

МИТОХОНДРИАЛЬНО-НАПРАВЛЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ЗАЩИТУ ФОСФОЛИПИДА МИТОХОНДРИЙ КАРДИОЛИПИНА ПРИ ВОЗРАСТНЫХ ПАТОЛОГИЯХ ЧЕЛОВЕКА

Три хорошо известных патологических изменений митохондриального фосфолипида кардиолипина включают потерю его содержания, перекисное окисление и нарушение ремоделирования ацильных цепей. Они сопровождают рак, диабет, сердечные заболевания, нейродегенеративные заболевания, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера. Таким образом, из известных применяемых антиоксидантов лишь протестированные на преимущественное воздействие на митохондрии, способствующие сохранению митохондриальной ультраструктуры, необходимой для поддержания биоэнергетической функции митохондрий на необходимом уровне, будут наиболее эффективны при патологических состояниях.

Ключевые слова: старение, нейродегенеративные заболевания, активные формы кислорода, кардиолипин, антиоксиданты, окислительный стресс, митохондрии

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Для цитирования: Шиловский Г.А., Пуяткина Т.С., Павлова И.Б., Сорокина Е.В., Ямскова О.В., Любецкий В.А. Митохондриально-направленные соединения, обеспечивающие защиту фосфолипида митохондрий кардиолипина при возрастных патологиях человека. Клиническая геронтология. 2021; 27 (3-4): 90-94. [https:// doi.org/10.26347/1607-2499202103-04090-094](https://doi.org/10.26347/1607-2499202103-04090-094).

MITOCHONDRIAL-DIRECTED COMPOUNDS ENSURING PROTECTION OF MITOCHONDRIAL PHOSPHOLIPID CARDIOLIPINE IN HUMAN AGE-DEPENDENT PATHOLOGIES

Three well-known pathological changes in mitochondrial phospholipid cardiolipin including loss of its content, peroxidation and impaired remodeling of acyl chains, accompany cancer, diabetes, heart disease, neurodegenerative diseases, Parkinson syndrome, and Alzheimer disease. Thus, of the known antioxidants that are used, only those tested for a predominant orientation in mitochondria, contributing to the preservation of the mitochondrial ultrastructure necessary to maintain the bioenergetic function of mitochondria at the required level, will be most effective in pathological conditions.

Keywords: aging, neurodegenerative diseases, reactive oxygen species, cardiolipin, antioxidants, oxidative stress, mitochondria

The authors declare no conflict of interest.

Funding: The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project 182913037).

For citation: Shilovsky GA, Putyatina TS, Pavlova IB, Sorokina EV, Yamskova OV, Lyubetsky VA. Mitochondrial-directed Compounds Ensuring Protection Of Mitochondrial Phospholipid Cardiolipine In Human Age-dependent Pathologies. Clin Gerontol. 2021; 27 (3-4): 90-94. [https:// doi.org/10.26347/1607-2499202103-04090-094](https://doi.org/10.26347/1607-2499202103-04090-094).

Г.А. Шиловский¹,
Т.С. Пуяткина^{1*},
И.Б. Павлова¹,
Е.В. Сорокина¹,
О.В. Ямскова²,
В.А. Любецкий³

¹ Биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Российская Федерация, Москва

² Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН, Российская Федерация, Москва

³ Институт проблем передачи информации РАН, Российская Федерация, Москва

Shilovsky GA¹,
Putyatina TS¹,
Pavlova IB¹,
Sorokina EV¹,
Yamskova OV²,
Lyubetsky VA³

¹ Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 1-12 Leninskiye Gory, Moscow, 119234.

² A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russia

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

Кардиолипин играет ведущую роль во многих реакциях и процессах, связанных с функцией митохондрий. Фактически его можно рассматривать как функциональный «клей», связывающий части респираторной цепи митохондрий в единую систему, которая обеспечивает эффективный перенос электронов и протонов. Молекулярные механизмы развития патологий, вызванные окислительным повреждением кардиолипина, наиболее уязвимого фосфолипида мембраны митохондрий, были подробно рассмотрены ранее в работе [1], в которой было показано, как изменяется концентрация и состав кардиолипина при старении и различных патологиях человека, таких как ишемия сердца и некоторые нейродегенеративные заболевания, и применении митохондриально-направленных соединений.

Возрастное снижение содержания кардиолипина вызывает изменение структуры и функции митохондрий, включая потерю крист и уменьшение способности митохондрий к делению, слиянию, митофагии и апоптозу, что в результате приводит к развитию патологических процессов [2]. Потеря содержания кардиолипина может быть вызвана либо усилением его деградации из-за повышения активности фосфолипазы, либо снижением синтеза *de novo* в результате нарушения функций ферментов, участвующих в его синтезе, а также с окислительным стрессом, вызванным внешними активными формами кислорода (АФК) или пероксидазной активностью цитохрома С. При старении происходит уменьшение содержания кардиолипина, а также замещение линолевой кислоты (18:2) в составе кардиолипина другими жирными кислотами, такими как арахидоновая (20:4n-6) и докозагексаеновая (22:6n-3) кислоты. Это сопровождается снижением функции электронтранспортной цепи, увеличением генерации АФК и саркопенией [3]. Саркопения, прогрессирующая с возрастом потеря мышечной массы, силы и физической работоспособности, широко распространена среди пожилых людей и связана именно со снижением уровня кардиолипина, в норме около 80% его содержится в митохондриях в скелетной и сердечной мышце человека, и это оптимально для эффективной работы электронтранспортной цепи и генерации аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). При других патологических состояниях, таких как рак, диабет, сердечные заболевания, нейродегенератив-

ные заболевания, болезнь Паркинсона и синдром Барта состав кардиолипина также претерпевает значительные изменения. Посмертный анализ ткани мозга у людей с болезнью Альцгеймера обнаруживает повышенное содержание пальмитата и сниженное содержание докозагексаеновой кислоты в кардиолипине по сравнению с мозгом здоровых людей [4]. Снижение общего содержания кардиолипина в митохондриях головного мозга обнаружено при болезни Паркинсона [5], болезни Альцгеймера и возрастной деменции [6]. Резко снижается содержание кардиолипина при ишемии и последующем реперфузионном повреждении сердца [7]. Также известно, что при травме головного мозга именно окисление кардиолипина генерирует сигналы, приводящие к гибели нейронов [8].

Изменение принципов питания может лишь частично восстановить профиль кардиолипина до «нормальной» формы, богатой характерными для того или иного органа жирными кислотами, и улучшить его функцию, исправляя последствия патологического или недостаточного ремоделирования кардиолипина.

Важнейшим направлением антивозрастной медицины представляется разработка митохондриально-направленных антиоксидантов, способных достигать кардиолипина не только *in vitro*, но и *in vivo*, и повышать его уровень. Введение антиоксидантов, способствующих сохранению как структуры, так и содержания зрелого кардиолипина, может представлять эффективную терапевтическую стратегию для борьбы с заболеваниями, при которых окислительный стресс, митохондриальная дисфункция и нарушения структуры кардиолипина играют причинную роль, включая болезни сердца и нейродегенеративные патологии. Так, в мозге антиоксидант мелатонин способствует сохранению структурной целостности кардиолипина, предотвращая повышение с возрастом уровня его перекисного окисления. Введение мелатонина пациентам с инфарктом миокарда приводило к значительному уменьшению размера инфаркта [9]. Кроме того, было показано, что добавление антиоксиданта ацилкарнитина восстанавливало уровень кардиолипина у старых животных до уровня молодых контрольных животных. Убихинол и α -токоферол при включении в состав липосом также способны защитить кардиолипин от окисления.

Также окисление кардиолипина в ответ на окислительный стресс может быть предотвращено при применении митохондриально-направленных антиоксидантов как пептидной природы (SS-02 и SS-31) (*Bendavia*), так и являющихся конъюгатами проникающих катионов и различных хинолов, например, ХJB-5-131 – конъюгата 4-амино-ТЕМРО и модифицированного грамицидина S, или SkQ1 [10(6-пластохинонил)децилтрифенилфосфония. Они преимущественно концентрируются во внутренней мембране митохондрий независимо от градиента митохондриального потенциала, снижают уровень АФК и предотвращают вызванное ишемией-реперфузией повреждение в различных моделях инфаркта, поддерживая структуру крист и улучшая биоэнергетическую функцию [8,10]. Так, кардиолипин-связывающий пептид SS-31 (также известный как элампретид), соединение, находящееся в настоящее время на клинической стадии испытаний при заболеваниях митохондриальной дисфункции, смягчает нарушения в структуре/функции митохондрий, наблюдаемые после ишемии-реперфузии. Элампретид отменяет снижение активности дыхательных комплексов I, II и IV, вызванное ишемией-реперфузией сердца крыс, и улучшает биофизические свойства мембран за счет агрегации кардиолипина [11]. Пептиды, нацеленные на митохондрии, представляют собой новый класс терапевтических средств и имеют структурную гомологию с эндогенными последовательностями, нацеленными на митохондрии и обладающими как амфипатическими, так и катионными свойствами [12]. Большинство пептидов, нацеленных на митохондрии, содержат чередующиеся мотивы катионно/ароматических аминокислот [12,13].

Амфифильные антиоксиданты должны обладать специфическим сродством к границе раздела мембрана/вода и, следовательно, могут подавлять перекисные реакции, опосредованные цитохромом С, на поверхности мембраны. Вышеприведенные соображения не только объясняют эффективность амфифильных искусственных антиоксидантов в предотвращении окисления кардиолипина и неспособность природных антиоксидантов защищать его *in vivo*, но и указывают на выраженную неоднородность внутренней митохондриальной мембраны в том, что касается чувствительности к окислительному

стрессу. Пептиды, нацеленные на митохондрии, по-видимому, достаточно липофильны, чтобы преодолевать мембранные барьеры, обычно содержат аргинин (чаще всего D-изомер для повышения стабильности фермента) и постулируются для наследования в митохондрии из-за отрицательного мембранного потенциала, наличия анионных фосфолипидов (таких как кардиолипин) или и того, и другого [12]. Оказалось, что молекулы кардиолипина внутри комплексов могут быть доступны только для небольших, подвижных и амфифильных искусственных антиоксидантов, которые могут добраться до них через водную фазу [14]. Рассмотренные соединения, протестированные на преимущественную направленность на митохондрии и способные предотвращать негативные изменения митохондриального фосфолипида кардиолипина, демонстрируют большую, по сравнению с другими лекарственными средствами, эффективность в борьбе с дисфункцией митохондрий и связанными с ней патологиями. Лучшее понимание патофизиологических механизмов митохондриальных нарушений, знания о молекулярной биологии этих нарушений (в том числе и организация совместных исследовательских групп) способствуют разработке и проведению более эффективных клинических испытаний [15].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shilovsky GA, et al. Biological diversity and remodeling of cardiolipin in oxidative stress and age-related pathologies. *Biochemistry (Mosc)*. 2019; 84 (12): 1469–1483. <https://doi.org/10.1134/S000629791912006X>
2. Hagen TM, Wehr CM, Ames BN. Mitochondrial decay in aging. Reversal through supplementation of acetyl-L-carnitine and N-tert-butyl-alpha-phenyl-nitron. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998; 854: 214–223. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09904.x>
3. Chu CT, et al. Cardiolipin externalization to the outer mitochondrial membrane acts as an elimination signal for mitophagy in neuronal cells. *Nature cell biology*. 2013; 15 (10): 1197–1205. <https://doi.org/10.1038/ncb2837>
4. Guan ZZ, et al. Content and fatty acid composition of cardiolipin in the brain of patients with Alzheimer's disease. *Neurochemistry international*. 1994; 25 (3): 295–300. [https://doi.org/10.1016/0197-0186\(94\)90073-6](https://doi.org/10.1016/0197-0186(94)90073-6)
5. Ghio S, et al. Interaction of α -synuclein with biomembranes in Parkinson's disease—role of cardiolipin. *Progress in lipid research*. 2016; 61: 73–82. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2015.10.005>
6. Monteiro-Cardoso VF, et al. Cardiolipin profile changes are associated to the early synaptic mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Dis-*

- ease*. 2015; 43 (4): 1375–1392. <https://doi.org/10.3233/JAD-141002>
7. Paradies G, et al. Mitochondrial bioenergetics and cardioli-
pin alterations in myocardial ischemia-reperfusion injury:
implications for pharmacological cardioprotection. *Ameri-
can Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiol-
ogy*. 2018; 315 (5): 1341–1352. [https://doi.org/10.1152/
ajpheart.00028.2018](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00028.2018)
 8. Mulikidjanian AY, et al. Does oxidation of mitochondrial
cardiolipin trigger a chain of antiapoptotic reactions. *Bio-
chemistry (Moscow)*. 2018. 83: 1263–1278. [https://doi.org/
10.1134/S0006297918100115](https://doi.org/10.1134/S0006297918100115)
 9. Wongprayoon P, Govitrapong P. Melatonin as a mitochon-
drial protector in neurodegenerative diseases. *Cellular and
molecular life sciences*. 2017; 74 (21): 3999–4014. [https://
doi.org/10.1007/s00018-017-2614-x](https://doi.org/10.1007/s00018-017-2614-x)
 10. Fink MP, et al. Hemiramycin-TEMPO conjugates: novel
mitochondria-targeted antioxidants. *Biochemical pharma-
cology*. 2007; 74 (6): 801–809. [https://doi.org/10.1097/
01.CCM.0000279192.96303.E7](https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000279192.96303.E7)
 11. Allen ME, et al. The cardiolipin-binding peptide elami-
pretide mitigates fragmentation of cristae networks follow-
ing cardiac ischemia reperfusion in rats. *Communications
biology*. 2020; 3 (1): 389. [https://doi.org/10.1038/s42003-
020-1101-3](https://doi.org/10.1038/s42003-020-1101-3)
 12. Backes S, Herrmann JM. Protein Translocation into the In-
termembrane Space and Matrix of Mitochondria: Mecha-
nisms and Driving Forces. *Frontiers in molecular bioscienc-
es*. 2017; 4: 83. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2017.00083>
 13. Kelley SO, Stewart KM, Mourtada R. Development of
novel peptides for mitochondrial drug delivery: amino ac-
ids featuring delocalized lipophilic cations. *Pharmaceuti-
cal research*. 2011; 28 (11): 2808–2819. [https://doi.org/
10.1007/s11095-011-0530-6](https://doi.org/10.1007/s11095-011-0530-6)
 14. Lokhmatikov AV, et al. Impact of antioxidants on cardiolip-
in oxidation in liposomes: why mitochondrial cardiolipin
serves as an apoptotic signal? *Oxidative Medicine and Cel-
lular Longevity*. 2016; 2016. [https://doi.org/10.1155/2016/
8679469](https://doi.org/10.1155/2016/8679469)
 15. Chiao YA, et al. Late-life restoration of mitochondrial
function reverses cardiac dysfunction in old mice. *Elife*.
2020; 9: e55513. <https://doi.org/10.7554/eLife.55513>

Поступила 01.11.2020

Принята к опубликованию 16.01.2021

Received 01.11.2020

Accepted 16.01.2021

Сведения об авторах

Шиловский Григорий Александрович – научный сотрудник биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Российская Федерация, 119234 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12. Тел.: 8 (495) 939-27-48. E-mail: gregory_sh@list.ru.

Путятина Татьяна Сергеевна – старший научный сотрудник биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Российская Федерация, 119234 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12. Тел.: 8 (495) 939-39-01. E-mail: tsergput@gmail.com.

Павлова Ирина Борисовна – научный сотрудник биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Российская Федерация, 119234 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12. Тел.: 8 (495) 939-56-03. E-mail: gregory_sh@list.ru.

Сорокина Елена Владимировна – научный сотрудник биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Российская Федерация, 119234 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12. Тел.: 8 (495) 939-56-03. E-mail: evsorokina77@mail.ru.

Ямскова Ольга Васильевна – научный сотрудник Института элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН, Российская Федерация, 119991 Москва, ул. Вавилова, 28. Тел.: 8 (495) 939-27-48. E-mail: olga_yamskova@mail.ru.

Любецкий Василий Александрович – заведующий лабораторией Математических методов и моделей в биоинформатике Институт проблем передачи информации РАН. Адрес: Институт проблем передачи информации РАН им. А.А.Харкевича, Российская Федерация, 127051 Москва, Большой Каретный пер. 19, стр. 1. Тел.: 8 (495) 699-83-54. E-mail: lyubetsk@iitp.ru.

About the authors

Gregory A. Shilovsky – Research fellow, Biology Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow. Address: Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1, bldg 12 Moscow, 119234. Phone: + 7 (495) 939-27-48. E-mail: gregory_sh@list.ru

Tatyana S. Putyatina – Senior Researcher, Biology Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow. Address: Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1, bldg 12 Moscow, 119234. Phone: + 7 (495) 939-35-01. E-mail: tsergput@gmail.com;

Irina B. Pavlova, Research scientist, Biology Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow. Address: Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1, bldg 12 Moscow, 119234. Phone: + 7 (495) 939-56-013. E-mail: gregory_sh@list.ru;

Elena V. Sorokina, Research scientist, Biology Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow. Address: Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1, bldg 12 Moscow, 119234. Phone: + 7 (495) 939-56-013. E-mail: evsorokina77@mail.ru;

Olga V. Yamskova, Research worker, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Moscow.
Address: N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russia,
Phone: + 7 (495) 939-27-48. E-mail: olga_yamskova@mail.ru

Vassily A. Lyubetsky, Head of Laboratory, Laboratory of Mathematic methods and models in bioinformatics, Institute for Information Transmission Problems, Russian Academy of Sciences, Address: Institute for Information Transmission Problems, Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russia, Phone: + 7 (495) 939-27-48. Phone: + 7 (495) 699-83-54.
E-mail: lyubetsk@iitp.ru

Участие авторов в исследовании

Шиловский Григорий Александрович (биолог, специалист по системной биологии старения, поиск актуальных направлений в биogerонтологии) – поиск актуальных направлений в биogerонтологии, написание и оформление текста статьи, идентификация мишени-кардиолипина (фосфолипида внутренней мембраны митохондрий), сбор материалов и описание его свойств, структур и приложений, координатор группы.

Путятина Татьяна Сергеевна (биолог, эволюционист-бионформатик) – характеристика и сравнение свойств исследуемых белков и их функциональных доменов у человека и объектов доклинических испытаний, включая лабораторных животных и клеточные культуры. Работа с базами данных Pubmed, Genbank, Ensembl.

Павлова Ирина Борисовна (физиолог, высшее медицинское образование) – консультации по применению антиокислительных препаратов при возрастных патологиях.

Сорокина Елена Владимировна (биолог, специалист по тестированию окислительных препаратов) – характеристика биологического окисления и защиты кардиолипина в различных экспериментальных системах/

Ямскава Ольга Васильевна (химик, специалист в области бионеорганической химии) – анализ и обобщение материала, разработка и описание концепции возможного применения антиоксидантов, направленных в митохондрии.

Любецкий Василий Александрович – заведующий лабораторией Математических методов и моделей в биоинформатике ИППИ РАН, руководитель гранта РФФИ (проект 18-29-13037), посвященного поиску генов, кодирующих белки, активность которых связана с замедлением старения и долголетием («геронтологическим успехом»).