гребешка *Pecten maximus*, тихоокеанской устрицы *Crassostrea gigas* и голубой мидии *Mytilus edulis* содержание ДНА достигает 80 мол.% (в том числе, в форме тетра-ДНА-CL). Предполагается, что эти особенности содержания ПНЖК у моллюсков являются адаптацией к условиям окружающей среды (температуре и концентрации соли), специфичным для их среды обитания [42, 43].

СОСТАВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В КАРДИОЛИПИНЕ В РАЗНЫХ ТКАНЯХ И ОРГАНАХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Общее содержание CL в тканях изменяется пропорционально потребности в уровне окислительного метаболизма, что отражается также в более высоком содержании митохондрий. В тканях с периодической окислительной активностью, например, в скелетных мышцах, содержание CL очень высоко (10–20% от общего количества фосфолипидов) [44]. В сердце содержание CL составляет ~12–15%, тогда как в других органах оно гораздо ниже: в почках ~6–7%, в печени ~5–6%, в семенниках ~2–3% [31, 45]. При этом, поскольку потребность в энергии на единицу массы мозга почти вдвое меньше, чем для сердечной мышцы или почек, и, соответственно, мозг имеет наименьшую долю CL по отношению к общему содержанию фосфолипидов ~1–2%. Эти показатели сходны у человека, крысы и морской свинки [31, 45].

Как уже отмечалось выше, для эукариот характерна асимметрия распределения CL по органам, тканям, клеткам и даже между внутренней и внешней мембранами митохондрий. Кроме того, имеет место асимметрия заместителей (т.е. ЖК) в самом CL (молекулярная асимметрия) [13]. В большинстве тканей и клеток представлен богатый набор ЖК в CL, причем количественно преобладают одна–две ЖК [10, 26, 35, 46, 47].

В очень высокой степени практически во всех тканях, за исключением мозга и семенников, в составе CL преобладает *линолевая кислота* (18:2n–6) [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_2(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ – незаменимая ω -6-ненасыщенная ЖК, дающая при восстановлении олеиновую, а при окислении - арахидоновую кислоту]. Ее относительное содержание в сердце и печени составляет более 80% [24, 32, 46, 48– 50], в скелетных мышцах ~60% [24, 32, 46, 48–50], в почках~61% и в селезенке ~49% [46].

Следующими по распространенности жирными кислотами CL являются *олеиновая кислота* (18:1n-9) [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ – незаменимая ω -9-мононенасыщенная ЖК] [32; 46, 48, 49; 51] и насыщенная *стеариновая кислота* (18:0) [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$] [32, 48] (~44%, ~40% и ~6% в легких, скелетных мышцах и печени соответственно) [46, 51]. В бычьем сердце CL обогащен ω -3-ненасыщенной *α -линоленовой кислотой* (18:3n–3) [$\text{CH}_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_3(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$] [49].

Тканеспецифические профили ЖК кардиолипина. Соответствие состава ацильных цепей и структуры CL уровню метаболической нагрузки для различных тканей млекопитающих нивелирует межвидовые различия, что приводит, например, к схожести состава ЖК CL печени грызунов и коровы [46]. В других типах тканей, например, в семенниках грызунов в составе CL преобладают насыщенные пальмитиновая (16:0) [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$] (~55%) и стеариновая кислоты [46]. Наконец, семенники крыс содержат большое количество тетра-пальмитат-CL [52]. В отличие от этого, CL сердца имеет характерный профиль ЖК, в котором преобладает линолевая кислота (18:2n–6). Для ~80% молекул CL в сердце происходит этерификация именно этой кислотой во всех четырех положениях с образованием TLCL [32]. Эта молекулярная специфичность также высококонсервативна у млекопитающих: сходный состав ЖК наблюдается в CL сердца крупного рогатого скота, грызунов и человека [32– 34, 48, 49, 53– 56].

Известно, что дефицит TLCL вызывает митохондриальную дисфункцию, которая может привести к аутофагии, апоптозу и развитию патологий [28]. CL, один из четырех остатков которого этерифицирован олеиновой кислотой вместо линолевой (18:2– 18:2)- (18:2–18:1), является вторым наиболее распространенным видом CL в сердце крупного рогатого скота, грызунов и человека [32, 48, 49]. Предполагается, что олеиновая и линолевая кислоты могут обеспечивать «молекулярную симметрию» в митохондриях, которая нарушается в условиях патологического ремоделирования CL. Однако содержание TLCL и даже ЖК длиной 18 атомов углерода в CL широко варьирует в разных тканях [26].

Мозг млекопитающих демонстрирует беспрецедентную, в сравнении с другими тканями, диверсификацию специфических для митохондрий ЖК CL: в нем были идентифицированы сотни видов CL с ПНЖК [57–60]. Интересно, что мозг имеет не только овершенно другой кардиолипидный ацильный профиль по сравнению с сердцем, но и в этом профиле достаточно сильно выражены видоспецифические различия. В мозге крупного рогатого скота [61] и человека [40] наиболее распространенной ЖК в CL

является олеиновая кислота, составляющая ~54% и 32% от общего количества ЖК, соответственно. Однако у крыс наиболее распространенной является стеариновая кислота, на долю которой приходится почти половина жирных ацильных групп в CL [46]. Существуют также межвидовые различия по второй наиболее представленной в мозге ЖК CL. У людей это стеарат, а у грызунов – олеат [40]. Линолеат обычно составляет <10% от общего количества ЖК CL в мозге [40]. Предполагается, что CL мозга состоит из менее ненасыщенных ЖК, чем CL сердца, вероятно, чтобы смягчить возможность накопления продуктов перекисного окисления липидов при старении [62]. В то же время центральная нервная система млекопитающих богата двумя длинноцепочечными незаменимыми ПНЖК – ω -3-ненасыщенными докозагексаеновой (DHA) $(\text{CH}_3-(\text{CH}_2)-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_6-(\text{CH}_2)-\text{COOH})$ и арахидоновой кислотами $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{COOH})$ [40, 62].

В настоящее время на основе наиболее часто встречающихся ЖК разрабатываются биологически активные вещества, применяющиеся в различных модификациях в моделях окислительного стресса в качестве повреждающих (например, TLCL в окисленной форме (TLCL_{ок}) [59]) или лекарственных препаратов (например, TPP-IOA – олеиновая кислота, модифицированная путем замены имидазольным фрагментом и конъюгированная с трифенилфосфонием) [63]).

СИНТЕЗ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КАРДИОЛИПИНА

CL синтезируется из двух молекул фосфатидилглицерина у бактерий, и из фосфатидилглицерина и диацилглицеринцитидиндифосфата (CDP-DAG) у эукариот [64]. У эукариот CL преимущественно локализован и синтезируется исключительно *de novo* в митохондриях [23], что при изучении клеточной физиологии позволяет использовать этот фосфолипид в качестве надёжного молекулярного маркера митохондрий.

У эукариот, в отличие от бактерий, значительная часть CL подвергается ремоделированию [13]. Вновь синтезированный CL деацилируется CL-специфической фосфолипазой или кальций-независимой фосфолипазой A2 с образованием монолизокардиолипина (MLCL) [24]. Затем MLCL реацилируется CoA-независимым тафацином [65] или ацил-CoA: лизокардиолипин ацилтрансферазой 1 [66], превращаясь в зрелый CL. Посредством этого процесса создается высокая степень симметрии ацильных цепей в CL. Помимо ацил-CoA: лизокардиолипинацил трансферазы, митохондриальная монолизокардиолипин ацилтрансфераза катализирует ацилирование MLCL в реакции, в которой в качестве субстрата используется линолеоил-CoA [13, 35]. Одностадийное ремоделирование представляет собой реакцию, в которой CL только трансацилируется, а деацилирования не требуется, поскольку реакция трансацилирования между лизофосфолипидом и CL может генерировать фосфолипид и MLCL. Последующее трансацилирование между MLCL и смежным фосфолипидом генерирует ремоделированный CL и монолизофосфолипид [13, 35].

Значение ремоделирования CL. Так как ферменты синтеза CL *de novo* не проявляют ацильной специфичности [24, 67], ключевую роль в генерации симметричного CL играет ремоделирование, при котором одни ацильные цепи заменяются другими. В ходе этого процесса создается специфическая композиция преимущественно ненасыщенных ЖК [7]. В некоторых органах и тканях (например, сердце, мышцы, печень) процесс «созревания» CL устраняет разнообразие заместителей, ограничивая их преимущественно (на ~80%-85%) тетралинолеилом (TLCL) [13]. Предполагается, что

TLCL представляет собой структурно однородную и молекулярно симметричную форму CL, необходимую для обеспечения высоких энергозатрат при сокращении сердца [13, 68].

Таким образом, ремоделирование может быть ключевым регуляторным механизмом поддержания постоянства состава CL. Во-первых, ремоделирование CL может изменять ненасыщенность содержания CL, а также генерировать свободные ЖК и MLCL, который необходим для специфических функций CL. Во-вторых, ремоделирование может происходить в отдельных митохондриальных доменах, где локализуются соответствующие ферменты, вследствие чего специфические функции CL могут быть ограничены соответствующими компартментами. В-третьих, физико-химические свойства CL могут изменяться во время ремоделирования, что, вероятно, влияет на его взаимодействие с белками и функционирование дыхательной цепи в целом.

ТАФАЦИН

Тафацин – один из ключевых белков ремоделирования CL, обнаружен у всех исследованных эукариот и является белком межмембранного компартмента митохондрий [26, 69, 70]. Известно, что он ассоциирован с мультибелковыми комплексами размером 10^5 – 10^6 Да, что важно для его функциональной активности. Кроме того, тафацин обнаружен в местах контакта внутренней и внешней мембраны митохондрий [36].

Тафацин является фосфолипид-лизофосфолипид трансацилазой, способной катализировать ремоделирование CL, при этом дефицит этого фермента, отменяющий стадию реацилирования, приводит к снижению уровня общего CL и повышению уровня MLCL – промежуточной формы липида, образующегося при деацилировании CL [65, 71–74]. Важно, что опосредованное тафацином ремоделирование сдвигает ацильную композицию CL в сторону ненасыщенности.

В клиническом аспекте важность ремоделирования CL демонстрируется угрожающим жизни фенотипом, возникающим при мутациях гена тафацина (*TAZ*) – синдроме Барта (Barth syndrome, BTHS) [69, 70]. Это сцепленное с X-хромосомой рецессивное заболевание характеризуется триадой клинических симптомов: кардиомиопатией, скелетной миопатией и нейтропенией в сочетании с лактоацидозом и увеличенным содержанием в моче 3-метилглутаконовой кислоты [75]. Главным диагностическим признаком BTHS, наряду с мутацией гена тафацина (*TAZ*), является изменение соотношения CL/MLCL/ в крови. Сниженное отношение CL / MLCL показывает, что ремоделирование инициируется деацилированием при накоплении MLCL в отсутствие опосредованного тафацином реацилирования. Эти изменения в профилях CL наблюдаются у всех изученных эукариот с мутациями тафацина, включая дрожжи [65], плодовую мушку [53], мышь [73] и человека [71, 72].

Характерные изменения в содержании и составе CL при мутациях гена *TAZ* указывают на то, что реакции, опосредованные ацил-СоА:лизокардиолипин ацилтрансферазой I и монолизокардиолипин ацилтрансферазой не способны полностью компенсировать потерю тафацина.

Последовательность гена *TAZ*. Поскольку ацильная модификация CL тафацином является одним из главных регуляторов его функциональной активности, можно предположить, что структурно-функциональные особенности тафацина служат фактором,

влияющим на функциональное состояние митохондрий и видовую продолжительность жизни. В результате сравнения последовательностей гена *TAZ* и нескольких его мРНК было обнаружено существование двух альтернативных участков инициации транскрипции и нескольких вариантов сплайсинга, соответствующих нескольким форм тафацина [70, 74]. Кроме того, обнаружено, что у некоторых видов (помимо гоминид) тафацин имеет 5-й экзон [74]. У многих изоформ тафацина млекопитающих найдены новые консервативные участки, расположенные ближе к *C*-концу. Эти концевые участки возникают в результате сдвига рамки считывания относительно полноразмерного транскрипта гена *Taz* после пропуска 9-го экзона или после сохранения в транскрипте интрона между 10-м и 11-м экзонами. Эти изменения весьма специфично распределены по отрядам млекопитающих, и показана их связь с видовой продолжительностью жизни и массой тела, а также с интенсивностью метаболизма митохондрий. Вероятно, эти изоформы тафацина нужны для достижения оптимального баланса между повышением биохимической активности митохондрий, в связи с особенностями среды обитания и поддержанием долголетия, поскольку функциональное назначение таких изоформ отчасти связано с изменением первичной и вторичной структур их *C*-концевых последовательностей.

Два функционально важных участка являются критическими для функции тафацина: гидрофобная последовательность из 30 а.о. в *N*-концевой области – мембранный «якорь», и гидрофильный домен в средней части полипептидной цепи – вероятно, участок взаимодействия с другими белками. В результате альтернативного сплайсинга первичного транскрипта *TAZ* образуются четыре разные мРНК: полноразмерная (FL) или не содержащая 5-го ($\Delta 5$), 7-го ($\Delta 7$) или и 5-го и 7-го ($\Delta 5\Delta 7$) экзонов [76]. Полноразмерная и не содержащая 5-го экзона ($\Delta 5$) формы тафацина обладают *трансацилазной* активностью, но различаются по топологии (погруженности в мембрану) [77]. Наиболее короткие формы тафацина не содержат гидрофобного участка и являются, по-видимому, цитоплазматическими белками, а несколько более длинных, образующихся в результате альтернативного сплайсинга по экзонам 5–7, различаются длиной гидрофильного домена. При этом наиболее распространенной является полноразмерная изоформа тафацина, не содержащая экзона 5 ($\Delta 5$).

При мутациях гена *TAZ* снижается образование TLCL в пользу молекул CL другого ацильного состава, что влияет на структуру и функциональную активность митохондрий. Исследование соотношения различных форм тафацина в клетках крови пациентов с синдромом Барта и здоровых индивидов показало, что, помимо двух функционально активных изоформ (FL и $\Delta 5$), у них может образоваться много вариантов мРНК, кодирующих непродуктивные формы белка [77].

У людей с мутациями *TAZ* (т.е. при ВТНС) ферментативная активность тафацина снижена или отсутствует. Если данная мутация *TAZ* приводит к образованию белка тафацина с остаточной ферментативной активностью, можно ожидать меньших изменений в содержании и составе CL и более мягкого фенотипа патологии [7], тогда как более серьезные мутации в *TAZ*, приводящие к потере трансацилазной активности, в приводят к значительным изменениям структуры внутренней мембраны митохондрий, так и с точки зрения и функциональной активности локализованных в ней белков. Наконец, для генокопий с одинаковой последовательностью *TAZ* один или несколько

фенотипических модификаторов, от экологических до биохимических, могут быть ответственны за различия в степени выраженности заболевания [78]. Присутствие в последовательности TAZ характерного для глицеролипид-ацилтрансфераз эволюционно консервативного мотива HxxxxD (x – любая аминокислота) указывает на вероятную роль тафацина в ремоделировании вновь синтезированного CL. Действительно, у пациентов с BTHS существенно снижена эффективность включения линолевой кислоты (C18:2) в CL, в отличие от других ЖК [7]. При BTHS дефектное ремоделирование CL коррелирует с изменениями в ультраструктуре крист [16, 79, 80]. Huang et al. показали, что суперкомплексы ETC нестабильны в истощенных по CL митохондриях из сердца мыши с нокдауном по Taz [81]. Аналогично, Kiebish et al. сообщили, что снижение активности тафацина в миокарде приводит к изменениям в митохондриальном липидоме, –например, к повышенному содержанию окисленных производных ПНЖК. Конечным эффектом этого нарушения является снижение способности окисления дыхательной цепью NADH и FADH₂ [82].

Специфичность тафацина. В отличие от ситуации *in vivo*, очищенный рекомбинантный тафацин не обладает специфичностью в отношении каких-либо ацильных групп и проявляет трансацилазную активность не только в отношении CL, но и других фосфолипидов, таких как фосфатидная кислота, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилглицерол, фосфатидилсерин и их лизо-(L)-производные поскольку способен переносить ацильные группы из 7-19 атомов углерода, содержащие до 3 двойных связей [77]. Таким образом, тафацин следует рассматривать не просто как фермент, превращающий одну пару фосфолипидов в другую, а как фермент, создающий определённую равновесную матрицу молекул фосфолипидов/лизофосфолипидов. Теоретически, широкая специфичность тафацина должна приводить к выравниванию ацильного состава всех фосфолипидов в соответствующих мембранных компартментах [26].

Недавние исследования показывают, что субстратная специфичность тафацина *in vivo* может зависеть от фазового состояния липидов мембран [83]. Исходно предполагалось, что ремоделирование CL может быть пространственно активировано в определенных доменах мембран митохондрий, где тафацин локализуется для формирования архитектуры митохондрий [7, 75]. Однако оказалось, что *in vivo* тафацин весьма специфичен, в первую очередь, в отношении CL митохондриальных мембран. По-видимому, такая специфичность реакций трансацилирования *in vivo* задаётся не столько свойствами самого белка тафацина, сколько особенностями организации митохондриальных мембран и доступностью ацильных групп. Предполагается, что главная функция тафацина - оптимизация упаковки фосфолипидов в мембранах посредством поддержания возможности конформационных переходов липидов мембран митохондрий [26]. Как предполагают Kagan et al., CL и его многочисленные метаболиты составляют основу митохондриальной коммуникации, т.е. представляют собой неизвестный митохондриальный язык, который особенно важен для координации сложной функции мозга. Диверсифицированные четырехацильные цепи в CL могут представлять собой четвертичную числовую систему способом, аналогичным генетическому коду ДНК из четырех нуклеотидов. При наличии >20 остатков ЖК, доступных для интеграции в CL, общее теоретическое число возможных изомеров будет составлять >20⁴. В дополнение к этому может происходить окисление цепей ЖК в CL и

одновременно ферментативное расщепление цепей окисленных ЖК с получением лизо-CL, что дополнительно увеличит разнообразие и силу передаваемых сигналов [4, 26]. Таким образом, предполагается, что CL и продукты его окисления и гидролиза составляют богатый «язык общения», используемый митохондриями эукариотических клеток для разнообразной регуляции клеточной физиологии и метаболизма, а также для межклеточного взаимодействия. Kagan et al. описали два основных пути, посредством которых митохондриальные CL могут выполнять сигнальные функции: 1) за счет асимметричного распределения по мембранам и транслокациям, что приводит к поверхностной экстернализации CL и 2) способности CL подвергаться реакциям окисления с образованием специальных продуктов, узнаваемых исполнительным механизмом клетки [4, 5].

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА КАРДИОЛИПИНА. ИЗМЕНЕНИЯ КАРДИОЛИПИНА ПРИ СТАРЕНИИ И В УСЛОВИЯХ ПАТОЛОГИИ

Три хорошо известных патологических изменения CL включают потерю его содержания, перекисное окисление и нарушение ремоделирования ацильных цепей [38, 55, 84, 85]. Уменьшение содержания CL может быть вызвано его деградацией из-за повышения активности фосфолипаз или снижением его синтеза *de novo* в результате падения активности соответствующих ферментов [84, 86], а также при окислении внешними АФК [87 или цитохромом *c* в составе комплекса с пероксидазной активностью [88]. Нарушения обмена CL, в том числе возрастные, приводят к изменениям структуры и функции митохондрий, включая потерю крист и уменьшение способности митохондрий к делению, слиянию, митофагии и апоптозу, что приводит к патологическим последствиям [3, 48, 53, 55, 62, 72, 73, 89–93].

Окисление и потеря симметрии CL. Из-за наличия в своем составе ненасыщенных ацилов и близости к редокс-центрам комплексов I и III дыхательной цепи и другим известным участкам образования АФК в митохондриях, CL потенциально способен к окислению при активной работе ЕТС.

При этом в мозге окисление CL опосредует генерацию сигналов гибели нейронов [59, 62]. Изменение ацильного профиля ЖК на менее ненасыщенный может снизить вероятность перекисного окисления CL в мозге и способствовать сохранению нейронов, которые не делятся и являются незаменимыми в функциональном отношении, тогда как высокая степень ненасыщенности ЖК CL при сердечной деятельности может быть необходима для достижения характерной для сердца высокой скорости окислительного метаболизма [91].

Потеря симметрии в результате окисления и гидролиза CL также происходит при раке, митофагии или последующем апоптозе [4, 5]. Было обнаружено, что нарушение регуляции синтеза и ремоделирования CL приводит к потере симметрии при опухоли головного мозга крыс [60]. Морфология митохондрий нарушается у мутантных особей с дефицитом ремоделирования CL [15]. В клетках лимфобластов больных ВТНС наблюдаются кластеры фрагментированных митохондрий и дисморфных крист [79].

Возрастное снижение содержания CL сердца. Paradies et al. обнаружили снижение на 40% содержания CL, наряду с 35%-ным снижением уровня цитохром-оксидазной активности, в митохондриях сердца у 26-мес. крыс линии Fisher 344 по сравнению с 5-мес. [94]. Pere et al. сообщили об уменьшении в 1,4 раза молярно-процентного содержания CL у 24-мес. крыс Wistar по сравнению с 6-мес. [92]. McMillin et al. обнаружили снижение содержания CL на ~23% в митохондриях сердца крыс линии Fischer 344 – с 39 ± 2 нмоль/мг митохондриального белка у 6-мес. до 30 ± 2 у 30-мес. крыс [95]. Однако Moghaddas et al. при исследовании состава ЖК и процентного содержания CL отдельно в субсарколеммальных и межфибриллярных митохондриях сердца 6-мес. и 24-мес. крыс, не выявили различий ни в процентном содержании CL, составлявшем ~13% у молодых и старых животных, ни в составе его ЖК, несмотря на снижение уровня окислительного фосфорилирования в межфибриллярных митохондриях старых крыс [96]. По мнению авторов, это могло являться следствием того, что смертность у крыс Fischer 344 увеличивается лишь между 28 и 30 мес. (медиана выживаемости составляет 29 мес.) [97], а для исследования в качестве старых были взяты животные в возрасте 24 мес. [96].

Изменение состава ЖК в CL с возрастом. При старении в мышцах происходит уменьшение содержания CL, в частности, TLCL (18:2)₄, а также замещение линолевой кислоты (18:2) в составе CL другими ЖК, что сопровождается снижением функции электрон-транспортной цепи и увеличением генерации АФК. Можно предположить, что истощение TLCL (18:2)₄ при старении может быть причиной дисфункции митохондрий, что, в свою очередь, может приводить к саркопении [98]. Так, ЖК CL заменяются с линолевой кислоты (18:2n–6) у молодых на более ненасыщенные ЖК, такие как арахидоновая кислота (20:4n–6) и ДНА (22:6n–3) у старых крыс [48].

Lee et al. обнаружили возрастные изменения ЖК-состава CL (подавляющее количество ЖК в котором представлено линолевой кислотой) в сердце крыс 4, 12 и 24 мес., на протяжении всей жизни получавших одну и ту же сбалансированную по ЖК диету [48]. Содержание линолевой кислоты снижалась ~в 1,5 раза у 24-мес. крыс по сравнению с 4-мес. (3965 ± 617 и 5525 ± 656 нмоль/г соответственно), тогда как содержание арахидоновой кислоты и ДНА, напротив, у старых крыс увеличивались (79 ± 9 против 178 ± 27 для арахидоновой кислоты и 104 ± 16 против 307 ± 68 для ДНА у 4-мес.- и 24-мес.-крыс, соответственно). Подобные изменения не наблюдали в этаноламиновых глицерофосфолипидах или незтерифицированных ЖК, что указывает на специфичность этих эффектов в отношении CL [48]. В другой работе оценивали возрастные изменения состава ПНЖК в печени, почках и сердце у крыс разного возраста (3, 12 и 24 мес.), которых кормили *ad libitum*, но только через день, или ежедневно, но только на 60% от количества пищи, обычно потребляемого контрольными животными соответствующего возраста. Содержание насыщенных ЖК существенно не изменялось с возрастом; моно- и бис-ненасыщенные ЖК уменьшались в печени и сердце, причем отношение первых к последним увеличивалось в печени, почках и сердце. Содержание ПНЖК увеличивалось в печени и сердце. Содержание наиболее распространенных ПНЖК (семейства n–6) уменьшилось во всех трех органах, тогда как содержание ПНЖК семейства n–3 увеличилось в печени и почках. При этом содержание 20:4 (n–6) и 22:6 (n–3) либо оставалось прежним, либо увеличивалось с возрастом [93]. Ограничение питания в значительной степени нивелировало большинство этих изменений и предотвращало

развитие саркопении – возрастной потери мышечной массы, силы и физической работоспособности [93].

Патологии. В патологических условиях, таких как рак, диабет, сердечные заболевания, нейродегенеративные заболевания, синдром Паркинсона и Барта (и при старении), CL претерпевает значительные изменения [20, 38, 55, 60, 71, 84, 86, 99]. Посмертный анализ ткани мозга у людей с болезнью Альцгеймера обнаружил повышенное содержание пальмитата (16:0) в CL, выделенном из лобной коры, и сниженное содержание ДНА (22:6 n-3) в CL, выделенном из височной коры, по сравнению с мозгом здоровых людей [40]. Снижение общего содержания CL в митохондриях головного мозга было обнаружено при болезни Паркинсона [28], болезни Альцгеймера и возрастной деменции [100]. При ишемии и последующем реперфузионном повреждении сердца концентрация CL также снижается на 50% [101]. Также известно, что окисление CL мозга генерирует сигналы гибели нейронов при травме [102].

КАРДИОЛИПИН-НАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ. ДЕЙСТВИЕ АНТИОКСИДАНТОВ

Диета. Дефицит питательных веществ и экзогенные пищевые добавки динамически изменяют содержание и состав CL [103]. Ограничение пролиферации и переход опухолевых клеток в стационарную фазу, вызванный винкристином и митомицином C, сопровождаются накоплением CL [104]. Восстановление роста клеток после сывороточной депривации стимулировало синтез CL с более длинными ацильными цепями [103].

Включение в состав диеты крыс гидрогенизированного кокосового масла увеличивало содержание олеиновой и пальмитолеиновой кислот в CL *in vivo*, что было ассоциировано со снижением окислительной и фосфорилирующей способности митохондрий печени при использовании глутамата и малата в качестве субстратов [41]. Наоборот, у крыс, получавших пищу с добавлением сафлорового масла, повышалось содержание олеиновой и арахидоновой кислот в CL печени, что было ассоциировано с большей способностью к окислительному фосфорилированию. Видимо, эти эффекты объясняются нарушением ультраструктуры митохондрий при изменениях профиля ЖК CL [41].

Антиоксиданты. В общем плане антиоксиданты способствуют сохранению как структуры, так и содержания зрелого CL. Так, в мозге антиоксидант мелатонин способствует сохранению структурной целостности CL, предотвращая повышение с возрастом уровня перекисного окисления CL [105].

Содержание CL в митохондриях сердца снижается (приблизительно на 40%) у старых крыс, причем основное снижение происходит на втором году жизни [91]. Ацетил-L-карнитин вызывал вспять возрастное снижение митохондриального метаболизма путем восстановления содержания CL до уровня CL у молодых контрольных животных, причем изменения в содержании CL коррелировали с изменениями скорости транспорта и окисления пирувата [91, 99].

Синтетические антиоксиданты. Ранее в нескольких лабораториях было показано, что окисление CL в ответ на окислительный стресс может быть предотвращено путем добавления митохондриально-направленных антиоксидантов как пептидной природы (SS-02 и SS-31) [106, 107], так и являющихся конъюгатами проникающих катионов и различных хинолов, например, XJB-5-131 – конъюгата 4-амино-ТЕМРО и химически модифицированного грамицидина S, эффективно доставляющего нитроксид в митохондрии [59, 106]; 5-MitoQ (10-(2,3-диметокси-5-метил-1,4-бензохинонил-6)децилтрифенилфосфоний) [108] и SkQ1 (10-(пластохинонил-)децилтрифенилфосфоний) [109–112].

Соединение TPP-n-ISA, способное поддерживать CL в структурном состоянии, которое затрудняет перекисное окисление, оказывает защитное действие при повреждениях головного мозга и облучении [113]. SS-31 (*Bendavia*) – наиболее изученный из тетрапептидов Szeto-Schiller (SS), которые преимущественно концентрируются во внутренней мембране митохондрий независимо от градиента митохондриального потенциала, снижает уровень АФК и предотвращает вызванное ишемией-реперфузией повреждение в различных моделях инфаркта: уменьшает размер инфаркта у овец *in vivo* на 15% ($p = 0,02$) и морских свинок на модели *ex vivo* на 38–42% ($p < 0,05$) [114, 115]. Также было показано, что SS-31 воздействует на CL, влияя на его взаимодействие с цитохромом *c* и приводя к оптимизации переноса электронов, ингибированию образования АФК и активности цитохром *c*-пероксидазы. В ряде случаев SS-31, по-видимому, помогает поддерживать плотность митохондриальных крист, предположительно путем сохранения пула TLCL [107, 116]. В настоящее время защитное действие SS-31 изучается в нескольких исследованиях фазы II на различных моделях окислительного стресса, включая пациентов с митохондриальными заболеваниями, в том числе ВТНС [107, 116].

Ион трифенилалкилфосфония (TPP⁺), конъюгированный с пластохиноном (SkQ1) или коэнзимом Q (MitoQ) обеспечивает потенциал-зависимую доставку аналогов хинона во внутреннюю мембрану митохондрий. Комбинированная терапия MitoQ вместе с лозартаном, блокатором рецепторов ангиотензина, приводила к улучшению сердечно-сосудистой функции в модели гипертонии у крыс (систолическое давление и пульсовое давление было ~на 23% ниже у крыс, получавших MitoQ (500 мкМ) вместе с лозартаном (2,5 мг/кг в день) – 167,1±2,9 мм рт.ст.; 50,2 ± 2,05 мм рт.ст., чем у контрольных крыс с гипертонией – 206,6±9 мм рт.ст., $p < 0,001$; 63,7 ± 2,7 мм рт.ст., $p = 0,001$) [117].

SkQ1 – митохондриально-направленный антиоксидант, который, как мы показали ранее, способствует увеличению продолжительности жизни самцов мышей BALB/c и карликовых хомяков [110] при применении на животных моделях сердечной дисфункции, вызванной ишемией. Он оказывает положительный эффект, снижая постишемические осложнения, вызванные окислительным повреждением митохондрий [109, 118].

Как показано в работе Skulachev V.P. et al., преимущество митохондриально-направленных антиоксидантов, подобных SkQ1, заключается в том, что они, в отличие от прочих антиоксидантов, непосредственно предотвращают окисление CL и оказывают положительное действие в наномолярных концентрациях, что говорит о высокой специфичности данного соединения [2, 119].

Эффект антиоксидантов при окислении CL. Травма мозга у крыс приводила к окислению около половины CL и появлению более 150 новых окисленных молекулярных видов CL [59], а также 16-кратному увеличению содержания окисленных форм CL по сравнению с контролем, что предотвращалось добавлением митохондриально-направленного антиоксиданта XJB-5-131 (50 мг/кг) [59]. RNAi-опосредованные манипуляции с уровнями CL-синтазы повышали устойчивость первичных нейронов коры мозга крыс к механическому растяжению – модели травматического повреждения нейронов *in vitro*. XJB-5-131 в концентрации 1–25 мкМ дозозависимо подавлял клеточную гибель первичных нейронов, вызванную TLCL_{ox} [59]. TPP-IOA (олеиновая кислота, модифицированная путем замены имидазольным фрагментом и конъюгированная с TPP в присутствии 3-гидроксипропильного линкера) напрямую взаимодействует с цитохромом *c* в митохондриях, предотвращая как высвобождение в цитозоль, так и пероксидазную активность цитохрома *c*, ингибируя окисление CL и апоптоз в клетках SH-SY5Y [63].

В работе на модели прогерии гомозиготных нокаутированных мышей (мышей-мутаторов), которые экспрессируют версию полимераза гамма А (PolgA) с дефицитом коррекции ошибок в митохондриальной ДНК, и мутантным фенотипом мтДНК [120] нами было показано, что митохондриально направленный антиоксидант 10-(6'-пластохинонил) децилтри-фенилфосфониевый катион (SkQ1) нивелирует эффект мутации и замедляет появление признаков старения у мышей-мутаторов мтДНК. При исследовании влияния SkQ1 на фосфолипидный состав митохондрий из разных тканей, оказалось, что ни мутация, ни обработка SkQ1 не оказали заметного влияния на содержание большинства классов фосфолипидов, кроме CL, содержание которого было относительно ниже у мышей-мутаторов по сравнению с мышами дикого типа, а обработка SkQ1 восстанавливала уровень CL у мышей-мутаторов до уровней мышей дикого типа. Кроме того, мы проанализировали ацильный состав всех фосфолипидов митохондриальных мембран и выявили, что содержание полиненасыщенных n-6 жирных кислот у мышей-мутаторов по мтДНК было заметно снижено – до всего лишь 2/3 от уровней мышей дикого типа как в митохондриях скелетных мышц, так и в митохондриях печени. При этом, снижение уровня полиненасыщенных жирных кислот было компенсировано повышением содержания насыщенных жирных кислот, а обработка SkQ1 полностью предотвращала это ремоделирование, возвращая соотношение ненасыщенных ЖК к насыщенным к уровню, наблюдавшемуся у мышей дикого типа. Поскольку CL обычно содержит 4 линолеиновых (18: 2, n-6) фрагмента на молекулу (см. выше), вероятно уменьшение количества CL (на ≈5 мол.%) в значительной степени соответствует потере ≈10 мол.% n-6 ПНЖК, сохранение которых обусловлено повышением уровня CL у мышей-мутаторов до уровня мышей дикого типа при использовании SkQ1. Таким образом, мы обнаружили, что при использовании в составе диеты SkQ1 не только снижение содержания зрелого CL в различных тканях мышей-мутаторов выражено в значительно меньшей степени, чем в контроле без SkQ1, но и жирнокислотный состав липидов нормализуется, приближаясь к показателям мышей дикого типа. Наблюдавшаяся при этом нормализация морфологии митохондрий и их параметров дыхания и окислительного фосфорилирования у мышей-мутаторов свидетельствуют в пользу гипотезы о ведущей роли CL в поддержании структурно-функционального состояния митохондрий. Защита митохондриального CL от окислительного повреждения, таким образом, вероятно,

является причиной сохранения митохондриальной ультраструктуры, необходимой для поддержания биоэнергетической функции митохондрий на необходимом уровне [121].

Mulkiđjanian et al. показали, что, в отличие от искусственных амфифильных антиоксидантов (MitoQ и SkQ), природные гидрофобные антиоксиданты, такие как убихинол и α -токоферол, не могут защищать от окисления молекулы CL, заключенные внутри дыхательных суперкомплексов [122] и недоступные для убихинола или α -токоферола, как и для полярных водорастворимых антиоксидантов, таких как глутатион. [29].

Видимо, молекулы CL внутри суперкомплексов могут быть доступны для небольших, подвижных и амфифильных искусственных антиоксидантов, обладающих специфическим сродством к границе раздела мембрана/вода и, следовательно, способных подавлять перекисные реакции, опосредованные цитохромом *c*, на поверхности мембраны [122]. Mulkiđjanian et al. указывают на выраженную неоднородность внутренней митохондриальной мембраны в том, что касается чувствительности к окислительному стрессу [29]. С одной стороны, эта мембрана, по-видимому, содержит богатые CL респираторные суперкомплексы («CL-островки») [19, 123]. С другой стороны, эти CL-островки разделены участками фосфолипидного бислоя, не содержащими CL. Таким образом, молекулы CL в CL-островках чувствительны к АФК, в то время как липиды между CL-островками защищены от окисления молекулами убихинола. Это объясняет, почему в основном только молекулы CL окисляются при окислительном [2] или травматическом стрессе [29, 59].

Кардиолипиды являются повсеместно распространенными мембранными фосфолипидами у прокариот и эукариот. Большинство ЖК в CL эукариот представлены неразветвленными ЖК с числом атомов углерода от 18 до 22. Описаны ситуации, когда разнообразие ЖК в CL в норме резко снижено. Например, у млекопитающих в сердце и мышцах практически все ЖК в CL представляют собой линолевою кислоту, а у морских моллюсков, сталкивающихся с колебаниями солености, температуры и давления при нахождении на разной глубине, ЖК в CL представлены в основном арахидоновою и докозагексаеновою. Рацион питания также влияет на состав ЖК в CL [124]. Существует опирающаяся на археологические данные гипотеза, что именно использование богатых готовыми ПНЖК пищевых ресурсов в прибрежных морских и озерных районах было необходимым условием возникновения уникального по уровню сложности современного человеческого мозга большого размера, что сделало возможным появление *H. sapiens* [125]. Действительно, в отличие от мышц и сердца, мозг млекопитающих значительно обогащен длинными ПНЖК, необходимыми для поддержания нормальной функции мозга взрослого человека. *H. sapiens* вряд ли развил бы большой, сложный, метаболически дорогой мозг в среде, которая не обеспечивала достаточного количества ПНЖК в рационе. Превращение же ПНЖК с 18 атомами углерода, полученной из растений, в арахидоновою и докозагексаеновою кислоты невыгодно энергетически из-за сочетания быстрого окисления ПНЖК при получении энергии и медленного ферментативного превращения коротких ЖК в более длинные [59, 125].

Мутации гена *TAZ* коррелируют с характерными изменениями в содержании и составе CL. Следовательно, другие пути синтеза CL не могут полностью компенсировать потерю тафацина.

Кроме того, несмотря на универсальный характер описанного молекулярного механизма, фенотипические нарушения при ВТНС затрагивают лишь определённые ткани. Например, морфологические аномалии в митохондриях эмбриональных стволовых клеток наблюдаются только после их дифференцировки в кардиомиоциты [16]. По-видимому, наиболее чувствительны к дефектам тафацина очень активные митохондрии с высокой плотностью крист. Как бы то ни было, дефекты структурной организации митохондрий не являются неизбежным следствием отсутствия тафацина: скорее повышается лишь доля дефектных митохондрий. Возможно, именно этим объясняется вариативность фенотипических нарушений при ВТНС. Поскольку из всех органов сердце имеет одну из самых высоких скоростей метаболизма [31], повышенные энергетические потребности могут вызвать дополнительную нагрузку на сердечную ткань, увеличивая вероятность повреждения / отказа даже в отсутствие врожденных патологий [16].

В то время как катализируемое тафацином трансацилирование активируется определенными физическими свойствами мембраны, опосредованное тафацином ремоделирование обменивает ацильные группы между CL и смежными мембранными липидами для создания определенной кривизны мембраны. Это подтверждается морфологическими изменениями внутренней митохондриальной мембраны при ВТНС [79] и восстановлением ультраструктуры митохондрий при защите CL от повреждения АФК при действии митохондриально-адресованного антиоксиданта [119, 121].

CL также претерпевает значительные изменения при самых разных патологиях, таких как рак, диабет, сердечные заболевания, синдромы Паркинсона и Барта [13, 14, 24, 64–66], а также при старении [3, 48, 91–93, 121]. Модификация и истощение CL при различных патологиях могут объясняться ухудшением процесса ремоделирования CL или активацией альтернативного пути «патологического ремоделирования», который вызывает замену ЖК CL на более ненасыщенные, такие как арахидоновая кислота или ДНА [47]. Присутствие в одной молекуле CL четырех ацильных групп создает возможность огромного разнообразия стереохимически различных молекул CL. Это разнообразие может дополнительно увеличиваться окислением отдельных остатков ЖК, в результате которого даже молекулы, содержащие исходно одинаковые ацильные группы, утрачивают симметричность. Вполне возможно, что мириады различных асимметричных молекул CL используются как специальный сигнальный язык, с помощью которого осуществляется «диалог» митохондрий с другими внутри- или внеклеточными компартментами [4, 5]. В последнее время мы приходим к пониманию того, что, помимо своей роли как энергетических станций клетки, митохондрии являются важнейшей регуляторной платформой, участвующей во многих клеточных и внеклеточных функциях – от координации метаболизма и клеточной гибели до иммунных ответов. Различные варианты CL при этом рассматриваются как важные сигнальные молекулы. Кажется интуитивно очевидным, что огромная диверсификация CL у эукариот по сравнению с прокариотами представляет собой язык коммуникации митохондрий с другими компонентами клетки. Биохимические принципы функционирования этого языка, в том числе значение различных его «слов», все еще ждут своей расшифровки. В большинстве тканей присутствует несколько основных вариантов CL. В мозге обнаружено

беспрецедентно большое разнообразие (сотни) вариаций CL [4, 5 and references therein]. Напрашивается предположение, что это разнообразие CL представляет собой митохондриальный язык, особенно важный для обеспечения координации сложных мозговых функций.

Mulkiđjanian et al. косвенно подтверждают это, отмечая, что, если бы CL был только объектом окисления, а не началом сигнального пути, даже случайное окисление одной молекулы CL образующейся в клетке активными АФК могло бы, в конечном итоге, приводить к ликвидации всей клетки. Они предполагают, что окисление CL одновременно служит сигналом, запускающим цепь антиапоптотических реакций, которые разворачиваются быстрее, чем CL-опосредованный апоптотический каскад [29].

Смена диеты может лишь частично восстановить профиль ЖК CL до «нормальной» формы, богатой характерными для того или иного органа ЖК, и улучшить его функцию, исправляя последствия патологического или недостаточного ремоделирования CL. Важнейшим направлением антивозрастной медицины, таким образом, является разработка митохондриально-направленных антиоксидантов, способных достигать CL не только *in vitro*, но и *in vivo*.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект 18-29-13037).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии между ними конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. В данной работе не было никаких исследований, в которых были использованы в качестве объектов люди или животные.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Feniouk, B.A., and Skulachev, V.P. (2017) Cellular and molecular mechanisms of action of mitochondria-targeted antioxidants, *Curr. Aging. Sci.*, **10**, 41–48, doi:10.2174/18749809666160921113706.

2. Skulachev, V.P., Anisimov, V.N., Antonenko, Y.N., Bakeeva, L.E., Chernyak, B.V., Elichev, V.P., Filenko, O.F., Kalinina, N.I., Kapelko, V.I., Kolosova, N.G., Kopnin, B.P., Korshunova, G.A., Lichinitser, M.R., Obukhova, L.A., Pasyukova, E.G., Pisarenko, O.I., Roginsky, V.A., Ruuge, E.K., Senin, II, Severina, II, Skulachev, M.V., Spivak, I.M., Tashlitsky, V.N., Tkachuk, V.A., Vyssokikh, M.Y., Yaguzhinsky, L.S., and Zorov, D.B. (2009) An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach, *Biochim.Biophys. Acta*, **1787**, 437–461, doi:10.1016/j.bbabi.2008.12.008.

3. Ames, B.N., Shigenaga, M.K., and Hagen, T.M. (1995) Mitochondrial decay in aging, *Biochim. Biophys. Acta*, **1271**, 165–170, doi:10.1016/0925-4439(95)00024-x.

4. Kagan, V.E., Chu, C.T., Tyurina, Y.Y., Cheikhi, A., and Bayir, H. (2014) Cardiolipin asymmetry, oxidation and signaling, *Chem. Phys. Lipids*, **179**, 64–69, doi:10.1016/j.chemphyslip.2013.11010.

5. Kagan, V.E., Tyurina, Y.Y., Tyurin, V.A., Mohammadyani, D., Angeli, J.P., Baranov, S.V., Klein-Seetharaman, J., Friedlander, R.M., Mallampalli, R.K., Conrad, M., and Bayir,

H.,(2015) Cardiolipin signaling mechanisms: collapse of asymmetry and oxidation, *Antioxid. Redox Signal*, **22**, 1667–1680, doi:10.1089/ars.2014.6219.

6. von Zglinicki, T. (1987) A mitochondrial membrane hypothesis of aging, *J. Theor. Biol.*, **127**, 127–132, doi: 10.1016/S0022-5193(87)80123-6.

7. Ye, C., Shen, Z., and Greenberg, M.L. (2016) Cardiolipin remodeling: a regulatory hub for modulating cardiolipin metabolism and function, *J. Bioenerg. Biomembr.*, **48**, 113–123, doi: 10.1007/s10863-014-9591-7.

8. Laganier, S. and Yu, B.P. (1993) Modulation of membrane phospholipid fatty acid composition by age and food restriction, *Gerontology*, **39**, 7–18, doi: 10.1159/000213509.

9. Tyurina, Y.Y., Tyurin, V.A., Epperly, M.W. Greenberger, J.S., and Kagan, V.E. (2008) Oxidative lipidomics of gamma-irradiation-induced intestinal injury, *Free Radic. Biol. Med.*, **44**, 299–314, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.08.021.

10. Tyurina, Y.Y., Tyurin, V.A., Kapralova, V.I., Amoscato, A.A., Epperly, M.W., Greenberger, J.S., and Kagan, V.E. (2009) Mass-spectrometric characterization of phospholipids and their hydroperoxide derivatives in vivo: effects of total body irradiation, *Methods Mol. Biol.*, **580**, 153–183, doi: 10.1007/978-1-60761-325-1_9.

11. Tyurina, Y.Y., Tyurin, V.A., Kaynar, A.M., Kapralova, V.I., Wasserloos, K., Li, J., Mosher, M., Wright, L., Wipf, P., Watkins, S., Pitt, B.R., and Kagan, V.E. (2010) Oxidative lipidomics of hyperoxic acute lung injury: mass spectrometric characterization of cardiolipin and phosphatidylserine peroxidation, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **299**, 73–85, doi: 10.1152/ajplung.00035.2010.

12. Mileykovskaya, E, Zhang, M, and Dowhan, W. (2005) Cardiolipin in energy transducing membranes, *Biochemistry (Moscow)*, **70**, 154–158, doi: 10.1007/s10541-005-0095-2.

13. Schlame, M. (2008) Cardiolipin synthesis for the assembly of bacterial and mitochondrial membranes, *J. Lipid Res.*, **49**, 1607–1620, doi: 10.1194/jlr.R700018-JLR200.

14. Corcelli, A. (2009) The cardiolipin analogues of Archaea, *Biochim. Biophys. Acta*, **1788**, 2101–2106, doi: 10.1016/j.bbamem.2009.05.010.

15. Xu, Y., Sutachan, J.J., Plesken, H., Kelley, R.I., and Schlame, M. (2005) Characterization of lymphoblast mitochondria from patients with Barth syndrome, *Lab. Invest.*, **85**, 823–830, doi: 10.1038/labinvest.3700274.

16. Acehan, D., Khuchua, Z., Houtkooper, R.H., Malhotra, A., Kaufman, J., Vaz, F.M., Ren, M., Rockman, H.A., Stokes, D.L., and Schlame, M. (2009) Distinct effects of tafazzin deletion in differentiated and undifferentiated mitochondria, *Mitochondrion*, **9**, 86–95, doi: 10.1016/j.mito.2008.12.001.

17. Xu, F.Y., McBride, H., Acehan, D., Vaz, F.M., Houtkooper, R.H., Lee, R.M., and Mowat, M.A., and Hatch, G.M. (2010) The dynamics of cardiolipin synthesis post-mitochondrial fusion, *Biochim. Biophys. Acta*, **1798**, 1577–1585, doi: 10.1016/j.bbamem.2010.04.007.

18. Claypool, S.M., Oktay, Y., Boonthung, P., Loo, J.A., and Koehler, C.M. (2008) Cardiolipin defines the interactome of the major ADP/ATP carrier protein of the mitochondrial inner membrane, *J. Cell. Biol.*, **182**, 937–950, doi: 10.1083/jcb.200801152.

19. Mileykovskaya, E., and Dowhan, W. (2014) Cardiolipin-dependent formation of mitochondrial respiratory super-complexes, *Chem. Phys. Lipids*, **179**, 42–48, doi: 10.1016/j.chemphyslip.2013.10.012.
20. Paradies, G., Paradies V., Ruggiero F.M., and Petrosillo G. (2014) Cardiolipin and mitochondrial function in health and disease, *Antioxid. Redox Signal.*, **20**, 1925–1953, doi: 10.1089/ars.2013.5280.
21. Gebert, N., Joshi, A.S, Kutik, S., Becker, T., McKenzie, M., Guan, X.L., Mooga, V.P., Stroud, D.A., Kulkarni, G., Wenk, M.R., Rehling, P., Meisinger, C., Ryan, M.T., Wiedemann, N., Greenberg, M.L., and Pfanne, N. (2009) Mitochondrial cardiolipin involved in outer-membrane protein biogenesis: implications for Barth syndrome, *Curr Biol.*, **19**, 2133–2139, doi: 10.1016/j.cub.2009.10.074.
22. Patil, V.A., Fox, J.L., Gohil, V.M., Winge, D.R, and Greenberg, M.L. (2013) Loss of cardiolipin leads to perturbation of mitochondrial and cellular iron homeostasis, *J. Biol. Chem.*, **288**, 1696–1705, doi: 10.1074/jbc.M112.428938.
23. Joshi, A.S., Zhou, J., Gohil, V.M., Chen, S., and Greenberg, M.L. (2009) Cellular functions of cardiolipin in yeast, *Biochim. Biophys. Acta*, **1793**, 212–218, doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.07.024.
24. Houtkooper, R.H., and Vaz, F.M. (2008) Cardiolipin, the heart of mitochondrial metabolism, *Cell. Mol. Life. Sci.*, **65**, 2493–2506, doi: 10.1007/s00018-008-8030-5.
25. Cogliati, S., Frezza, C., Soriano, M.E., Varanita, T., Quintana-Cabrera, R., Corrado, M., Cipolat, S., Costa, V., Casarin, A., Gomes, L.C., Perales-Clemente, E., Salvati, L., Fernandez-Silva, P., Enriquez, J.A., and Scorrano, L. (2013) Mitochondrial cristae shape determines respiratory chain supercomplexes assembly and respiratory efficiency, *Cell*, **155**, 160–171, doi: 10.1016/j.cell.2013.08.032.
26. Schlame, M. (2013) Cardiolipin remodeling and the function of tafazzin, *Biochim. Biophys. Acta*, **1831**, 582–588, doi: 10.1016/j.bbalip.2012.11.007.
27. Kagan, V.E., Jiang, J., Huang, Z., Tyurina, Y.Y., Desbourdes, C., Cottet-Rousselle, C., Dar, H.H., Verma, M., Tyurin, V.A., Kapralov, A.A., Cheikhi, A., Mao, G., Stolz, D., St. Croix, C.M., Watkins, S., Shen, Z., Li, Y., Greenberg, M.L., Tokarska-Schlattner, M., Boissan, M., Lacombe, M.L., Epand, R.M., Chu, C.T., Mallampalli, R.K., Bayir, H., and Schlattner, U. (2016) NDPK-D (NM23-H4)-mediated externalization of cardiolipin enables elimination of depolarized mitochondria by mitophagy, *Cell Death Differ.*, **23**, 1140–1151, doi: 10.1038/cdd.2015.160.
28. Chu, C.T., Bayir, H., and Kagan, V.E. (2014) LC3 binds externalized cardiolipin on injured mitochondria to signal mitophagy in neurons: implications for Parkinson disease. *Autophagy*, **10**, 376–378, doi: 10.4161/auto.27191.
29. Mulkidjanian, A.Y., Shalaeva, D.N., Lyamzaev, K.G., and Chernyak, B.V. (2018) Does oxidation of mitochondrial cardiolipin trigger a chain of antiapoptotic reactions?, *Biochemistry (Moscow)*, **83**, 1263–1278, doi: 10.1134/S0006297918100115.
30. Petrosillo, G., Casanova, G., Matera, M., Ruggiero, F.M., and Paradies, G. (2006) Interaction of peroxidized cardiolipin with rat-heart mitochondrial membranes: induction of permeability transition and cytochrome c release, *FEBS Lett.*, **580**, 6311–6316, doi: 10.1016/j.febslet.2006.10.036.

31. Wang, Z., Ying, Z., Bosy-Westphal, A., Zhang, J., Schautz, B., Later, W., Heymsfield, S.B., and Müller M.J. (2010) Specific metabolic rates of major organs and tissues across adulthood: evaluation by mechanistic model of resting energy expenditure, *Am. J. Clin. Nutr.*, **92**, 1369–1377, doi: 10.3945/ajcn.2010.29885.
32. Rocquelin, G., Guenot, L., Astorg, P.O., and David, M. (1989) Phospholipid content and fatty acid composition of human heart, *Lipids*, **24**, 775–780, doi: 10.1007/bf02544583.
33. Ristic, V., Tepsic, V., De Luka, S.R., and Vrbaski, S.R. (1998) Phospholipid content and fatty acid composition in the rat heart after chronic diazepam treatment, *Physiol. Res.*, **47**, 115–118.
34. Tepsic, V., Ristic, V., Ristic, D., Vasiljevic, N., and Pecelj-Gec, M. (1998) Heart phospholipid content and fatty acid composition in the rat after feeding different lipid supplemented diets, *Physiol. Res.*, **47**, 413–418.
35. Schlame, M., Ren, M., Xu, Y., Greenberg, M.L., and Haller, I. (2005) Molecular symmetry in mitochondrial cardiolipins, *Chem. Phys. Lipids*, **138**, 38–49, doi: 10.1016/j.chemphyslip.2005.08.002.
37. Saric, A., Andreau, K., Armand, A.S., Møller, I.M., and Petit, P.X. (2016) Barth syndrome: from mitochondrial dysfunctions associated with aberrant production of reactive oxygen species to pluripotent stem cell studies, *Front. Genet.*, **6**, 359, doi: 10.3389/fgene.2015.00359.
38. Shen, Z., Ye, C., McCain, K., and Greenberg, M.L. (2015) The role of cardiolipin in cardiovascular health, *Biomed. Res. Int.*, **2015**, 891707, doi: 10.1155/2015/891707.
39. Maguire, J.J., Tyurina, Y.Y., Mohammadyani, D., Kapralov, A.A., Anthonymuthu, T.S., Qu, F., Amoscato, A.A., Sparvero, L.J., Tyurin, V.A., Planas-Iglesias, J., He, R.R., Klein-Seetharaman, J., Bayir, H., and Kagan, V.E. (2017) Known unknowns of cardiolipin signaling: the best is yet to come, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids*, **1862**, 8–24, doi: 10.1016/j.bbalip.2016.08.001.
40. Guan, Z.Z., Soderberg, M., Sindelar, P., and Edlund, C. (1994) Content and fatty acid composition of cardiolipin in the brain of patients with Alzheimer's disease, *Neurochem. Int.*, **25**, 295–300, doi: 10.1016/0197-0186(94)90073-6.
41. Divakaran, P., and Venkataraman, A. (1977) Effect of dietary fats on oxidative phosphorylation and fatty acid profile of rat liver mitochondria, *J. Nutr.*, **107**, 1621–1631, doi: 10.1093/jn/107.9.1621.
42. Kraffe, E., Soudant, P., Marty, Y., Kervarec, N., and Jehan, P. (2002) Evidence of a tetradocosahexaenoic cardiolipin in some marine bivalves, *Lipids*, **37**, 507–514, doi: 10.1007/s11745-002-0925-z.
43. Kraffe, E., Soudant, P., Marty, Y., and Kervarec, N. (2005) Docosahexaenoic acid-andeicosapentaenoic acid-enriched cardiolipin in the Manila clam *Ruditapes philippinarum*. *Lipids*, **40**, 619–625, doi: 10.1007/s11745-005-1423-z.
44. Fajardo, V.A., Mikhaeil, J.S., Leveille, C.F., Saint, C., and LeBlanc, P.J. (2017) Cardiolipin content, linoleic acid composition, and tafazzin expression in response to skeletal muscle overload and unload stimuli, *Sci. Rep.*, **7**, 2060, doi: 10.1038/s41598-017-02089-1.

45. Diagne, A., Fauvel, J., Record, M., Chap, H., and Douste-Blazy, L. (1984) Studies on ether phospholipids. II. Comparative composition of various tissues from human, rat and guinea pig, *Biochim. Biophys. Acta*, **793**, 221–231, doi: 10.1016/0005-2760(84)90324-2.
46. Courtade, S., Marinetti, G.V., and Stotz, E. (1967) The structure and abundance of rat tissue cardiolipins, *Biochim. Biophys. Acta*, **137**, 121–134, doi: 10.1016/0005-2760(67)90015-x.
47. Sparagna, G.C., and Lesnefsky, E.J. (2009) Cardiolipin remodeling in the heart, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **53**, 290–301, doi: 10.1097/FJC.0b013e31819b5461.
48. Lee, H., Mayette, J., Rapoport, S.I., and Bazinet, R.P. (2006) Selective remodeling of cardiolipin fatty acids in the aged rat heart, *Lipids Health Dis.*, **5**, 2, doi: 10.1186/1476-511X-5-2.
49. Schlame, M., and Otten, D. (1991) Analysis of cardiolipin molecular species by high-performance liquid chromatography of its derivative 1, 3-bisphosphatidyl-2-benzoyl-sn-glyceroldimethyl ester, *Anal. Biochem.*, **195**, 290–295, doi: 10.1016/0003-2697(91)90332-n.
50. Han, X., Yang, K., Yang, J., Cheng, H., and Gross, R.W. (2006) Shotgun lipidomics of cardiolipin molecular species in lipid extracts of biological samples, *J. Lipid Res.*, **47**, 864–879, doi: 10.1194/jlr.D500044-JLR200.
51. Portero-Otin, M., Bellmunt, M.J., Ruiz, M.C., Barja, G., and Pamplona, R. (2001) Correlation of fatty acid unsaturation of the major liver mitochondrial phospholipid classes in mammals to their maximum life span potential, *Lipids*, **36**, 491–498, doi: 10.1007/s11745-001-0748-y.
52. Wang, H.Y., Jackson, S.N., and Woods, A.S. (2007) Direct MALDI-MS analysis of cardiolipin from rat organs sections, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **18**, 567–577, doi: 10.1016/j.jasms.2006.10.023.
53. Xu, Y., Malhotra, A., Ren, M., and Schlame, M. (2006) The enzymatic function of tafazzin, *J. Biol. Chem.*, **281**, 39217–39224, doi: 10.1074/jbc.M606100200.
54. Chicco, A.J., Sparagna, G.C., McCune, S.A., Johnson, C.A., Murphy, R.C., Bolden, D.A., Rees, M.L., Gardner, R.T., and Moore, R.L. (2008) Linoleate-rich high-fat diet decreases mortality in hypertensive heart failure rats compared with lard and low-fat diets, *Hypertension*, **52**, 549–555, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114264.
55. He, Q., and Han, X. (2014) Cardiolipin remodeling in diabetic heart., *Chem. Phys. Lipids*, **179**, 75–81, doi: 10.1016/j.chemphyslip.2013.10.007.
56. Wahjudi, P.N., Yee, J.K., Martinez, S.R., Zhang, J., Teitell M., Nikolaenko L., Swerdloff R., Wang C., and Lee W.N. (2011) Turnover of nonessential fatty acids in cardiolipin from the rat heart, *J. Lipid. Res.*, **52**, 2226–2233, doi: 10.1194/jlr.M015966.
57. Bayir, H., Tyurin, V.A., Tyurina, Y.Y., Viner, R., Ritov, V., Amoscato, A.A., Zhao, Q., Zhang, X.J., Janesko-Feldman, K.L., Alexander, H., Basova, L.V., Clark, R.S, Kochanek, P.M., and Kagan, V.E. (2007) Selective early cardiolipin peroxidation after traumatic brain injury: an oxidative lipidomics analysis, *Ann. Neurol.*, **62**, 154–169, doi: 10.1002/ana.21168.
58. Cheng, H., Mancuso, D.J., Jiang, X., Guan, S., Yang, J., Yang, K., Sun, G., Gross, R.W., and Han, X. (2008) Shotgun lipidomics reveals the temporally dependent, highly diversified cardiolipin profile in the mammalian brain: temporally coordinated postnatal

diversification of cardiolipin molecular species with neuronal remodeling, *Biochemistry*, **47**, 5869–5880, doi: 10.1021/bi7023282.

59. Ji, J., Kline, A.E., Amoscato, A., Samhan-Arias, A.K., Sparvero, L.J., Tyurin, V.A., Tyurina, Y.Y., Fink, B., Manole, M.D., Puccio, A.M., Okonkwo, D.O., Cheng, J.P., Alexander, H., Clark, R.S., Kochanek, P.M., Wipf, P., Kagan, V.E., and Bayir, H. (2012) Lipidomics identifies cardiolipin oxidation as a mitochondrial target for redox therapy of brain injury, *Nat. Neurosci.*, **15**, 1407–1413, doi: 10.1038/nn.3195.

60. Kiebish, M.A., Han, X., Cheng, H., Chuang, J.H., and Seyfried, T.N. (2008) Cardiolipin and electron transport chain abnormalities in mouse brain tumor mitochondria: Lipidomic evidence supporting the Warburg theory of cancer, *J. Lipid Res.*, **49**, 2545–2556, doi: 10.1194/jlr.M800319-JLR200.

61. Yabuuchi, H., and O'Brien, J. (1968) Brain cardiolipin: isolation and fatty acid positions, *J. Neurochem.*, **15**, 1383–1390, doi: 10.1111/j.1471-4159.1968.tb05920.x.

62. Li, J., Romestaing, C., Han, X., Li, Y., Hao, X., Wu, Y., Sun, C., Liu, X., Jefferson L.S., Xiong, J., Lanoue, K.F., Chang, Z., Lynch, C.J., Wang, H., and Shi, Y. (2010) Cardiolipin remodeling by ALCAT1 links oxidative stress and mitochondrial dysfunction to obesity, *Cell Metab.*, **12**, 154–165, doi: 10.1016/j.cmet.2010.07.003.

63. Maddalena, L.A., Ghelfi, M., Atkinson, J., and Stuart, J.A. (2017) The mitochondria-targeted imidazole substituted oleic acid 'TPP-IOA' affects mitochondrial bioenergetics and its protective efficacy in cells is influenced by cellular dependence on aerobic metabolism, *Biochim. Biophys. Acta*, **1858**, 73–85, doi: 10.1016/j.bbabi.2016.11.005.

64. Daiyasu, H, Kuma, K, Yokoi, T, Morii, H, Koga, Y, and Toh, H. (2005) A study of archaeal enzymes involved in polar lipid synthesis linking amino acid sequence information, genomic contexts and lipid composition, *Archaea*, **1**, 399–410, doi: 10.1155/2005/452563.

65. Gu, Z., Valianpou, F., Chen, S., Vaz, F.M., Hakkaart, G.A., Wanders, R.J, and Greenberg M.L. (2004) Aberrant cardiolipin metabolism in the yeast *taz1* mutant: a model for Barth syndrome, *Mol. Microbiol.*, **51**, 149–158, doi: 10.1046/j.1365-2958.2003.03802.x.

66. Cao, J., Liu, Y., Lockwood, J., Burn, P., and Shi, Y. (2004) A novel cardiolipin-remodeling pathway revealed by a gene encoding an endoplasmic reticulum-associated acyl-CoA: lysocardiolipin acyltransferase (ALCAT1) in mouse, *J. Biol. Chem.*, **279**, 31727–31734, doi: 10.1074/jbc.M402930200.

67. Ren, M., Phoon, C.K, and Schlame, M. (2014) Metabolism and function of mitochondrial cardiolipin, *Prog Lipid Res.*, **55**, 1–16, doi: 10.1016/j.plipres.2014.04.001.

68. Sullivan, E.M., Pennington, E.R., Sparagna, G.C., Torres, M.J., Neuffer, P.D., Harris, M., Washington, J., Anderson, E.J., Zeczycki, T.N., Brown, D.A., and Shaikh, S.R. (2018) Docosahexaenoic acid lowers cardiac mitochondrial enzyme activity by replacing linoleic acid in the phospholipidome, *J. Biol. Chem.*, **293**, 466–483, doi: 10.1074/jbc.M117.812834.

69. Barth, P.G., Scholte, H.R., Berden, J.A., Van der Klei-Van Moorsel, J.M., Luyt-Houwen, I.E., Van't Veer-Korthof, E.T., Van der Harten, J.J., and Sobotka-Plojhar, M.A. (1983) An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leucocytes, *J. Neurol. Sci.*, **62**, 327–355, doi: 10.1016/0022-510x(83)90209-5.

70. Bione, S., D'Adamo, P., Maestrini, E., Gedeon, A.K., Bolhuis, P.A., and Toniolo, D. (1996) A novel X-linked gene, G4.5. is responsible for Barth syndrome, *Nat Genet.*, **12**, 385–389, doi: 10.1038/ng0496-385.
71. Schlame, M., Kelley, R.I., Feigenbaum, A., Towbin, J.A., Heerdt, P.M., Schieble, T., Wanders, R.J.A., DiMauro, S., and Blanck, T.J.J. (2003) Phospholipid abnormalities in children with Barth syndrome, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **42**, 1994–1999, doi: 10.1016/j.jacc.2003.06.015.
72. Vreken, P., Valianpour, F., Nijtmans, L.G., Grivell, L.A. Plecko B, Wanders R.J., and Barth, P.G. (2000) Defective remodeling of cardiolipin and phosphatidylglycerol in Barth syndrome, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **279**, 378–382, doi: 10.1006/bbrc.2000.3952.
73. Acehan, D., Vaz, F., Houtkooper, R.H., James, J., Moore, V., Tokunaga, C., Kulik, W., Wansapura, J., Toth, M.J., Strauss, A., and Khuchua, Z. (2011) Cardiac and skeletal muscle defects in a mouse model of human Barth syndrome, *J. Biol. Chem.*, **286**, 899–908, doi: 10.1074/jbc.M110.171439.
74. Shilovsky, G.A., Zverkov, O.A., Seliverstov, A.V., Ashapkin, V.V., Putyatina, T.S., Rubanov, L.I., and Lyubetsky, V.A. (2019) New C-terminal conserved regions of tafazzin, a catalyst of cardiolipin remodeling, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2019**, Issue: *Cardiolipin and Mitochondria-Targeted Antioxidants in Oxidative Stress, Disease, and Aging (CMTAC)*, Article ID 2901057, doi: 10.3389/fgene.2019.00443.
75. Tocchi, A., Quarles, E.K., Basisty, N., Gitari, L., and Rabinovitch, P.S. (2015) Mitochondrial dysfunction in cardiac aging, *Biochim. Biophys. Acta*, **1847**, 1424–1433, doi: 10.1016/j.bbabi.2015.07.009.
76. Kirwin, S.M., Manolakos, A., Barnett, S.S., and Gonzalez, I.L. (2014) Tafazzin splice variants and mutations in Barth syndrome, *Mol. Genet. Metab.*, **111**, 26–32, doi: 10.1016/j.ymgme.2013.11.006.
77. Xu, Y., Zhang, S., Malhotra, A., Edelman-Novemsky, I., Ma, J., Kruppa, A., Cernicica, C., Blais, S., Neubert, T.A., Ren, M., and Schlame, M. (2009) Characterization of tafazzin splice variants from humans and fruit flies, *J. Biol. Chem.*, **284**, 29230–29239, doi: 10.1074/jbc.M109.016642.
78. Ronvelia, D., Greenwood, J., Platt, J., Hakim, S., and Zaragoza, M.V. (2012) Intrafamilial variability for novel TAZ gene mutation: Barth syndrome with dilated cardiomyopathy and heart failure in an infant and left ventricular noncompaction in his great-uncle, *Mol. Genet. Metab.*, **107**, 428–432, doi: 10.1016/j.ymgme.2012.09.013.
79. Acehan, D., Xu, Y., Stokes, D.L., and Schlame, M. (2007) Comparison of lymphoblast mitochondria from normal subjects and patients with Barth syndrome using electron microscopic tomography, *Lab. Invest.*, **87**, 40–48, doi: 10.1038/labinvest.3700480.
80. Bissler, J.J., Tsorads, M., Goring, H.H., Hug, P., Chuck, G., Tombragel, E., McGraw, C., Schlotman, J., Ralston, M.A., and Hug, G. (2002) Infantile dilated X-linked cardiomyopathy, G4.5 mutations, altered lipids, and ultrastructural malformations of mitochondria in heart, liver, and skeletal muscle, *Lab. Invest.*, **82**, 335–344, doi: 10.1038/labinvest.3780427.
81. Huang, Y., Powers, C., Madala, S.K., Greis, K.D., Haffey, W.D., Towbin, J.A., Purevjav, E., Javadov, S., Strauss, A.W., and Khuchua, Z. (2015) Cardiac metabolic pathways affected in the mouse model of Barth syndrome, *PLoS One*, **10**, e0128561, doi: 10.1371/journal.pone.0128561.

82. Kiebish, M.A., Yang, K., Liu, X., Mancuso, D.J., Guan, S., Zhao, Z., Sims, H.F., Cerqua, R., Cade, W.T., Han, X., and Gross, R.W. (2013) Dysfunctional cardiac mitochondrial bioenergetic, lipidomic, and signaling in a murine model of Barth syndrome, *J. Lipid Res.*, **54**, 1312–1325, doi: 10.1194/jlr.M034728.
83. Gawrisch, K. (2012) Tafazzin senses curvature, *Nat. Chem. Biol.*, **8**, 811–812, doi: 10.1038/nchembio.1068.
84. Chicco, A.J., and Sparagna, G.C. (2007) Role of cardiolipin alterations in mitochondrial dysfunction and disease, *Am. J. Physiol.*, **292**, 33–44, doi: 10.1152/ajpcell.00243.2006.
85. Han, X., Yang, J., Yang, K., Zhao, Z., Abendschein, D.R., and Gross, R.W. (2007) Alterations in myocardial cardiolipin content and composition occur at the very earliest stages of diabetes: A shotgun lipidomics study, *Biochemistry*, **46**, 6417–6428, doi: 10.1021/bi7004015.
86. Sparagna, G.C., Chicco, A.J., Murphy, R.C., Bristow, M.R., Johnson, C.A., Rees, M.L., Maxey, M.L., McCune, S.A., and Moore, R.L. (2007) Loss of cardiac tetralinoleoylcardiolipin in human and experimental heart failure, *J. Lipid Res.*, **48**, 1559–1570, doi: 10.1194/jlr.M600551-JLR200.
87. Almada-Pagan, P.F., Lucas-Sanchez, A., and Tocher, D.R. (2014) Changes in mitochondrial membrane composition and oxidative status during rapid growth, maturation and aging in zebrafish, *Danio rerio*, *Biochim. Biophys. Acta*, **1841**, 1003–1011, doi: 10.1016/j.bbailip.2014.04.004.
88. Aluri, H.S., Simpson, D.C., Allegood, J.C., Hu, Y., Szczepanek, K., Gronert, S., Chen, Q., and Lesnefsky E.J. (2014) Electron flow into cytochrome c coupled with reactive oxygen species from the electron transport chain converts cytochrome c to a cardiolipin peroxidase: role during ischemia-reperfusion, *Biochim. Biophys. Acta*, **1840**, 3199–3207, doi: 10.1016/j.bbagen.2014.07.017.
89. Modi, H.R., Katyare, S.S., and Patel, M.A. (2008) Ageing-induced alterations in lipid/phospholipid profiles of rat brain and liver mitochondria: implications for mitochondrial energy linked functions, *J. Membr. Biol.*, **221**, 51–60, doi: 10.1007/s00232-007-9086-0.
90. Liu, X., Ye, B., Miller, S., Yuan, H., Zhang, H., Tian, L., Nie, J., Imae, R., Arai, H., Li, Y., Cheng, Z., and Shi, Y. (2012) Ablation of ALCAT1 mitigates hypertrophic cardiomyopathy through effects on oxidative stress and mitophagy, *Mol. Cell. Biol.*, **32**, 4493–4504, doi: 10.1128/MCB.01092-12.
91. Paradies, G., Petrosillo, G., Gadaleta, M.N., and Ruggiero, F.M. (1999) The effect of aging and acetyl-L-carnitine on the pyruvate transport and oxidation in rat heart mitochondria, *FEBS Lett.*, **454**, 207–209, doi: 10.1016/s0014-5793(99)00809-1.
92. Pepe, S., Tsuchiya, N., Lakatta, E.G., and Hansford, R.G. (1999) PUFA and aging modulate cardiac mitochondrial membrane lipid composition and Ca²⁺ activation of PDH, *Am. J. Physiol.*, **276**, 149–158, doi: 10.1152/ajpheart.1999.276.1.H149.
93. Tamburini, I., Quartacci, M.F., Izzo, R., and Bergamini, E. (2004) Effects of dietary restriction on age-related changes in the phospholipid fatty acid composition of various rat tissues, *Aging Clin. Exp. Res.*, **16**, 425–431, doi: 10.1007/BF03327396.

94. Paradies, G., Ruggiero, F.M., Petrosillo, G., and Quagliariello, E. (1997) Age-dependent decline in the cytochrome c oxidase activity in rat heart mitochondria, *FEBS Lett.*, **406**, 136–138, doi: 10.1016/s0014-5793(97)00264-0.
95. McMillin, J.B., Taffet, G.E., Taegtmeyer, H., Hudson, E.K., and Tate, C.A. (1993) Mitochondrial metabolism and substrate competition in the aging Fischer rat heart, *Cardiovasc. Res.*, **27**, 2222–2228, doi: 10.1093/cvr/27.12.2222.
96. Moghaddas, S., Stoll, M.S., Minkler, P.E., Salomon, R.G., and Hoppel, C.L., Lesnefsky, E.J. (2002) Preservation of cardiolipin content during aging in rat heart interfibrillar mitochondria, *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, **57**, 22–28, doi: 10.1093/gerona/57.1.b22.
97. Coleman, G.L., Barthold, S.W., Osbaldiston, G.W., Foster, S.J., and Jonas, A.M. (1977) Pathological changes during aging in barrier-reared Fischer 344 male rats, *J. Gerontol.* **32**, 258–278, doi: 10.1093/geronj/32.3.258.
98. Semba, R.D., Moaddel, R., Zhang, P., Ramsden, C.E., and Ferrucci, L. (2019) Tetralinoleoyl cardiolipin depletion plays a major role in the pathogenesis of sarcopenia, *Med. Hypotheses*, **127**, 142–149, doi: 10.1016/j.mehy.2019.04.015.
99. Paradies, G., Ruggiero, F.M., Gadaleta, M.N., and Quagliariello, E. (1992) The effect of aging and acetyl-L-carnitine on the activity of the phosphate carrier and on the phospholipid composition in rat heart mitochondria, *Biochim. Biophys. Acta*, **1103**, 324–326, doi: 10.1016/0005-2736(92)90103-s.
100. Monteiro-Cardoso, V.F., Oliveira, M.M., Melo, T., Domingues, M.R., Moreira, P.I., Ferreira E., Peixoto F., and Videira R.A. (2015) Cardiolipin profile changes are associated to the early synaptic mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease, *J. Alzheimers Dis.*, **43**, 1375–1392, doi: 10.3233/JAD-141002.
101. Petrosillo, G., Ruggiero, F.M., Di Venosa, N., and Paradies, G. (2003) Decreased complex III activity in mitochondria isolated from rat heart subjected to ischemia and reperfusion: role of reactive oxygen species and cardiolipin, *FASEB J.*, **17**, 714–716, doi: 10.1096/fj.02-0729fje.
102. Chan, R.B., and Di Paolo, G. (2012) Knockout punch: cardiolipin oxidation in trauma, *Nat. Neurosci.*, **15**, 1325–1327, doi: 10.1038/nn.3222.
103. Ting, H.C., Chao, Y.J., and Hsu, Y.H. (2015) Polyunsaturated fatty acids incorporation into cardiolipin in H9c2 cardiac myoblast, *J. Nutr. Biochem.*, **26**, 769–775, doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.02.005.
104. Chao, Y.J., Chan, J.F., and Hsu, Y.H. (2016) Chemotherapy drug induced discoordination of mitochondrial life cycle detected by cardiolipin fluctuation, *PLoS One*, **11**, e0162457, doi: 10.1371/journal.pone.0162457.
105. Petrosillo, G., Fattoretti, P., Matera, M., Ruggiero, F.M., Bertoni-Freddari, C., and Paradies, G. (2008) Melatonin prevents age-related mitochondrial dysfunction in rat brain via cardiolipin protection, *Rejuvenation Res.*, **11**, 935–943, doi: 10.1089/rej.2008.0772.
106. Fink, M.P., Macias, C.A., Xiao, J., Tyurina, Y.Y., Jiang, J., Belikova, N., Delude, R.L., Greenberger, J.S., Kagan, V.E., and Wipf, P. (2007) Hemigramicidin-TEMPO conjugates: novel mitochondria-targeted anti-oxidants, *Biochem. Pharmacol.*, **74**, 801–809, doi: 10.1016/j.bcp.2007.05.019.

107. Szeto, H.H., and Birk, A.V. (2014) Serendipity and the discovery of novel compounds that restore mitochondrial plasticity, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **96**, 672–683, doi: 10.1038/clpt.2014.174.
108. Kelso, G.F., Porteous, C.M., Coulter, C.V., Hughes, G., Porteous, W.K., Ledgerwood, E.C., Smith, R.A., and Murphy, M.P. (2001) Selective targeting of a redox-active ubiquinone to mitochondria within cells: antioxidant and antiapoptotic properties, *J. Biol. Chem.*, **276**, 4588–4596, doi: 10.1074/jbc.M009093200.
109. Antonenko, Y.N., Avetisyan, A.V., Bakeeva, L.E., Chernyak, B.V., Chertkov, V.A., Domnina, L.V., Ivanova, O.Y., Izyumov, D.S., Khailova, L.S., Klishin, S.S., Korshunova, G.A., Lyamzaev, K.G., Muntyan, M.S., Nepryakhina, O.K., Pashkovskaya, A.A., Pletjushkina, O.Y., Pustovidko, A.V., Roginsky, V.A., Rokitskaya, T.I., Ruuge, E.K., Saprunova, V.B., Severina, I.I., Simonyan, R.A., Skulachev, I.V., Skulachev, M.V., Sumbatyan, N.V., Sviryaeva, I.V., Tashlitsky, V.N., Vassiliev, J.M., Vyssokikh, M.Y., Yaguzhinsky, L.S., Zamyatnin, A.A., Jr., and Skulachev, V.P. (2008) Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 1. Cationic plastoquinone derivatives: synthesis and *in vitro* studies, *Biochemistry (Moscow)*, **73**, 1273–1287, doi: 10.1134/s0006297908120018.
110. Anisimov, V.N., Egorov, M.V., Krasilshchikova, M.S., Lyamzaev, K.G., Manskikh, V.N., Moshkin, M.P., Novikov, E.A., Popovich, I.G., Rogovin, K.A., Shabalina, I.G., Shekarova, O.N., Skulachev, M.V., Titova, T.V., Vygodin, V.A., Vyssokikh, M.Y., Yurova, M.N., Zabezhinsky, M.A., and Skulachev, V.P. (2011) Effects of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on lifespan of rodents, *Aging (Albany N. Y.)*, **3**, 1110–1119, doi: 10.18632/aging.100404.
111. Lyamzaev K.G., Pustovidko, A.V., Simonyan, R.A., Rokitskaya, T.I., Domnina, L.V., Ivanova, O.Y., Severina, I.I., Sumbatyan, N.V., Korshunova, G.A., Tashlitsky, V.N., Roginsky, V.A., Antonenko, Y.N., Skulachev, M.V., Chernyak, B.V., and Skulachev, V.P. (2011) Novel mitochondria-targeted antioxidants: plastoquinone conjugated with cationic plant alkaloids berberine and palmatine, *Pharm. Res.*, **28**, 2883–2895, doi: 10.1007/s11095-011-0504-8.
112. Skulachev, V.P. (2012) Mitochondria-targeted antioxidants as promising drugs for treatment of age-related brain diseases, *J. Alzheimer's Dis.*, **28**, 283–289, doi: 10.3233/JAD-2011-111391.
113. Jiang, J., Bakan, A., Kapralov, A.A., Silva, K.I., Huang, Z., Amoscato, A.A., Peterson, J., Garapati, V.K., Saxena, S., Bayir, H., Atkinson, J., Bahar, I., and Kagan, V.E. (2014) Designing inhibitors of cytochrome *c*/cardiolipin peroxidase complexes: mitochondria-targeted imidazole-substituted fatty acids, *Free Radic. Biol. Med.*, **71**, 221–230, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.02.029.
114. Kloner, R.A., Hale, S.L., Dai, W., Gorman, R.C., Shuto, T., Koomalsingh, K.J., Gorman, J.H. 3rd, Sloan, R.C., Frasier, C.R., Watson, C.A., Bostian, P.A., Kypson, A.P., and Brown, D.A. (2012) Reduction of ischemia/reperfusion injury with bendavia, a mitochondria-targeting cytoprotective peptide, *J. Am. Heart Assoc.*, **1**, e001644, doi: 10.1161/JAHA.112.001644.
116. Szeto, H.H. (2014) First-in-class cardiolipin-protective compound as a therapeutic agent to restore mitochondrial bioenergetics, *Br. J. Pharmacol.*, **171**, 2029–2050, doi: 10.1111/bph.12461.

117. McLachlan, J., Beattie, E., Murphy, M.P., Koh-Tan, C.H., Olson, E., Beattie, W., Dominiczak, A.F., Nicklin, S.A., and Graham, D. (2014) Combined therapeutic benefit of mitochondria-targeted antioxidant, MitoQ10, and angiotensin receptor blocker, losartan, on cardiovascular function, *J. Hypertens.*, **32**, 555–564, doi: 10.1097/HJH.0000000000000054.
118. Adlam, V.J., Harrison, J.C., Porteous, C.M., James, A.M., Smith, R.A., Murphy, M.P., and Sammut, I.A. (2005) Targeting an antioxidant to mitochondria decreases cardiac ischemia-reperfusion injury, *FASEB J.*, **19**, 1088–1095, doi: 10.1096/fj.05-3718com.
119. Skulachev, V.P., Antonenko, Y.N., Cherepanov, D.A., Chernyak, B.V., Izyumov, D.S., Khailova, L.S., Klishin, S.S., Korshunova, G.A., Lyamzaev, K.G., Pletjushkina, O.Y., Roginsky, V.A., Rokitskaya, T.I., Severin, F.F., Severina, I.I., Simonyan, R.A., Skulachev, M.V., Sumbatyan, N.V., Sukhanova, E.I., Tashlitsky, V.N., Trendeleva, T.A., Vyssokikh, M.Y., and Zvyagilskaya, R.A. (2010) Prevention of cardiolipin oxidation and fatty acid cycling as two antioxidant mechanisms of cationic derivatives of plastoquinone (SkQs), *Biochim. Biophys. Acta*, **1797**, 878–889, doi: 10.1016/j.bbabi.2010.03.015.
120. Trifunovic, A., Wredenberg, A., Falkenberg, M., Spelbrink, J.N., Rovio, A.T., Bruder, C.E., Bohlooly, Y.M., Gidlöf, S., Oldfors, A., Wibom, R., Törnell, J., Jacobs, H.T., and Larsson, N.G. (2004) Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase, *Nature*, **429**, 417–423, doi: 10.1038/nature02517.
121. Shabalina, I.G., Vyssokikh, M.Y., Gibanova, N., Csikasz, R.I., Edgar, D., Hallden-Waldemarson, A., Rozhdestvenskaya, Z., Bakeeva, L.E., Vays, V.B., Pustovidko, A.V., Skulachev, M.V., Cannon, B., Skulachev, V.P., and Nedergaard, J. (2017) Improved health-span and lifespan in mtDNA mutator mice treated with the mitochondrially targeted antioxidant SkQ1, *Aging (Albany NY)*, **9**, 315–339, doi: 10.18632/aging.101174.
122. Lokhmatikov, A.V., Voskoboynikova, N., Cherepanov, D.A., Skulachev, M.V., Steinhoff, H.J., Skulachev, V.P., and Mulikdjanian, A.Y. (2016) Impact of antioxidants on cardiolipin oxidation in liposomes: why mitochondrial cardiolipin serves as an apoptotic signal? *Oxid. Med. Cell Longev.*, **2016**, 8679469, doi: 10.1155/2016/8679469.
123. Mileykovskaya, E., and Dowhan, W. (2009) Cardiolipin membrane domains in prokaryotes and eukaryotes, *Biochim. Biophys. Acta*, **1788**, 2084–2091, doi: 10.1016/j.bbame.2009.04.003.
124. Bradley, R.M., Stark, K.D., and Duncan, R.E. (2016) Influence of tissue, diet, and enzymatic remodeling on cardiolipin fatty acyl profile, *Mol. Nutr. Food Res.*, **60**, 1804–1818, doi: 10.1002/mnfr.201500966.
125. Broadhurst, C.L., Wang, Y., Crawford, M.A., Cunnane, S.C., Parkington, J.E., and Schmidt, W.F. (2002) Brain-specific lipids from marine, lacustrine, or terrestrial food resources: potential impact on early *African Homo sapiens*, *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.*, **131**, 653–673, doi: 10.1016/s1096-4959(02)00002-7.

BIOLOGICAL DIVERSITY AND REMODELING OF CARDIOLIPIN AT THE OXIDATIVE STRESS AND AGE-RELATED PATHOLOGIES

G.A. Shilovsky^{1,2,3*}, T.S. Putyatina², V.V. Ashapkin¹, O.V. Yamskova⁴,
V.A. Lyubetsky³, A.V. Markov², E.V. Sorokina², M.Y. Vyssokikh¹

¹*Belozersky Institute of Physical-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, 119991 Moscow, Russia*

²*Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, 119234 Moscow, Russia*

³*Institute for Information Transmission Problems, Russian Academy of Sciences, 127051 Moscow, Russia*

⁴*A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russia*

phone: 8-495-939-2748

E-mail: gregory_sh@list.ru, grgerontol@gmail.com

Keywords: Reactive oxygen species, cardiolipin, tafazzin, mitochondria-targeted antioxidants, aging, lipid peroxidation

Running Title: Cardiolipin and pathologies

* To whom correspondence should be addressed.

Abbreviations used: ROS - reactive oxygen species; FA - fatty acid; PUFA - polyunsaturated fatty acid; BTHS - Barth syndrome; CL - cardiolipin; DHA - docosahexaenoic acid, MLCAT – monolysocardiolipin acyltransferase; MLCL - monolysocardiolipin; TAZ - tafazzin gene; TLCL - tetralinoleoyl-cardiolipin, TPP - triphenylphosphonium

ABSTRACT

Age-related dysfunction impairs mitochondrial morphology, the signaling pathway activity and protein interactions.

Cardiolipin is one of the most important phospholipids. It maintains the curvature of the cristae, facilitates the assembly and interaction of complexes and supercomplexes of the respiratory chain of mitochondria, and modulates the proton gradient. While at the same time it is most vulnerable to the oxidative damage. The fatty acid composition of cardiolipin influences the biophysical properties of the membrane and is therefore crucial for the bioenergetics of mitochondria. Cardiolipin undergoes remodeling by phospholipases, acyltransferases and transacylases, creating a highly specific fatty acyl profile for each tissue. In this review, we discuss the variability of the cardiolipin fatty acid composition in between various species and

different tissues of the same species, both at normal conditions and at various types of pathology (such as age-related diseases, oxidative and traumatic stress, knockouts/knockdowns of enzymes in the cardiolipin synthesis pathway). Progressive pathologies, including the age-related ones, are accompanied by depletion of cardiolipin and a decrease in the effectiveness of its remodeling, as well as the activation of an alternative pathology of “pathological remodeling”, which causes the replacement of cardiolipin fatty acids with polyunsaturated ones such as arachidonic or docosahexaenoic acid. The special drugs or diet can contribute to the partial restoration of the acyl profile of cardiolipin to a form rich in fatty acids characteristic of an intact organ or tissue, correcting the consequences of pathological or insufficient cardiolipin remodeling. In this regard, the urgent task of biomedicine is to study the mechanism of action of mitochondria-targeted antioxidants, effective for the treatment of age-related pathologies and capable of accumulating not only in vitro, but also in vivo in parts of membranes enriched with cardiolipin.