

УДК 616-092

Митохондрии и врожденный иммунный ответ*

Галицына Е.В.¹, Карагодин В.П.¹, Орехов А.Н.^{1,2}

¹ — ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАМН», Москва, ул. Балтийская, д. 8, тел +7 (499) 151-17-56, niiorp@mail.ru

² — Научно-исследовательский институт атеросклероза, Инновационный центр «Сколково», п/я 21, 121609, Москва; тел. +7 (495) 414-50-41, office@inat.ru.

Настоящий обзор посвящен митохондриальной дисфункции. Данное нарушение связано со множеством патологий. Классическую роль митохондрий при широком спектре заболеваний обычно связывают с их способностью регулировать клеточный метаболизм и клеточную гибель, однако в ходе проводимых в настоящее время исследований появляются свежие данные о важной роли митохондрий как инициаторов и исполнителей врожденного иммунного ответа. Эта новая парадигма соответствует существующей догме, согласно которой молекулы, находящиеся на поверхности или внутри митохондрии, могут действовать как иммунные регуляторы в ответ на клеточный стресс или патогены, а также могут быть ответственны за инициацию новых или обострение хронических воспалительных процессов, наблюдающихся при многих заболеваниях.

Ключевые слова: митохондриальная дисфункция, PRRs, PAMPs, mtDAMPs, митоксосомы, RLRs, Toll-подобные рецепторы, NOD-подобные рецепторы, NLRP3-инфламмосома, митофагия, аутофагия.

Введение

Митохондрии представляют собой двумембранные органеллы, обладающие собственным геномом и протеомом. Считается, что они развились вследствие инвазии в протоэукариотическую клетку аэробной бактерии, потомками которой является род *Rickettsia* [1]. Наследуясь по материнской линии, митохондрии представлены почти во всех клетках организма человека. Они выполняют многие базовые функции клетки, такие, как синтез и катаболизм метаболитов, генерация и детоксикация активных форм кислорода (АФК), апоптоз, регуляция количества цитоплазматического и митохондриального матричного кальция и, наконец, основной функцией митохондрий является образование молекул АТФ в результате процессов окислительного фосфорилирования (ОФ). Каждая митохондрия обладает способностью к ОФ, используя дыхательную (или электрон-транспортную цепь (ЭТЦ)), в которой продукты метаболизма цикла Кребса стимулируют образование протонного градиента на внутренней митохондриальной мембране (ВММ), создавая энергию, необходимую для образования АТФ. В последние десятилетия активно исследовалось участие митохондрий в процессе ОФ, ответе на клеточный стресс и каскадах путей программируемой клеточной гибели, в результате была обнаружена новая и важная роль митохондрий в активации и контроле врожденного иммунного ответа.

Врожденный иммунный ответ. Рецепторы распознавания патогенов

Чуждые организму инфекционные агенты, клеточный стресс и повреждение тканей распознаются образующими рецепторам (или рецепторами распознавания патогенов (PRRs)) врожденной иммунной системы. PRRs являются семейством формирующихся в эмбриональном периоде рецепторов, которые распознают высококонсервативные наборы молекулярных мишеней — патоген-ас-

социированные молекулярные паттерны (PAMPs) [2, 3]. Семейство PRRs включает в себя рецептор RIG-I (ген-1, индуцируемый ретиноевой кислотой), RIG-I-подобные рецепторы (RLRs), лектиновые рецепторы С-типа (CLRs), Toll-подобные рецепторы (TLRs), домен ядерной олигомеризации (NOD) и NOD-подобные рецепторы (NLRs) [4, 5].

PRRs могут также распознавать повреждение-ассоциированные молекулярные паттерны (DAMPs), которые возникают из эндогенных молекул, секретируемых или высвобождаемых из внутриклеточных или внеклеточных источников в результате повреждения ткани [6].

Поскольку митохондрии состоят из множества различных молекул, некоторое число молекул, синтезируемых ими при выделении из данных органелл представляют собой митохондриальные DAMPs (mtDAMPs), активируя процессы воспаления. К таким молекулам относят АТФ и, возможно, АФК [5]. АТФ высвобождается из умирающих клеток и распознается как DAMPs пуринергическим рецептором P2X7, присутствующим на поверхности клеток иммунной системы. Поэтому молекула АТФ была признана ключевым фактором в инициации иммунного ответа при повреждениях тканей и клеток [5].

В качестве своей основной функции, PRR-сигналинг приводит к активации ядерного фактора каппа-В (NF-κB) и путей регуляторных факторов транскрипции интерферонов (IRFs), что способствует экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также интерферона I типа. Эти молекулы являются частью арсенала, необходимого для развития адекватной иммунной реакции, ведущей к искоренению патогенов [7–10].

RLR-сигналинг

Митохондриальная дисфункция может привести к аномальному ответу на вирусные инфекции, для предотвращения чего митохондрии обладают интегрирован-

* Работа поддержана грантом РФФИ (проект 15-34-50064).

ными платформами — митоксосомами — находящимися на их поверхности. В митоксосомах сосредоточены рецепторы опознавания вирусов и рецепторы, опознающие сигналы клеточного стресса для облегчения скоординированного противовирусного ответа посредством сигналинга путей врожденной иммунной системы [11], таких, как RLRs — путей основной сигнализации о вторжении агентов вирусного происхождения, умеренная активация которых играет решающее значение для вирусного клиренса без сопутствующих иммунопатологий [12]. Митоксосомы включают в себя мультифункциональный белок наружной митохондриальной мембраны (HMM) и митохондриальный белок антивирусного сигналинга (MAVS) [5, 11, 13]. Данные белки могут взаимодействовать не только с RIG-I, приводя к индукции антивирусного и противовоспалительных ответов, опосредованных каскадами с участием интерферона I типа (IFN) и NF- κ B [5], но также способны координировать функции апоптоза и метаболизма за счет слияния с пероксисомами, эндоплазматическим ретикуломом (ЭР) и аутофагосомами [5].

Помимо митоксосом, и другие митохондриальные белки могут модулировать или влиять на проведение сигнала от RLR-рецепторов, например: белки комплекса TOM (комплекс транслоказ наружной митохондриальной мембраны), отвечающие за декодирование сигналов, транслокацию и импорт белков через или во внешнюю мембрану, в частности TOM70 (транслоказа наружной митохондриальной мембраны 70) [14]; NLRX1 (единственный NOD-подобный митохондрия-ориентированный рецептор) [15, 16, 17]; gC1qR (рецептор головного глобульного домена компонента комплемента C1q) [18] и STING (стимулятор генов интерферонов) [19].

Клетки, в которых отсутствуют митохондриальные медиаторы слияния MFN1 и MFN2, или клетки, несвязанные с изменением трансмембранного потенциала внутренней мембраны митохондрий ($\Delta\psi_m$), лишены MAVS-опосредованного антивирусного сигналинга [5].

Митохондриальная дисфункция и аномальное функционирование MAVS связаны с прогрессированием воспаления при вирусе гепатита A/B/C, жировой болезни печени [20, 21] и системной красной волчанке (СКВ) [22, 23, 24]. Нарушение функций MAVS приводит к развитию стратегии ускользания микроорганизмов и вирусов от иммунного распознавания при данных заболеваниях [5].

Семейство Toll-подобных рецепторов (TLR)

Семейство трансмембранных рецепторов/белков TLR у млекопитающих состоит из 13 членов и распознает различные PAMPs, включая вирусы, бактерии, грибы и паразитарных простейших. TLR 1/2/4/5/6/11 экспрессируются на поверхности различных иммунных клеток, в то время как TLR 3/7/8/9 экспрессируются на поверхности внутриклеточных органелл, таких, как ЭР и эндосомы [25].

Все TLRs относятся к I типу трансмембранных рецепторов; для них характерен лейцин-обогащенный внеклеточный (LRR) домен и внутриклеточный домен (TIR), ответственный за набор различных молекул-адапторов, которые активируют нисходящие сигналы, такие, как NF- κ B, ведущие к транскрипции провоспалительных цитокинов, например, IL-1 β , IL-6 и TNF α [26, 27].

TLR3/7/8/9 и, возможно, TLR4 распознают PAMPs в эндосомах и лизосомах, но не на плазматической мембране гладкого ЭР, контролирующего транспорт TLR к надлежащему месту [5]. Поскольку митохондрии и ЭР физически связаны, и известно, что митохондрии определяют многие свойства прокариотических клеток, нет ничего удивительного в том, что некоторые митохондриальные белки взаимодействуют с белками семейства TLR.

TLR7 способен связываться с митохондриальной убиквитинлигазой MARCH5. MARCH5 участвует в адресной дегградации белков, пагубных для митохондрий и регулирует морфологию митохондрий перед делением, воздействуя на динамин-связанный белок-1 (Drp1) [28, 29] — ключевой белок, инициирующий митохондриальное деление [30]. Далее TLR7 активирует каскад белков TLR1/2/4, посредством которого осуществляется связывание TRAF6 (фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей; TNF receptor-associated factor 6) с митохондриальным белком ECSIT (эволюционно консервативный сигналинг промежуточных звеньев путей Toll-подобных рецепторов) и субъединицами комплекса I ЭТЦ [31].

Митохондрии с нарушенными функциями накапливают белок, связывающий гиалуроновую кислоту (HABP), который распознается TLR4 и его эндогенными лигандами — Hsp60 и Hsp70, также взаимодействующими с митохондриями [32].

Каскады TLR-путей могут реципрокно контролировать митохондриальную динамику. Недавние исследования показали, что TLR3 может индуцировать митохондриальную дисфункцию и, в конечном итоге, приводить к апоптозу [33, 34]. Интересно, что митохондрии могут создавать прямые связи между TLR- и NLR-сигналингами, при этом показано, что NOD2 способен ингибировать TLR4-сигналинг за счет привлечения митохондриального белка SMAC-DIABLO [35].

Принимая участие в TLR-сигналинге, митохондрии также могут играть важную роль во многих TLR-ассоциированных заболеваниях, таких, как системный воспалительный синдром, пневмония, вызванная *Legionella pneumophila*, болезнь Крона, туберкулез, обширный сепсис, малярия, СКВ, хроническая миопатия Чагаса, астма и ишемическая болезнь сердца [36—39].

NLRP3-инфламмоса и митохондриальная дисфункция

Некоторые члены семейства NOD-подобных цитозольных белков — NLR (NLRP1, NLRP3, и NLRC4) действуют как центральные компоненты мультипротеинового инфламмосомного комплекса [40]. В настоящее время механизм сборки компонентов инфламмосомного комплекса пока не выяснен в связи с рядом его различных изменяющихся физических и химических устойчивых состояний (триггеров). Но известно, что собранный инфламмосомный комплекс активирует каспазу-1, под действием которой происходит синтез и секреция IL-1 β , IL-18, и IL-33 [40—42].

В настоящее время лучше всего охарактеризована NLRP3-инфламмоса, включающая в себя белок NLRP3, адапторную апоптоз-ассоциированную молекулу ASC и каспазу-1. В ряде исследований активность NLRP3-инфламмосы коррелирует с митохондриальной дисфункцией. Активация NLRP3-инфламмосом ослаблена у лишённых митохондриальной ДНК макрофагов; кле-

ток с дефицитом ОФ; клеток, обработанных митохондриальными антиоксидантами и у макрофагов с избыточно работающим потенциал-зависимым анионным каналом (VDAC), который является основным митохондриальным каналом [42, 43].

NLRP3-инфламмоса способна связываться с имеющим митохондриальное происхождение тиоредоксин-взаимодействующим белком (TXNIP), повышение концентрации которого в нейронах гипоталамуса способствует формированию резистентности к инсулину, и может привести к развитию ожирения и сахарного диабета II типа [44–46].

Подавление экспрессии TXNIP путем РНК-интерференции ингибирует активацию NLRP3-инфламмосы при ответе на ER стресс (стресс эндоплазматического ретикулюма), указывая на то, что TXNIP является ключевым звеном между ER стрессом и активацией NLRP3-инфламмосы [42].

К настоящему времени известно, что помимо ожирения и диабета II типа инфламмосы вовлечены во множество воспалительных заболеваний, таких, как подагра, атеросклероз, и ряд других генетически наследуемых нарушений, включая криопиринопатию [10, 43, 47, 48, 49].

Агонисты

Ярким подтверждением активации каскадов врожденного иммунного ответа с помощью мтDAMPs является тот факт, что митохондриальная ДНК (мтДНК) может выступать в качестве мтDAMPs, ответственных за активацию NLRP3-инфламмосы. Показано, что мтДНК из нефункционирующих митохондрий, способствуя образованию липополисахаридов и АФК, вносит вклад в активацию инфламмосом макрофагов [50].

Роль АФК в качестве мтDAMPs в каскадах путей врожденного иммунного ответа остается противоречивой. АФК принимают участие в инициации многих патологических процессов. Показано, что АФК играют фундаментальную роль в инициации процессов воспаления и механизме развития около ста заболеваний человека, таких, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, реперфузионное поражение тканей мозга и миокарда [51].

Совсем недавно был установлен вклад развития воспаления по NLRP3-зависимому пути в процесс аутофагии, а также показано, что аутофагия сохраняет целостность митохондрий и отделяет поврежденные или инфицированные АФК-продуцирующие митохондрии от инфламмосомных комплексов [43, 50].

Есть данные, что у пациентов с травмами была заметно повышена концентрация мтДНК в плазме крови [52], аналогичные показатели наблюдались у пациентов с ревматоидным артритом, пациентов с переломом бедра [53] и у крыс, подверженных травмам и геморрагическому шоку [54].

Введение митохондриальных лизатов в культуры нейронов и клеток микроглии вызывает нейровоспаление при болезни Альцгеймера [55], индуцирует у крыс воспаление легких, а у мышей артрит [5]. Эти данные говорят о том, что в ответ на стресс или повреждение, мтДНК высвобождается из дисфункциональных митохондрий, внося вклад в воспалительный ответ, а также вовлекается в патогенез многих заболеваний, включая те, которые раньше не считали связанными с митохондриальной дисфункцией.

Механизмы митофагии и аутофагии

Митофагия представляет собой механизм, посредством которого дефектные митохондрии удаляются из клетки путём селективного инкапсулирования в двумембранные аутофагосомы, транспортирующиеся в лизосомы для последующей деградации. Ранее была показана роль митофагии в развитии адаптивной иммунной системы и родство ее механизмов с направленной аутофагией бактерий (ксенофагия). В связи с этим есть предположения, что митофагия и клеточная гибель могли развиваться как общая защита от внутриклеточных инфекций [56].

При туберкулезе, возбудителем которого является *Mycobacterium tuberculosis*, клетки-хозяева имеют механизмы предотвращения распространения бактерии путем индукции аутофагии, в данном случае ориентированной на ликвидацию чужеродных агентов и осуществление постепенного снижения бактериальной нагрузки в инфицированных клетках. Кроме того, активация процесса аутофагии помогает в борьбе с воспалением, способствуя более эффективной иммунной реакции против микобактерий туберкулеза. Несколько предложенных инновационных методов лечения туберкулеза предусматривают манипуляции на основе механизмов аутофагии, и некоторые из них обладают высоким потенциалом для будущих клинических испытаний и возможного внедрения в системы здравоохранения [57].

Процесс аутофагии связан с экспрессией генов ATG5 и ATG12, ингибирующих RLR-сигналинг [16], в свою очередь, АФК активируют вызванную голоданием аутофагию и антибактериальную аутофагию [58], а также некоторые TLRs стимулируют аутофагию фагоцитов [59].

Хотя помимо туберкулеза аутофагия содействует контрольным механизмам сигналинга путей врожденного иммунного ответа также и в ряде других заболеваний, мало изучена роль митофагии в этих процессах. Митофагия и её связь с воспалением задействована в ограниченном числе смоделированных заболеваний человека, включая билиарный цирроз печени [21, 60] и болезнь Паркинсона, при ходе которых индуцированная делеция генов, ответственных за осуществление митофагии — PINK1 или PARKIN в проведенных исследованиях приводила к повышению образования мтАФК, активации NLRP3-инфламмосы и усилению секреции IL-1 β [61, 62].

Митохондриальный метаболизм

Метаболический синдром, включающий в себя инсулин-резистентность, диабет II типа и ожирение, тесно связан с хроническим воспалением [44, 45, 46, 48, 63, 64]. Митохондрии, являясь ключевым элементом клеточного метаболизма, регулируют продолжительное аэробное окисление жирных кислот (ЖК) и, потребляют конечные продукты глюкозы, глутамин и деградации аминокислот обеспечивая аэробный синтез АТФ из кислорода и воды.

При диабете II типа ослабление митохондриальной активности ведёт к дисфункции β -клеток и снижению секреции инсулина. Генетически наследуемые дефекты в мтДНК служат причиной инсулин-дефицитного диабета, а высокие концентрации глюкозы способствуют высвобождению IL-1 β , которое опосредованно взаимодействием АФК, TXNIP и NLRP3-инфламмосы в островках Лангерганса. Уровень ЖК контролируется процес-

сом β-окисления в митохондриях, и увеличение их содержания при избыточном весе индуцирует воспалительные каскады по еще плохо изученным механизмам, которые приводят к развитию инсулин- и лептин-резистентности [26, 46, 48, 65].

Насыщенные и ненасыщенные ЖК, циркулирующие в крови, модулируют TLR4-сигналинг с повышенной экспрессией TLR4 у людей с диабетом II типа и у людей, страдающих ожирением [66]. Некоторые насыщенные ЖК действуют как лиганды для TLRs, и есть данные, что часть из них способна связываться с TLR4 [67], также палмитат способен активировать NLRP3-инфламмасому через мТАФК и тем самым подавлять процесс аутофагии [63]. Ненасыщенные ЖК имеют противовоспалительный эффект за счет угнетения TLR4-сигналинга и снижения воспалительного ответа, тем самым снижая уровень смертности у пациентов с сепсисом при синдроме острого повреждения лёгких (СОПЛ) [68]. По этой причине считается, что TLR4 играет ключевую роль в регуляции ответа на повышенные концентрации ЖК. Стимуляция TLR4-макрофагов вызывает сильное изменение липидов субклеточных компонентов: в митохондриях повышается уровень окисленных стеролов и понижается уровень ненасыщенных кардиолипидов [69]. За счет встраивания в различные мембранные липидные и фосфолипидные пулы ненасыщенные ЖК могут изменять ход липидных каскадов в клетках различного типа и могут контролировать каскады путей врожденного иммунного ответа, такие, как RLR- и NLR-сигналинг.

Заключение

Митохондрии, создавая прямые связи между каскадами врожденного иммунного ответа, опосредованные работой TLRs, NLRs и RLRs и митохондриальной динамикой, могут играть неизвестную ранее важную роль в активации и контроле прогрессирования воспалительных заболеваний. В связи с чем возникает вопрос: какие другие медиаторы врожденной иммунной системы могут секретироваться или экспрессироваться митохондриями для обеспечения выживания и поддержания гомеостаза клетки? Агенты, стимулирующие активацию процесса аутофагии, приводящего к удалению из клеток таких молекул как мТАФК и мтДНК, могут оказывать благоприятный противовоспалительный эффект и облегчать широкий спектр воспалительных заболеваний. Однако очень важно окончательное раскрытие роли митохондрий в каскадах путей врожденного иммунного ответа путем определения ключевых молекул метаболизма и выяснения механизмов использования иммунными клетками этих молекул.

Список литературы

1. Emelyanov V.V. Mitochondrial connection to the origin of the eukaryotic cell. *Eur J Biochem.* 2003; 270: 1599-1618.
2. Wegmann F., Moghaddam A.E., Schiffner T. et al. The carbomer-lectin adjuvant Adjuvax™ has potent immune activating properties and elicits protective adaptive immunity against influenza challenge in mice. *Clin Vaccine Immunol.* 2015; 22(9):1004-12.
3. Oth T., Van Elssen C.H., Schnijderberg M.C. et al. Potency of Both Human Th1 and NK Helper Cell Activation is Determined by IL-12p70-Producing PAMP-Matured DCs. *J Interferon Cytokine Res.* 2015; 35(9):748-58.
4. Poynter S., Lisser G., Monjo A. et al. Sensors of Infection: Viral Nucleic Acid PRRs in Fish. *Biology (Basel).* 2015; 4(3): 460-93.

5. Cloonan S.M., Choi A.M. Mitochondria: commanders of innate immunity and disease? *Curr Opin Immunol.* 2012; 24(1): 32-40.
6. Rubartelli A., Lotze M.T. Inside, outside, upside down: damage-associated molecular-pattern molecules (DAMPs) and redox. *Trends Immunol.* 2007; 28(10): 429-436.
7. Plato A., Hardison S.E., Brown G.D. Pattern recognition receptors in antifungal immunity. *Semin Immunopathol.* 2015; 37(2): 97-106.
8. Lobet E., Letesson J.J., Arnould T. Mitochondria: a target for bacteria. *Biochem Pharmacol.* 2015; 94(3): 173-85.
9. Шойбонов Б.Б., Хайбулин В.Р., Баронец В.Ю. и др. Коэффициент эффекторной функции антител (КЭфга) — новый показатель состояния гуморального иммунитета. *Патогенез.* 2011; 9(1): 43-9.
10. Temchenko A.V., Nikiforov N.G., Orekhova V.A. et al. Achievements in therapy of atherosclerosis. *Pathogenesis.* 2013; 11(2): 11-8.
11. Tal M.C., Iwasaki A. Mitoxosome: a mitochondrial platform for cross-talk between cellular stress and antiviral signaling. *Immunol Rev.* 2011; 243(1): 215-34.
12. Wang C., Huang Y., Sheng J. et al. Estrogen receptor alpha inhibits RLR-mediated immune response via ubiquitinating TRAF3. *Cell Signal.* 2015; 27(10): 977-83.
13. Kawai T., Takahashi K., Sato S. et al. IPS-1, an adaptor triggering RIG-I- and Mda5-mediated type I interferon induction. *Nat Immunol.* 2005; 6: 981-88.
14. Wojtkowska M., Buczek D., Stobienia O. et al. The TOM Complex of Amoebozoans: the Cases of the Amoeba *Acanthamoeba castellanii* and the Slime Mold *Dictyostelium discoideum*. *Protist.* 2015; 166(3): 349-62.
15. Lei Y., Wen H., Ting J.P. The NLR protein, NLRX1, and its partner, TUFM, reduce type I interferon, and enhance autophagy. *Autophagy.* 2013; 9(3): 432-33.
16. Lei Y., Wen H., Yu Y. et al. The mitochondrial proteins NLRX1 and TUFM form a complex that regulates type I interferon and autophagy. *Immunity.* 2012; 36(6): 933-46.
17. Arnould D., Soares F., Tattoli I. et al. An N-terminal addressing sequence targets NLRX1 to the mitochondrial matrix. *J Cell Sci.* 2009; 122(Pt 17): 3161-68.
18. Ghebrehiwet B., Ji Y., Valentino A. et al. Soluble gC1qR is an autocrine signal that induces B1R expression on endothelial cells. *J Immunol.* 2014; 192(1): 377-84.
19. Wang Q., Liu X., Zhou Q. et al. Cytosolic sensing of aberrant DNA: arming STING on the endoplasmic reticulum. *Expert Opin Ther Targets.* 2015; 19(10):1397-409.
20. Auger C., Alhasawi A., Contavadoo M. et al. Dysfunctional mitochondrial bioenergetics and the pathogenesis of hepatic disorders. *Front Cell Dev Biol.* 2015; 3: 40.
21. Dalgatov G.D., Saburina I.N., Zurina I.M. et al. Pathogenetic mechanisms of changes in activity of inflammation and fibrogenesis in patients with chronic diffuse liver disease after combined use of perfluorocarbon emulsions and multipotent mesenchymal stromal cells. *Pathogenesis* 2013; 11(1): 65-9.
22. Pothlichet J., Niewold T.B., Vitour D. et al. A loss-of-function variant of the antiviral molecule MAVS is associated with a subset of systemic lupus patients. *EMBO Mol Med.* 2011; 3(3): 142-52.
23. Alvarado-Vasquez N. Circulating cell-free mitochondrial DNA as the probable inducer of early endothelial dysfunction in the prediabetic patient. *Exp Gerontol.* 2015; 69: 70-8.
24. Lopez-Lopez L., Nieves-Plaza M., Castro Mdel R. et al. Mitochondrial DNA damage is associated with damage accrual and disease duration in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2014; 23(11): 1133-41.
25. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors. *Curr Protoc Immunol.* 2015; 1(109):14.12.1-10.
26. Tannahill G.M., O'Neill L.A.J. The emerging role of metabolic regulation in the functioning of Toll-like receptors and the NOD-like receptor Nlrp3. *FEBS Lett* 2011; 585: 1568-72.
27. Сергеева С.П., Литвицкий П.В., Бреславич И.Д. и др. Изменение соотношения уровней растворимых TNFα и TNF-R1 в крови как одно из ключевых звеньев патогенеза, диагностический и прогностический показатель при ишемическом инсульте. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2014; 1: 13-17.
28. Shi H.X., Liu X., Wang Q. et al. Mitochondrial ubiquitin ligase MARCH5 promotes TLR7 signaling by attenuating TANK action. *PLoS Pathog.* 2011; 7(5): e1002057.

29. Fang L., Li J., Flammer J., et al. MARCH5 inactivation supports mitochondrial function during neurodegenerative stress. *Front Cell Neurosci.* 2013; 7: 176.
30. Wang P., Wang P., Liu B. et al. Dynamin-related protein Drp1 is required for Bax translocation to mitochondria in response to irradiation-induced apoptosis. *Oncotarget.* 2015; 6(26): 22598-612.
31. West A.P., Brodsky I.E., Rahner C. et al. TLR signaling augments macrophage bactericidal activity through mitochondrial ROS. *Nature.* 2011; 472: 476-80.
32. Nicholas S.A., Coughlan K., Yasinska I. et al. Dysfunctional mitochondria contain endogenous high-affinity human Toll-like receptor 4 (TLR4) ligands and induce TLR4-mediated inflammatory reactions. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011; 43: 674-81.
33. Djafarzadeh S., Vuda M., Takala J. et al. Toll-like receptor-3-induced mitochondrial dysfunction in cultured human hepatocytes. *Mitochondrion.* 2011; 11: 83-8.
34. Oteiza A., Mechti N. Control of FoxO4 Activity and Cell Survival by TRIM22 Directs TLR3-Stimulated Cells Toward IFN Type I Gene Induction or Apoptosis. *J Interferon Cytokine Res.* 2015; 35(11): 859-74.
35. Richardson W.M., Sodhi C.P., Russo A. et al. Nucleotide-binding oligomerization domain-2 inhibits toll-like receptor-4 signaling in the intestinal epithelium. *Gastroenterology.* 2010; 139(3): 904-17.
36. Hennessy E.J., Parker A.E., O'Neill L.A. Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics? *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9: 293-307.
37. Иванова М.М., Бородачев Е.Н., Сазонова М.А. Заболевания человека, ассоциированные с мутациями митохондриального генома. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2012; 3: 115-22.
38. Митрофанов К.Ю., Сазонова М.А. Ассоциация точковых мутаций ядерного и митохондриального геномов человека с ишемической болезнью сердца. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2012; 2: 51-5.
39. Li C.R., Wang L.M., Gong Z. et al. Expression characteristics of neutrophil and mononuclear-phagocyte related genes mRNA in the stable angina pectoris and acute myocardial infarction stages of coronary artery disease. *Geriatr Cardiol.* 2015; 12(3): 279-86.
40. Chen G.Y., Nunez G. Inflammasomes in intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology.* 2011; 141(6): 1986-99.
41. de Zoete M.R., Palm N.W., Zhu S. et al. Inflammasomes. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014; 6(12): a016287.
42. Sorbara M.T., Girardin S.E. Mitochondrial ROS fuel the inflammasome. *Cell Res.* 2011; 21(4): 558-60.
43. Zhou R., Yazdi A.S., Menu P. et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature.* 2011; 469: 221-25.
44. Li J., Wang Y., Wang Y. et al. Pharmacological activation of AMPK prevents Drp1-mediated mitochondrial fission and alleviates endoplasmic reticulum stress-associated endothelial dysfunction. *J Mol Cell Cardiol.* 2015; 86: 62-74.
45. Blouet C., Schwartz G.J. Nutrient-sensing hypothalamic TXNIP links nutrient excess to energy imbalance in mice. *J Neurosci.* 2011; 31(16): 6019-27.
46. Titov V.N. Statin-induced inhibition of cholesterol synthesis in liver and very low density lipoproteins. Statins, fatty acids and insulin resistance. *Pathogenesis.* 2013; 11(1): 18-26.
47. Dunne A. Inflammasome activation: from inflammatory disease to infection. *Biochem Soc Trans.* 2011; 39: 669-73.
48. Кжышкова Ю.Г., Грачев А.Н. Маркеры моноцитов и макрофагов для диагностики иммунопатологий. *Патогенез.* 2012; 10(1): 14-9.
49. Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Dendritic cells in atherosclerosis: identification and pathophysiological significance. *Pathogenesis.* 2013; 11(1): 9-17.
50. Nakahira K., Haspel J.A., Rathinam V.A. et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat Immunol.* 2011; 12: 222-30.
51. Lyshko A.I., Dudchenko A.M. Catalytic antioxidants are potential therapeutic agents for correction of oxidative stress-mediated pathologies. *Pathogenesis.* 2013; 11(2), 19-24.
52. Zhang Q., Raof M., Chen Y. et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 2010; 464: 104-7.
53. Collins L.V., Hajizadeh S., Holme E. et al. Endogenously oxidized mitochondrial DNA induces in vivo and in vitro inflammatory responses. *J Leukoc Biol.* 2004; 75: 995-1000.
54. Zhang Q., Itagaki K., Hauser C.J. Mitochondrial DNA is released by shock and activates neutrophils via p38 map kinase. *Shock.* 2010; 34: 55-9.
55. Wilkins H.M., Carl S.M., Weber S.G. et al. Mitochondrial lysates induce inflammation and Alzheimer's disease-relevant changes in microglial and neuronal cells. *J Alzheimers Dis.* 2015; 45(1): 305-18.
56. Deretic V. Autophagy in infection. *Curr Opin Cell Biol.* 2010; 22: 252-62.
57. Bento C.F., Empadinhas N., Mendes V. Autophagy in the fight against tuberculosis. *DNA Cell Biol.* 2015; 34(4): 228-42.
58. Kumar B., Iqbal M.A., Singh R.K. et al. Resveratrol inhibits TIGAR to promote ROS induced apoptosis and autophagy. *Biochimie.* 2015; 118: 26-35.
59. Martins J.D., Liberal J., Silva A. et al. Autophagy and inflammasome interplay. *DNA Cell Biol.* 2015; 34(4): 274-81.
60. Berg P.A. The role of the innate immune recognition system in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis: a conceptual view. *Liver Int.* 2011; 31: 920-31.
61. Akundi R.S., Huang Z., Eason J. et al. Increased mitochondrial calcium sensitivity and abnormal expression of innate immunity genes precede dopaminergic defects in Pink1-deficient mice. *PLoS ONE.* 2011; 6: e16038.
62. Geisler S., Holmstrom K.M., Skujat D. et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1. *Nat. Cell Biol.* 2010; 12: 119-31.
63. Choi A.M., Nakahira K. Dampening insulin signaling by an NLRP3 «meta-flammasome». *Nat Immunol.* 2011; 12: 379-80.
64. Метельский С.Т. Врожденные метаболические заболевания и всасывание (натрийзависимое) нутриентов в кишечнике: существует ли между ними связь. *Патогенез.* 2012; 10(4): 4-15.
65. Орехов А.Н., Мухамедова Н.М., Свиридов Д.Д. и др. Исследование противовоспалительного эффекта липопротеидов высокой плотности. *Патогенез.* 2012; 10(2): 83-90.
66. Coletta D.K., Mandarino L.J. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance from the outside-in: extracellular matrix, the cytoskeleton, and mitochondria. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011; 301: e749-e755.
67. Yang X., Haghiac M., Glazebrook P. et al. Saturated fatty acids enhance TLR4 immune pathways in human trophoblasts. *Hum Reprod.* 2015; 30: 2152 — 59.
68. Slotwinski R., Slotwinska S., Kedziora S. et al. Innate immunity signaling pathways: links between immunonutrition and responses to sepsis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2011; 59: 139-50.
69. Andreyev A.Y., Fahy E., Guan Z., et al. Subcellular organelle lipidomics in TLR-4-activated macrophages. *J Lipid Res.* 2010; 51: 2785-97.

References

- Emelyanov V.V. Mitochondrial connection to the origin of the eukaryotic cell. *Eur J Biochem.* 2003; 270: 1599-1618.
- Wegmann F., Moghaddam A.E., Schiffer T. et al. The carbo-mer-lecithin adjuvant Adjuplex has potent immune activating properties and elicits protective adaptive immunity against influenza challenge in mice. *Clin Vaccine Immunol.* 2015; 22(9):1004-12.
- Oth T., Van Elssen C.H., Schnijderberg M.C. et al. Potency of Both Human Th1 and NK Helper Cell Activation is Determined by IL-12p70-Producing PAMP-Matured DCs. *J Interferon Cytokine Res.* 2015; 35(9):748-58.
- Poynter S., Lisser G., Monjo A. et al. Sensors of Infection: Viral Nucleic Acid PRRs in Fish. *Biology (Basel).* 2015; 4(3):460-93.
- Cloonan S.M., Choi A.M. Mitochondria: commanders of innate immunity and disease? *Curr Opin Immunol.* 2012; 24(1): 32-40.
- Rubartelli A., Lotze M.T. Inside, outside, upside down: damage-associated molecular-pattern molecules (DAMPs) and redox. *Trends Immunol.* 2007; 28(10): 429-36.
- Plato A., Hardison S.E., Brown G.D. Pattern recognition receptors in antifungal immunity. *Semin Immunopathol.* 2015; 37(2): 97-106.
- Lobet E., Letesson J.J., Arnould T. Mitochondria: a target for bacteria. *Biochem Pharmacol.* 2015; 94(3): 173-85.
- Шойбонов Б.Б., Хайбулин В.Р., Баронец В.Ю. и др. Коэффициент эффекторной функции антител (Кэфга) — новый показатель состояния гуморального иммунитета. *Патогенез.* 2011; 9(1): 43-9. (in Russian)

10. Temchenko A.V., Nikiforov N.G., Orekhova V.A. et al. Achievements in therapy of atherosclerosis. *Pathogenesis*. 2013; 11(2): 11-8. (in Russian)
11. Tal M.C., Iwasaki A. Mitoxosome: a mitochondrial platform for cross-talk between cellular stress and antiviral signaling. *Immunol Rev*. 2011; 243(1): 215-34.
12. Wang C., Huang Y., Sheng J. et al. Estrogen receptor alpha inhibits RLR-mediated immune response via ubiquitinating TRAF3. *Cell Signal*. 2015; 27(10): 977-83.
13. Kawai T., Takahashi K., Sato S. et al. IPS-1, an adaptor triggering RIG-I- and Mda5-mediated type I interferon induction. *Nat Immunol*. 2005; 6: 981-88.
14. Wojtkowska M., Buczek D., Stobienia O. et al. The TOM Complex of Amoebozoans: the Cases of the Amoeba *Acanthamoeba castellanii* and the Slime Mold *Dictyostelium discoideum*. *Protist*. 2015; 166(3): 349-62.
15. Lei Y., Wen H., Ting J.P. The NLR protein, NLRX1, and its partner, TUFM, reduce type I interferon, and enhance autophagy. *Autophagy*. 2013; 9(3): 432-33.
16. Lei Y., Wen H., Yu Y. et al. The mitochondrial proteins NLRX1 and TUFM form a complex that regulates type I interferon and autophagy. *Immunity*. 2012; 36(6): 933-46.
17. Arnoult D., Soares F., Tattoli I. et al. An N-terminal addressing sequence targets NLRX1 to the mitochondrial matrix. *J Cell Sci*. 2009; 122(Pt 17): 3161-68.
18. Ghebrehiwet B., Ji Y., Valentino A. et al. Soluble gC1qR is an autocrine signal that induces BIR expression on endothelial cells. *J Immunol*. 2014; 192(1): 377-84.
19. Wang Q., Liu X., Zhou Q. et al. Cytosolic sensing of aberrant DNA: arming STING on the endoplasmic reticulum. *Expert Opin Ther Targets*. 2015; 19(10):1397-409.
20. Auger C., Alhasawi A., Contavadoo M. et al. Dysfunctional mitochondrial bioenergetics and the pathogenesis of hepatic disorders. *Front Cell Dev Biol*. 2015; 3: 40.
21. Dalgatov G.D., Saburina I.N., Zurina I.M. et al. Pathogenetic mechanisms of changes in activity of inflammation and fibrogenesis in patients with chronic diffuse liver disease after combined use of perfluorocarbon emulsions and multipotent mesenchymal stromal cells. *Pathogenesis* 2013; 11(1): 65-9.
22. Pothlichet J., Niewold T.B., Vitour D. et al. A loss-of-function variant of the antiviral molecule MAVS is associated with a subset of systemic lupus patients. *EMBO Mol Med*. 2011; 3(3): 142-52.
23. Alvarado-Vasquez N. Circulating cell-free mitochondrial DNA as the probable inducer of early endothelial dysfunction in the prediabetic patient. *Exp Gerontol*. 2015; 69: 70-8.
24. Lopez-Lopez L., Nieves-Plaza M., Castro Mdel R. et al. Mitochondrial DNA damage is associated with damage accrual and disease duration in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014; 23(11): 1133-41.
25. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors. *Curr Protoc Immunol*. 2015; 1(109):14.12.1-10.
26. Tannahill G.M., O'Neill L.A.J. The emerging role of metabolic regulation in the functioning of Toll-like receptors and the NOD-like receptor Nlrp3. *FEBS Lett* 2011; 585: 1568-72.
27. Sergeeva S.P., Litvitskii P.V., Breslavich I.D. et al. The ratio of soluble TNF- α and TNF-R1 levels in the blood as one of the key link in the pathogenesis: diagnostic and prognostic marker for ischemic stroke. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2014; 1:13-7. (in Russian)
28. Shi H.X., Liu X., Wang Q. et al. Mitochondrial ubiquitin ligase MARCH5 promotes TLR7 signaling by attenuating TANK action. *PLoS Pathog*. 2011; 7(5): e1002057.
29. Fang L., Li J., Flammer J., et al. MARCH5 inactivation supports mitochondrial function during neurodegenerative stress. *Front Cell Neurosci*. 2013; 7: 176.
30. Wang P., Wang P., Liu B. et al. Dynamin-related protein Drp1 is required for Bax translocation to mitochondria in response to irradiation-induced apoptosis. *Oncotarget*. 2015; 6(26): 22598-612.
31. West A.P., Brodsky I.E., Rahner C. et al. TLR signaling augments macrophage bactericidal activity through mitochondrial ROS. *Nature*. 2011; 472: 476-80.
32. Nicholas S.A., Coughlan K., Yasinska I. et al. Dysfunctional mitochondria contain endogenous high-affinity human Toll-like receptor 4 (TLR4) ligands and induce TLR4-mediated inflammatory reactions. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011; 43: 674-81.
33. Djafarzadeh S., Vuda M., Takala J. et al. Toll-like receptor-3-induced mitochondrial dysfunction in cultured human hepatocytes. *Mitochondrion*. 2011; 11: 83-8.
34. Oteiza A., Mechti N. Control of FoxO4 Activity and Cell Survival by TRIM22 Directs TLR3-Stimulated Cells Toward IFN Type I Gene Induction or Apoptosis. *J Interferon Cytokine Res*. 2015; 35(11): 859-74.
35. Richardson W.M., Sodhi C.P., Russo A. et al. Nucleotide-binding oligomerization domain-2 inhibits toll-like receptor-4 signaling in the intestinal epithelium. *Gastroenterology*. 2010; 139(3): 904-17.
36. Hennessy E.J., Parker A.E., O'Neill L.A. Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics? *Nat Rev Drug Discov*. 2010; 9: 293-307.
37. Ivanova M.M., Borodachev E.N., Sazonova M.A. Human diseases associated with mutations in the mitochondrial genome. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2012; 3: 115-22. (in Russian)
38. Mitrophanov K.Yu., Sazonova M.A. Association of point mutations of the mitochondrial and nuclear genomes of human with coronary heart disease. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2012; 2: 51-5. (in Russian)
39. Li C.R., Wang L.M., Gong Z. et al. Expression characteristics of neutrophil and mononuclear-phagocyte related genes mRNA in the stable angina pectoris and acute myocardial infarction stages of coronary artery disease. *Geriatr Cardiol*. 2015; 12(3): 279-86.
40. Chen G.Y., Nunez G. Inflammasomes in intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology*. 2011; 141(6): 1986-99.
41. de Zoete M.R., Palm N.W., Zhu S. et al. Inflammasomes. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014; 6(12): a016287.
42. Sorbara M.T., Girardin S.E. Mitochondrial ROS fuel the inflammasome. *Cell Res*. 2011; 21(4): 558-60.
43. Zhou R., Yazdi A.S., Menu P. et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature*. 2011; 469: 221-25.
44. Li J., Wang Y., Wang Y. et al. Pharmacological activation of AMPK prevents Drp1-mediated mitochondrial fission and alleviates endoplasmic reticulum stress-associated endothelial dysfunction. *J Mol Cell Cardiol*. 2015; 86: 62-74.
45. Blouet C., Schwartz G.J. Nutrient-sensing hypothalamic TXNIP links nutrient excess to energy imbalance in mice. *J Neurosci*. 2011; 31(16): 6019-27.
46. Titov V.N. Statin-induced inhibition of cholesterol synthesis in liver and very low density lipoproteins. Statins, fatty acids and insulin resistance. *Pathogenesis*. 2013; 11(1): 18-26. (in Russian)
47. Dunne A. Inflammasome activation: from inflammatory disease to infection. *Biochem Soc Trans*. 2011; 39: 669-73.
48. Kzhyshkovska Yu.G., Grachev A.N. The markers for monocytes and macrophages for Immunopathology diagnostic. *Patogenez*. 2012; 10 (1): 14-9. (in Russian)
49. Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Dendritic cells in atherosclerosis: identification and pathophysiological significance. *Pathogenesis*. 2013; 11(1): 9-17. (in Russian)
50. Nakahira K., Haspel J.A., Rathinam V.A. et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2011; 12: 222-30.
51. Lyshko A.I., Dudchenko A.M. Catalytic antioxidants are potential therapeutic agents for correction of oxidative stress-mediated pathologies. *Pathogenesis*. 2013; 1(2):19-24.
52. Zhang Q., Raoof M., Chen Y. et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010; 464: 104-7.
53. Collins L.V., Hajizadeh S., Holme E. et al. Endogenously oxidized mitochondrial DNA induces in vivo and in vitro inflammatory responses. *J Leukoc Biol*. 2004; 75: 995-1000.
54. Zhang Q., Itagaki K., Hauser C.J. Mitochondrial DNA is released by shock and activates neutrophils via p38 map kinase. *Shock*. 2010; 34: 55-9.
55. Wilkins H.M., Carl S.M., Weber S.G. et al. Mitochondrial lysates induce inflammation and Alzheimer's disease-relevant changes in microglial and neuronal cells. *J Alzheimers Dis*. 2015; 45(1): 305-18.
56. Deretic V. Autophagy in infection. *Curr Opin Cell Biol*. 2010; 22: 252-62.
57. Bento C.F., Empadinhas N., Mendes V. Autophagy in the fight against tuberculosis. *DNA Cell Biol*. 2015; 34(4): 228-42.
58. Kumar B., Iqbal M.A., Singh R.K. et al. Resveratrol inhibits TIGAR to promote ROS induced apoptosis and autophagy. *Biochimie*. 2015; 118: 26-35.
59. Martins J.D., Liberal J., Silva A. et al. Autophagy and inflammasome interplay. *DNA Cell Biol*. 2015; 34(4): 274-81.

60. Berg P.A. The role of the innate immune recognition system in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis: a conceptual view. *Liver Int.* 2011; 31: 920-31.
61. Akundi R.S., Huang Z., Eason J. et al. Increased mitochondrial calcium sensitivity and abnormal expression of innate immunity genes precede dopaminergic defects in Pink1-deficient mice. *PLoS ONE.* 2011; 6: e16038.
62. Geisler S., Holmstrom K.M., Skujat D. et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1. *Nat. Cell Biol.* 2010; 12: 119-31.
63. Choi A.M., Nakahira K. Dampening insulin signaling by an NLRP3 «meta-flammasome». *Nat Immunol.* 2011; 12: 379-80.
64. Metelskii S.T. Congenital metabolic diseases and sodium-dependent absorption of nutrients in the intestine: is there a connection between them. *Patogenez.* 2012; 10(4): 4-15. (in Russian)
65. Orekhov A.N., Mukhamedov N.M., Sviridov D.D. et al. Study of anti-inflammatory effect of high-density lipoprotein. *Patogenez.* 2012; 10(2): 83-90. (in Russian)
66. Coletta D.K., Mandarino L.J. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance from the outside-in: extracellular matrix, the cytoskeleton, and mitochondria. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011; 301: e749-e755.
67. Yang X., Haghiaç M., Glazebrook P. et al. Saturated fatty acids enhance TLR4 immune pathways in human trophoblasts. *Hum Reprod.* 2015; 30: 2152 — 59.
68. Slotwinski R., Slotwinska S., Kedziora S. et al. Innate immunity signaling pathways: links between immunonutrition and responses to sepsis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2011; 59: 139-50.
69. Andreyev A.Y., Fahy E., Guan Z., et al. Subcellular organelle lipidomics in TLR-4-activated macrophages. *J Lipid Res.* 2010; 51: 2785-97.

04.07.2015

Mitochondria and the innate immune response. A review

Galitsyna E.V.¹, Karagodin V.P.¹, Orekhov A.N.^{1,2}

¹ — Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow 125315, Russia.

E-mail: katrincorde@gmail.com

² — Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Center, Moscow 121609, Russia

For correspondence: Galitsyna E.V., niopp@mail.ru

This review is devoted to mitochondrial dysfunction, which is associated with many pathologies. Classic role of mitochondria in a wide range of diseases commonly associated with their ability to regulate cellular metabolism and cell death. However, in the course of ongoing studies appear fresh dates about the important role of mitochondria as the initiators and performers of the innate immune response. This new paradigm corresponds to the current dogma, according to which the molecules on the surface or inside the mitochondria, may act as immune regulators in response to cellular stress or pathogens and may be responsible for the initiation of new or exacerbation of chronic inflammatory processes observed in many diseases.

Key words: *mitochondrial dysfunction, PRRs, PAMPs, mtDAMPs, mitoxosome, RLRs, TLRs, NLRs, NLRP3 inflammasome, mitophagy, autophagy*

Сведения об авторах

Галицина Елена Владимировна — аспирант

Карагодин Василий Петрович — д.б.н., профессор, вед. научн. сотр.

Орехов Александр Николаевич — д.б.н., профессор, зав. лабораторией ангиопатологии