

УДК 616-092.18;576.311.347

DOI 10.34014/2227-1848-2023-3-14-29

МЕХАНИЗМЫ ЕСТЕСТВЕННОГО ПЕРЕНОСА МИТОХОНДРИЙ В НОРМЕ И ПРИ ОНКОПАТОЛОГИИ

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, А.И. Шихлярова, И.В. Нескубина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

В представленном обзоре обсуждаются вопросы, касающиеся динамической природы митохондрий. Освещаются механизмы, задействованные в способности этих органелл выходить за границы клетки, тем самым позволяя осуществлять их перемещение между клетками млекопитающих. Митохондрии играют ключевую роль в выработке энергии и клеточных физиологических процессах. Эти органеллы очень динамичны, постоянно меняют свою морфологию, расположение в клетке и распределение в ответ на клеточный стресс.

В последние годы феномен переноса митохондрий привлекает значительное внимание и интерес со стороны биологов и медицинских исследователей. Межклеточный перенос митохондрий происходит различными способами, включая туннельные нанотрубки (TNT), внеклеточные везикулы (EVS) и каналы щелевых соединений (GJC). Исследования межклеточного переноса митохондрий в физиологических и патологических условиях показали, что митохондриальный перенос обладает большим потенциалом для поддержания гомеостаза организма и регуляции патологических процессов. Недавно стало известно о высвобождении бесклеточных митохондрий в норме и патологических условиях (стресс, травмы) в кровь. Их обнаружили в виде циркулирующих внеклеточных митохондрий в крови мыши и человека. Несколько исследовательских групп разработали методы искусственного переноса / трансплантации здоровых митохондрий (AMT / T) в поврежденные клетки для восстановления клеточной функции. В этой статье рассматриваются способы, механизмы и новейшие методы межклеточного спонтанного митохондриального переноса AMT / T. Кроме того, обсуждается потенциальная ценность и механизм применения AMT / T в лечении заболеваний, в т.ч. и злокачественных новообразований.

Ключевые слова: митохондрии, злокачественные новообразования, естественный перенос митохондрий, перенос митохондрий в условиях патологии.

Введение. Митохондрии являются «электростанциями» клеток и, в отличие от других органелл клетки, имеют две мембраны, окружающие их собственные ДНК, РНК и рибосомы, что позволяет им продуцировать свои собственные белки. Митохондрии участвуют в регуляции выработки аденозинтрифосфата (АТФ) и играют роль в обмене кальция [1, 2]. Они генерируют энергию посредством цикла Кребса и цепи переноса электронов с продукцией активных форм кислорода (АФК), которые являются важными клеточными сигналами для многих физиологических процессов. Таким образом, считается, что митохондрии необходимы для жизни эукариот, особенно для млекопитающих [3]. Все клетки млекопитающих, за исключением зрелых эритроцитов, имеют митохондрии. Митохондрии непрерывно подвергаются делению, слиянию и

подвижности, которые в совокупности называются митохондриальной динамикой [4]. Поквадровая видеосъемка живых клеток фиксирует впечатляющее внутриклеточное движение митохондрий, и это движение способствует образованию митохондриальных связей для формирования динамической митохондриальной сети [5]. Внутриклеточное движение митохондрий имеет большое значение для клеточных функций [6].

Динамика митохондрий как подтверждение их уникальности. Появляются новые данные, свидетельствующие о том, что динамическая природа митохондрий может выходить за границы клеток, позволяя осуществлять их перемещение между клетками млекопитающих, что радикально оспаривает ранее известные концепции внутриклеточной сегрегации митохондрий и наследования митохон-

дриальной ДНК (мтДНК). Сигнальная роль митохондрий может распространяться на межклеточную коммуникацию, показывая, что митохондриальный геном и даже целые митохондрии действительно мобильны и могут опосредовать передачу информации между клетками. Способность митохондрий к подвижности и переносу мтДНК недавно была названа момиомой. Данный термин включает в себя все «подвижные функции митохондрий и митохондриального генома» [7]. Митохондриальный межклеточный перенос способствует интеграции митохондрий в эндогенную митохондриальную сеть клеток-реципиентов, изменяя их биоэнергетический статус и другие функции не только *in vitro*, но и *in vivo* [8]. Кроме того, он подразумевает горизонтальный перенос митохондриальных генов, что может привести к серьезным последствиям в патофизиологии митохондриальной дисфункции [9].

Перенос митохондрий между клетками млекопитающих можно рассматривать как расширение внутриклеточного движения митохондрий или межклеточной коммуникации, что, несомненно, ведет к увеличению содержания мтДНК в клетках-реципиентах и восстановлению дыхания и выживания клеток-реципиентов [10]. Феномен межклеточного переноса митохондрий наблюдался *in vitro* и *in vivo* как в физиологических, так и в патологических условиях, а также среди различных клеток, включая злокачественные [9, 11, 12].

Механизм митохондриального переноса.

Митохондриальный перенос – это новый и до конца не изученный механизм межклеточной коммуникации. Большинство исследований описывают перенос митохондрий через туннельные нанотрубки – TNT, внеклеточные везикулы – EVS и каналы щелевых соединений – GJC [13–15]. Вместе с тем существуют некоторые другие способы переноса митохондрий, например те, которые сопровождают процесс слияния клеток.

Одна из основных проблем в исследованиях переноса митохондрий в клетки касается того, как отличить митохондрии-доноры от ранее существовавших митохондрий в клетках-реципиентах после переноса. Разработка методических подходов к проблеме иденти-

фикации митохондрий-доноров может позволить осуществлять количественную оценку органелл, внутриклеточную локализацию и выживание донорских органелл. На данный момент популярным методом мечения и отслеживания донорских митохондрий является использование плазмидных векторов, несущих флуоресцентные белки и нацеленных на митохондрии [16]. Вместе с тем митохондрии могут быть окрашены непосредственно внутри клеток зондами [17]. Кроме того, в высокочувствительных исследованиях по отслеживанию доставки митохондрий была использована полимеразная цепная реакция *in situ* и гибридизация *in situ* для амплификации мтДНК [18]. Детальные микроскопические исследования с помощью окрашивания митохондрий и клеток показали, что межклеточный перенос интактных митохондрий, а не только их мтДНК нормализует митохондриальную функцию клетки-реципиента [19].

Итак, каков механизм переноса митохондрий, открытый к настоящему времени? Наиболее прямыми каналами обмена между двумя соседними клетками являются GJC, образованные путем стыковки их соответствующих полуканалов (НС), которые представляют собой полую трубчатую структуру, образованную на клеточной мембране в результате олигомеризации шести субъединиц коннексина (Cx). Примечательно, что полуканалы могут состоять из одного и того же гомомерного изотипа Cx или разных гетеромерных изотипов. Две идентичные стыковки НС образуют гомотипические GJC, а два разных НС – гетеротипические GJC [20]. В некоторых случаях два типа клеток не экспрессируют одни и те же Cx, но могут образовывать гетеротипические GJC для опосредования митохондриального переноса. Было обнаружено, что клетки костного мозга могут переносить митохондрии в поврежденные с кислородно-глюкозной недостаточностью моторные нейроны через GJC в системе совместного культивирования [15]. При добавлении ингибиторов GJC митохондриальный перенос существенно нарушается, это позволяет предположить, что гетеротипические GJC также опосредуют митохондриальный перенос. Недавно было пока-

зано, что перенос митохондрий из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в гемопоэтические стволовые клетки является своевременным физиологическим событием в реакции млекопитающих на острую бактериальную инфекцию. Было обнаружено, что механизм окислительного стресса способен регулировать открытие коннексиновых каналов в P13K-опосредованной системе передачи сигналов, активация которой позволяет перенести митохондрии из клеток костного мозга в гемопоэтические стволовые клетки [21]. На основе данных о том, что Cx43-GJC участвуют в межклеточном обмене АФК, была выдвинута гипотеза о прямом митохондриальном переносе через Cx43-GJC, что может являться механизмом образования TNT и межклеточного транспорта митохондрий [22].

TNT представляют собой временные нитевидные мембраны, соединяющие клетки и состоящие из фрагментов клеточной мембраны, F-актина, миозина и тубулина. Ширина TNT составляет 50–1500 нм, и данной ширины достаточно для того, чтобы через них транспортировались белки, РНК или целые органеллы, такие как митохондрии, в соседние клетки или в клетки на расстоянии сотен микрон [23]. Эти TNT-структуры были выявлены в опухолевых, иммунных, нервных и мышечных клетках. Данный факт позволяет предположить, что TNT могут быть распространенным методом связи между клетками млекопитающих [24]. Важнейшей структурой в TNT является F-актин. С одной стороны, сшивание F-актина обеспечивает жесткость TNT, придавая устойчивость к изгибу для их роста наружу и достижения надлежащей длины выступа; с другой стороны, сшивание F-актина позволяет транспортировать митохондрии по структуре цитоскелета TNT [25–27]. Интересно, что TNT-перенос может быть однонаправленным или двунаправленным. В основном происходит однонаправленный перенос от здоровых клеток к поврежденным [28]. TNT-опосредованный перенос митохондрий активно регулируется, но этот регуляторный механизм требует дальнейшего изучения.

EVS, включая экзосомы, микровезикулы и апоптотические тельца, представляют собой

секретируемые клетками наноразмерные везикулы с двухслойной структурой, которые могут переносить различные липиды, белки, РНК, микроРНК и митохондрии [29, 30]. Более того, EVS могут стабильно существовать во внеклеточной жидкости и участвовать в клеточной коммуникации, миграции клеток, ангиогенезе и росте опухолевых клеток в качестве важных мессенджеров. EVS-опосредованный перенос митохондрий был обнаружен во многих тканях как часть важных клеточных процессов. Исследования показали, что астроциты секретируют EVS для регуляции функции нейронов, формирования и поддержания синапсов [31]. Было обнаружено, что астроциты высвобождают митохондрии, которые затем частично поглощаются поврежденными нейронами, что способствует выживанию последних и отращиванию дендритов [32]. В сердце резидентные макрофаги могут захватывать и устранять дефектные митохондрии, высвобождаемые кардиомиоцитами, для поддержки функции сердца и метаболизма [33]. EVS-опосредованный перенос митохондрий участвует в иммунной регуляции. Например, миелоидные регуляторные клетки, находящиеся в дыхательных путях, переносят экзосомы, содержащие митохондрии, в Т-клетки, а затем экзосомные митохондрии интегрируются с митохондриальной сетью Т-клеток и генерируют активные формы кислорода [21, 34]. EVS, содержащие липиды, белки, РНК и митохондрии, представляют собой одну из возможных платформ для переноса функций от одной клетки к другой. Это открытие ввело новый способ взаимодействия в многогранную коммуникационную сеть и новый механизм передачи сигналов между клетками [35]. Хотя механизмы, с помощью которых митохондриальные белки или мтДНК загружаются в EVS, до сих пор неизвестны, но митохондриальные компоненты в EVS были обнаружены. Меньшие EVS, такие как экзосомы, могут в основном переносить небольшие РНК и мтДНК. Более крупные EVS, такие как микровезикулы, могут охватывать даже целые митохондрии [36].

Другой формой межклеточной коммуникации является слияние клеток, при котором плазматические мембраны двух независимых

клеток объединяются, а ядра сохраняются. Цитозольное содержимое и органеллы распределяются между этими двумя клетками, особенно если слияние происходит постоянно. С другой стороны, частичное слияние включает прямой, но временный обмен субклеточными органеллами между клетками, такими как митохондрии и белковые комплексы [37]. Было показано, что мезенхимальные стромальные клетки (МСК) могут перепрограммировать кардиомиоциты у взрослых мышцей посредством частичного слияния клеток и переноса митохондрий [38]. Митохондриальная экструзия, или, другими словами, «выдавливание», митохондрий из клетки позволяет высвобождать митохондрии или митохондриальные компоненты из клеток при определенных условиях. Сохранение поврежденных митохондрий обуславливает накопление большого количества АФК, и при таких обстоятельствах клетки склонны вытеснять митохондрии в межклеточное пространство. Внеклеточные митохондрии или митохондриальные компоненты также могут быть экструдированы и интернализированы без носителя посредством процессов экзоцитоза и эндоцитоза [11]. Экструзия митохондрий происходит не только *in vitro*, но и *in vivo*. Несколько исследований показали высвобождение внеклеточных / инкапсулированных митохондрий во внеклеточную среду [11].

Размер митохондрий варьируется от 0,5 до 1 мкм в диаметре и от 0,5 до 10 мкм в длину, кроме того, в зависимости от ткани или органа их размер значительно меняется. Благодаря своей гибкости митохондрии могут перемещаться из клетки в клетку. В целом митохондрии имеют форму стержней или сфер, но их морфология регулируется непрерывными событиями слияния и деления с образованием митохондриальной сети [39]. Размер пор щелевого соединения составляет всего 1,5–2 нм, и через него пропускаются только вещества с молекулярной массой менее 1,5 кДа [20]. Недавнее исследование показало, что структура, состоящая из TNT и одной дистальной части на основе CX43-GJC, соединяет два перицита в отдельных капиллярных системах, названных межперицитными туннельными нанотруб-

ками (IP-TNT). Данные туннельные структуры могут регулировать нейроваскулярные связи в сетчатке. Авторы с помощью покадровой визуализации также подтвердили, что митохондрии присутствуют в IP-TNT и перемещаются внутри них. Однако митохондриальный перенос между перицитами не происходил из-за ограничений дистальных боковых GJC IP-TNT [40]. Аналогично было обнаружено, что стволовые клетки взаимодействуют в культуре опухолевых органоидов через опухолевые микротрубочки и структуры TNTs, однако межклеточный митохондриальный перенос можно наблюдать только в TNTs [41].

Интересным оказался тот факт, что поврежденные митохондрии в клетках-реципиентах также действуют как сигналы «опасности», которые запускают митохондриальный перенос [42]. Как АФК, так и цитохром С, высвобождаемые поврежденными митохондриями, могут способствовать митохондриальному переносу. Например, на ранней стадии апоптоза клеток PC12, до активации каспазы-3, было показано, что цитохром С, высвобождаемый поврежденными митохондриями, способствует образованию TNT. Более того, хотя результаты показали, что каспаза-3 не была связана с образованием TNT, обработка клеток ингибитором панкаспазы нарушала проникновение или сборку микротрубочек в TNT. Было продемонстрировано, что мезенхимальные стволовые клетки транспортируют деполяризованные митохондрии к плазматической мембране путем упаковки митохондрий в везикулы в ответ на окислительный стресс. Везикулы затем поглощаются и повторно используются макрофагами, которые усиливают биоэнергетику клеток [43]. Было показано, что митохондрии, высвобождаемые из поврежденных клеток, могут действовать как сигналы молекулярных паттернов, связанных с повреждением, и стимулировать экспрессию гемооксигеназы-1 и митохондриальный биогенез мезенхимальных стволовых клеток с усилением способности к восстановлению поврежденных клеток [44].

Дефекты митохондрий могут приводить к различным заболеваниям, как генетическим, так и приобретенным. Клетки рака исполь-

зуют межклеточный перенос митохондрий для поддержания своих метаболических потребностей, выживания и химиорезистентности [7]. Митохондрии раковых клеток играют ключевую роль во взаимодействии опухолевых клеток с микроокружением опухоли [45]. Известно, что опухоли состоят не только из злокачественных клеток, скорее они представляют собой сложную систему опухолевых и неопухолевых клеток, которые создают симбиотические отношения в микроокружении опухоли для содействия выживанию и химиорезистентности [46]. Раковые клетки способны вытеснять целые митохондрии или некоторые их составляющие, включая мтДНК, цитохром С и формилированные пептиды, в микроокружение опухоли. Они в свою очередь функционируют как молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMPs), активирующие врожденную иммунную систему [47]. Хотя DAMPs активируют защитную систему хозяина, они также способствуют патологическим провоспалительным и иммуносупрессивным реакциям, стимулирующим пролиферацию и инвазию раковых клеток. Митохондриально-зависимая межклеточная коммуникация между раковыми и нераковыми клетками посредством межклеточных контактов и секреции растворимых факторов и внеклеточных пузырьков представляет собой ключевой механизм, позволяющий раковым клеткам избегать иммунного надзора и развивать химиорезистентность [48–50]. Примечательно, что горизонтальный перенос митохондрий между злокачественными и нормальными клетками может играть центральную роль в стимулировании злокачественной прогрессии [19, 51, 52].

Горизонтальный перенос, механизмы и особенности при злокачественном процессе. Первое сообщение о горизонтальном переносе митохондрий было сделано J.L. Spees и его коллегами в 2006 г. Авторы показали, что клетки A549, лишенные мтДНК (клетки A549 ρ^0), совместно культивируемые с мезенхимальными стромальными клетками (МСК) человека или фибробластами кожи, смогли восстановить содержание мтДНК и функциональный пул митохондрий [53]. В своих исследованиях A.S. Tan et al. продемонстрировали, что клет-

ки метастатической мышшиной меланомы (B16) и рака молочной железы (4T1) ρ^0 способны восстанавливать функциональное состояние митохондрии из микроокружения опухоли, тем самым восстанавливая окислительное фосфорилирование (OXPHOS) и туморогенность до уровней родительских клеток [54]. Позже было продемонстрировано, что происходит перенос митохондрий из МСК в клетки ρ^0 для восстановления мтДНК, активируется OXPHOS и способность образовывать опухоли [51].

При типичном горизонтальном переносе митохондрий клетки-реципиенты характеризуются повышенной потребностью в OXPHOS и/или существенно нарушенной функциональностью митохондрий [52, 55], в то время как клетки-доноры обладают достаточной функциональностью митохондрий и соответствующим образом активированы [56]. До сих пор было идентифицировано лишь несколько молекулярных медиаторов, участвующих в горизонтальном переносе митохондрий. Среди них металлопротеиназа-1 (ММП-1), нестин и провоспалительные цитокины, являющиеся важнейшими медиаторами, которые стимулируют донорские клетки к переносу митохондрий. В дополнение к этим факторам PGC1 α (главный регулятор митохондриального биогенеза) участвует в переносе митохондрий от донорских мезенхимальных стволовых клеток к лейкоцитным клеткам реципиента [57]. Кроме того, активация донорских клеток связана с увеличением уровней АФК, опосредованных клетками-реципиентами, а это позволяет предположить, что АФК представляют собой один из медиаторов направленного митохондриального переноса.

В солидных опухолях высокогликолитические ассоциированные с раком фибробласты (CAFs), которые участвуют в метаболическом перепрограммировании раковых клеток, имеют тенденцию отдавать свои митохондрии близлежащим клеткам рака предстательной железы, тем самым стимулируя OXPHOS злокачественных клеток [58, 59]. Эти данные свидетельствуют о том, что перенос митохондрий из CAFs является еще одним путем, обеспечивающим метаболическую пластичность злокачественных клеток, что может способствовать прогрессированию опухоли.

До сих пор ведутся споры о значении восстановления митохондриального дыхания в опухолевых клетках ρ^0 для повышения их онкогенного потенциала. Недавнее исследование показало, что основной причиной является не необходимость в энергии или большем количестве АТФ; вместо этого митохондриальное дыхание обеспечит дигидрооротатдегидрогеназу (DHODH), важный промежуточный продукт для синтеза пиримидинов *de novo*. В соответствии с этой гипотезой удаление DHODH в опухолевых клетках с активным ОХРНOS подавляло развитие опухоли, в то время как подавление митохондриальной АТФ-синтазы приводило к минимальным эффектам, что делает DHODH потенциальной терапевтической мишенью для ОХРНOS-зависимых видов рака [60].

Химиорезистентность опухолей по-прежнему является ключевым моментом, снижающим эффективность противоопухолевого лечения. Во многих исследованиях выдвигалась гипотеза об участии нескольких потенциально ответственных механизмов, включающих внутренние и внешние процессы, находящиеся под значительным влиянием внутриопухолевой гетерогенности. В частности, существенным фактором, приводящим к внутриопухолевой гетерогенности, является присутствие в микроокружении опухоли многих незлокачественных клеток, рекрутируемых в опухолевый участок, таких как CAFs, МСК и иммунные клетки [38]. Межклеточные коммуникации и взаимодействия между злокачественными и незлокачественными клетками играют ключевую роль в гетерогенности опухоли и химиорезистентности. Например, МСК, выделенные из образцов костного мозга пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), превращались в активированный опухолеассоциированный фенотип фибробластов при лечении химиотерапевтическими препаратами цитарабином и даунорубицином и предотвращали индуцированный терапией апоптоз всех клеток путем переноса функциональных митохондрий через TNTs [61]. Изучение механизмов митохондриального переноса стало предтечей митохондриальной терапии в эксперименте [62–65].

Внеклеточные митохондрии – сигнальные органеллы. Митохондрии присутствуют во внеклеточном пространстве в свободной форме (freeMitos) или, будучи заключенными в мембрану, внутри тромбоцитов, или везикул, или как бесклеточная циркулирующая мтДНК (ccf-mtDNA), с различной функциональностью, начиная от эффекта восстановления и заканчивая сигналом опасности при взаимодействии с другими клетками [7]. Взаимодействия этих внеклеточных митохондрий с другими клетками открывают новую область исследований, в которой митохондрии выходят за рамки их роли в качестве «электростанций» клеток, становясь, по сути, сигнальными органеллами [66]. Изучение роли внеклеточных митохондрий и их различных форм может способствовать разработке новых терапевтических подходов, а также выявлению новых биомаркеров заболеваний.

Существуют исследования, указывающие на наличие в крови циркулирующих внеклеточных митохондрий, высвобождаемых из многочисленных типов клеток в условиях стресса, травмы или заболевания [66]. Недавно было продемонстрировано высвобождение бесклеточных митохондрий в непатологических условиях и их обнаружение в виде циркулирующих митохондрий в крови мыши и человека [67]. Авторы использовали проточную цитометрию для обнаружения циркулирующих митохондрий в обедненной тромбоцитами плазме у здоровых людей и мышей. Было показано, что циркулирующие внеклеточные митохондрии обладают высоким трансмембранным потенциалом и способны проникать в ρ^0 -клетки. Протеомное исследование выявило специфичные для митохондрий EV-ассоциированные белки. Также в недавней публикации было показано наличие внеклеточных митохондрий с нормальным потреблением O_2 в крови у здоровых людей [68].

A. Stier в своем исследовании представил оценку от 200 000 до 3 700 000 респираторно-компетентных митохондрий на 1 мл экстрагированной плазмы и предположил, что циркулирующие внеклеточные респираторно-компетентные митохондрии могут представлять новый класс сигнальных органелл, участвующих

щих в регуляторной деятельности и межклеточной коммуникации. Хотя доказательства присутствия внеклеточных митохондрий в крови человека убедительны, вывод о том, что эти митохондрии являются энергетически активными или функциональными для дыхания, недавно подвергся сомнению [69]. Была оценена функциональность внеклеточных митохондрий в крови человека с использованием респирометрии высокого разрешения и митохондрий, выделенных из тромбоцитов из тех же образцов крови, что и положительный контроль. Хотя внеклеточные митохондрии присутствовали в плазме крови человека, не было никаких доказательств того, что их система митохондриального электронного транспорта (ETS) была функциональной. Оценка функциональности электронного транспорта митохондрий производилась по таким параметрам, как интенсивность процессов дыхания, и, как было обнаружено, существенно не отличалась от 0, а также было определено отсутствие значимого ответа на отсутствие чувствительности к разобщителям или ингибиторам OXPHOS. Однако в опытах *in vitro* была установлена активность комплекса IV, которая даже немного превышала уровни, обнаруженные в митохондриях, извлеченных из тромбоцитов, это позволяет предположить, что внеклеточные митохондрии в крови человека, вероятно, сохраняют только нефункциональную часть электронно-транспортной цепи. Хотя есть сомнения в том, что они функционально способны к OXPHOS, циркулирующие митохондрии могут играть важную физиологическую роль, которую предстоит еще объяснить.

Функциональная характеристика циркулирующих митохондрий важна для определения исходного уровня у здоровых людей, что позволит проводить сравнение при патологических состояниях. Определение происхожде-

ния и функций внеклеточных митохондрий будет иметь решающее значение для понимания их воздействия на здоровый организм и в случае возникновения болезней.

Заключение. Межклеточный перенос митохондрий представляет собой новый, все еще только частично понятный механизм, нацеливание на который может открыть новые возможности в терапии рака. Доказательства того, что перенос митохондрий может происходить аналогичным образом в солидных и гематологических опухолевых клетках, еще больше повышают важность этого процесса. Кроме того, изучение участия митохондриального переноса в прогрессировании рака и развитии химиорезистентности может объяснить пока неясные механизмы действия некоторых противоопухолевых препаратов. Как подчеркивается в этом обзоре, перенос митохондрий от клетки к клетке представляет собой широко распространенное явление, происходящее в физиологических и патофизиологических условиях, однако молекулярные механизмы, опосредующие межклеточный перенос митохондрий, и сигнализация, регулирующая этот процесс, остаются еще недостаточно изученными. Исследование спонтанного митохондриального переноса обеспечивает теоретическую основу для будущего лечения заболеваний с помощью митохондриальной трансплантации. Хотя механизмы переноса митохондрий в настоящее время недостаточно изучены, эти процессы обладают большим терапевтическим потенциалом.

Необходимы дальнейшие исследования для выявления триггерных факторов, управляющих переносом митохондрий, механизмов формирования сети межклеточных мостиков и соединений в различных моделях переноса и их потенциального использования в качестве мишеней в различных клинических условиях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Написание текста, анализ и интерпретация данных: Франциянц Е.М.

Научное редактирование: Кит О.И., Шихлярова А.И.

Техническое редактирование, оформление библиографии: Нескубина И.В.

Литература

1. *Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Черярина Н.Д., Сурикова Е.И., Шихлярова А.И., Бандовкина В.А., Немайкалова Л.А., Каплиева И.В., Трештаки Л.К., Качесова П.С., Котиева И.М., Морозова М.И., Погорелова Ю.А.* Функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов при злокачественном процессе на фоне коморбидной патологии в эксперименте. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2 (3): 13–22.
2. *Кит О.И., Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Сурикова Е.И., Каплиева И.В., Бандовкина В.А.* Влияние варианта развития меланомы B16/F10 на содержание кальция в митохондриях различных органов самок мышей. Исследования и практика в медицине. 2021; 8 (1): 20–29.
3. *Heineman B.D., Liu X., Wu G.Y.* Targeted Mitochondrial Delivery to Hepatocytes: A Review. Journal of clinical and translational hepatology. 2022; 10 (2): 321–328.
4. *Porat-Shliom N., Harding O.J., Malec L., Narayan K., Weigert R.* Mitochondrial Populations Exhibit Differential Dynamic Responses to Increased Energy Demand during Exocytosis In Vivo. Science. 2019; 11: 440–449.
5. *Roy S., Kim D., Sankaramoorthy A.* Mitochondrial structural changes in the pathogenesis of diabetic retinopathy. J. Clin. Med. 2019; 8 (9): 1363.
6. *Su B.K., Lee S.A., Pak K., Su Wu, Kim S.J., Woo Wu.* Disbindin, associated with schizophrenia, modulates mitochondrial axonal movement in collaboration with p150 glued. Molbrain. 2021; 14 (1): 14.
7. *Valenti D., Vacca R.A., Moro L., Atlante A.* Mitochondria Can Cross Cell Boundaries: An Overview of the Biological Relevance, Pathophysiological Implications and Therapeutic Perspectives of Intercellular Mitochondrial Transfer. International journal of molecular sciences. 2021; 22 (15): 8312.
8. *Singh B., Modica-Napolitano J.S., Singh K.K.* Defining the momiome: Promiscuous information transfer by mobile mitochondria and the mitochondrial genome. Semin. Cancer Biol. 2017; 47: 1–17.
9. *Shanmughapriya S., Langford D., Natarajaseenivasan K.* Inter and Intracellular mitochondrial trafficking in health and disease. Ageing Res. Rev. 2020; 62: 101128.
10. *Liu Z., Sun Y., Qi Z., Cao L., Ding S.* Mitochondrial transfer/transplantation: an emerging therapeutic approach for multiple diseases. Cell & bioscience. 2022; 12 (1): 66.
11. *Liu D., Gao Y., Liu J., Huang Y., Yin J., Feng Y.* Intercellular mitochondrial transfer as a means of tissue revitalization. Signal Transduct. Target. Ther. 2021; 6: 1–18.
12. *Zampieri L.X., Silva-Almeida C., Rondeau J.D., Sonveaux P.* Mitochondrial Transfer in Cancer: A Comprehensive Review. Int J Mol Sci. 2021; 22 (6): 3245.
13. *Torralba D., Baixauli F., Sánchez-Madrid F.* Mitochondria know no boundaries: Mechanisms and functions of intercellular mitochondrial transfer. Front Cell Dev Biol. 2016; 4: 107.
14. *Paliwal S., Chaudhuri R., Agrawal A., Mohanty S.* Regenerative abilities of mesenchymal stem cells through mitochondrial transfer. J Biomed Sci. 2018; 25 (1): 31.
15. *Li H., Wang C., He T., Zhao T., Chen Y.Y., Shen Y.L.* Mitochondrial transfer from bone marrow mesenchymal stem cells to motor neurons in spinal cord injury rats via gap junction. Theranostics. 2019; 9 (7): 2017–2035.
16. *Gollihue J.L., Patel S.P., Mashburn C., Eldahan K.C., Sullivan P.G., Rabchevsky A.G.* Optimization of mitochondrial isolation techniques for intraspinal transplantation procedures. J. Neurosci. Methods. 2017; 287: 1–12.
17. *Chang J.C., Hoel F., Liu K.H., Wei Y.H., Cheng F.C., Kuo S.J.* Peptide-mediated delivery of donor mitochondria improves mitochondrial function and cell viability in human cybrid cells with the MELAS A3243G mutation. Sci Rep. 2017; 7 (1): 10710.
18. *Liu X., Khouri-Farah N., Wu C.H., Wu G.Y.* Targeted delivery of mitochondria to the liver in rats. J. Gastroenterol. Hepatol. 2020; 35 (12): 2241–2247.
19. *Dong L.-F., Kovarova J., Bajzikova M., Bezawork-Geleta A., Svec D., Endaya B.* Horizontal transfer of whole mitochondria restores tumorigenic potential in mitochondrial DNA-deficient cancer cells. eLife. 2017; 6: e22187.
20. *Delvaeye T., Vandenabeele P., Bultynck G., Leybaert L., Krysko D.V.* Therapeutic Targeting of Connexin Channels: New Views and Challenges. Trends Mol Med. 2018; 24 (12): 1036–1053.
21. *Morrison T.J., Jackson M.V., Cunningham E.K., Kissenpfennig A., McAuley D., O’Kane C.* Mesenchymal Stromal Cells Modulate Macrophages in Clinically Relevant Lung Injury Models by Extracellular Vesicle

- Mitochondrial Transfer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196: 1275–1286. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0170OC>.
22. Qin Y., Jiang X., Yang Q., Zhao J., Zhou Q., Zhou Y. The Functions, Methods, and Mobility of Mitochondrial Transfer Between Cells. *Front. Oncol.* 2021; 11: 672781.
 23. Austefjord M.W., Gerdes H.H., Wang X. Tunneling nanotubes: diversity in morphology and structure. *Commun Integr Biol.* 2014; 7 (1): e27934.
 24. Vignais M.L., Caicedo A., Brondello J.M. Cell connections by tunneling nanotubes: effects of mitochondrial trafficking on target cell metabolism, homeostasis, and response to therapy. *Stem Cells Int.* 2017; 2017: 6917941.
 25. Ljubojevic N., Henderson J.M., Zurzolo C. The ways of actin: why tunneling nanotubes are unique cell protrusions. *Trends Cell Biol.* 2021; 31 (2): 130–142.
 26. Yang F., Zhang Y., Liu S., Xiao J., He Y., Shao Z. Nanotube-mediated mitochondrial tunneling rescues nucleus pulposus cells from mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Oxidative cellular longevity.* 2022; 2022: 3613319.
 27. Yang C., Endoh M., Tan D.Q., Nakamura-Ishizu A., Takihara Y., Matsumura T., Suda T. Mitochondria transfer from early stages of erythroblasts to their macrophage niche via tunnelling nanotubes. *Br. J. Haematol.* 2021; 193 (6): 1260–1274.
 28. Wang X., Gerdes H.H. Transfer of mitochondria via tunneling nanotubes rescues apoptotic PC12 cells. *Cell Death Differ.* 2015; 22 (7): 1181–1191.
 29. Abraham A., Krasnodembskaya A. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Stem Cells Transl. Med.* 2020; 9 (1): 28–38.
 30. Meng W., He C., Hao Y., Wang L., Li L., Zhu G. Prospects and challenges of extracellular vesicle-based drug delivery system: considering cell source. *Drug Deliv.* 2020; 27 (1): 585–598.
 31. Varcianna A., Myszczyńska M.A., Castelli L.M., O'Neill B., Kim Y., Talbot J. Micro-RNAs secreted through astrocyte-derived extracellular vesicles cause neuronal network degeneration in C9orf72 ALS. *EBioMedicine.* 2019; 40: 626–635.
 32. Hayakawa K., Esposito E., Wang X., Terasaki Y., Liu Y., Xing C. Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke. *Nature.* 2016; 535 (7613): 551–555.
 33. Nicolás-Ávila J.A., Lechuga-Vieco A.V., Esteban-Martínez L., Sánchez-Díaz M., Díaz-García E., Santiago D.J. A network of macrophages supports mitochondrial homeostasis in the heart. *Cell.* 2020; 183 (1): 94–109.
 34. Hough K.P., Trevor J.L., Strenkowski J.G., Wang Y., Chacko B.K., Tousif S. Exosomal transfer of mitochondria from airway myeloid-derived regulatory cells to T cells. *Redox Biol.* 2018; 18: 54–64.
 35. Simeone P., Bologna G., Lanuti P., Pierdomenico L., Guagnano M.T., Pieragostino D. Extracellular vesicles as signaling mediators and disease biomarkers across biological barriers. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 2514.
 36. Sansone P., Savini C., Kurelac I., Chang Q., Amato L.B., Strillacci A. Packaging and transfer of mitochondrial DNA via exosomes regulate escape from dormancy in hormonal therapy-resistant breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017; 114: E9066–E9075.
 37. Murray L.M.A., Krasnodembskaya A.D. Concise review: intercellular communication via organelle transfer in the biology and therapeutic applications of stem cells. *Stem Cells.* 2019; 37 (1): 14–25.
 38. Mohammadipour A., Dumbali S.P., Wenzel P.L. Mitochondrial transfer and regulators of mesenchymal stromal cell function and therapeutic efficacy. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8: 603292.
 39. Senos Demarco R., Jones D.L. Mitochondrial fission regulates germ cell differentiation by suppressing ROS-mediated activation of epidermal growth factor signaling in the *Drosophila* larval testis. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 19695.
 40. Alarcon-Martinez L., Villafranca-Baughman D., Quintero H., Kacerovsky J.B., Dotigny F., Murai K.K. Interpericyte tunnelling nanotubes regulate neurovascular coupling. *Nature.* 2020; 585 (7823): 91–95.
 41. Pinto G., Saenz-de-Santa-Maria I., Chastagner P., Perthame E., Delmas C., Toulas C. Patient-derived glioblastoma stem cells transfer mitochondria through tunneling nanotubes in tumor organoids. *Biochem J.* 2021; 478 (1): 21–39.
 42. Maeda A., Fadeel B. Mitochondria released by cells undergoing TNF-alpha-induced necroptosis act as danger signals. *Cell Death Dis.* 2014; 5: e1312.
 43. Phinney D.G., Di Giuseppe M., Njah J., Sala E., Shiva S., St Croix C.M. Mesenchymal stem cells use extracellular vesicles to outsource mitophagy and shuttle microRNAs. *Nat Commun.* 2015; 6: 8472.

44. *Mahrouf-Yorgov M., Augeul L., Da Silva C.C., Jourdan M., Rigolet M., Manin S.* Mesenchymal stem cells sense mitochondria released from damaged cells as danger signals to activate their rescue properties. *Cell Death Differ.* 2017; 24 (7): 1224–1238.
45. *Sahinbegovic H., Jelinek T., Hrdinka M., Bago J.R., Turi M., Sevcikova T.* Intercellular Mitochondrial Transfer in the Tumor Microenvironment. *Cancers.* 2020; 12: 1787.
46. *Nakahira K., Hisata S., Choi A.M.* The Roles of Mitochondrial Damage-Associated Molecular Patterns in Diseases. *Antioxid. Redox Signal.* 2015; 23: 1329–1350.
47. *Roh J.S., Sohn D.H.* Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw.* 2018; 18: e27.
48. *Lu J., Zheng X., Li F., Yu Y., Chen Z., Liu Z.* Tunneling nanotubes promote intercellular mitochondria transfer followed by increased invasiveness in bladder cancer cells. *Oncotarget.* 2017; 8: 15539–15552.
49. *Herst P.M., Dawson R.H., Berridge M.V.* Intercellular Communication in Tumor Biology: A Role for Mitochondrial Transfer. *Front. Oncol.* 2018; 8: 344.
50. *Jurj A., Zanoaga O., Braicu C., Lazar V., Tomuleasa C., Irimie A., Berindan-Neagoie I.* A Comprehensive Picture of Extracellular Vesicles and Their Contents. Molecular Transfer to Cancer Cells. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (2): 298.
51. *Burt R., Dey A., Aref S., Aguiar M., Akarca A., Bailey K.* Activated stromal cells transfer mitochondria to rescue acute lymphoblastic leukemia cells from oxidative stress. *Blood.* 2019; 134: 1415–1429.
52. *Marlein C.R., Piddock R.E., Mistry J.J., Zaitseva L., Hellmich C., Horton R.H.* CD38-Driven Mitochondrial Trafficking Promotes Bioenergetic Plasticity in Multiple Myeloma. *Cancer Res.* 2019; 79: 2285–2297.
53. *Spees J.L., Olson S.D., Whitney M.J., Prockop D.J.* Mitochondrial transfer between cells can rescue aerobic respiration. *Proc. Natl. Acad. SciUSA.* 2006; 103: 1283–1288.
54. *Tan A.S., Baty J., Dong L., Bezawork-Geleta A., Endaya B., Goodwin J.* Mitochondrial genome acquisition restores respiratory function and tumorigenic potential of cancer cells without mitochondrial DNA. *Cell Metab.* 2015; 21: 81–94.
55. *Michael V. Berridge, Lanfeng Dong, Jiri Neuzil.* Mitochondrial DNA in Tumor Initiation, Progression, and Metastasis: Role of Horizontal mtDNA Transfer. *Cancer Res.* 2015; 75 (16): 3203–3208.
56. *Marlein C., Zaitseva L., Piddock R., Shafat M., Collins A., Bowles K., Rushworth S.* PGC1 α driven mitochondrial biogenesis within the bone marrow stromal cells of the acute myeloid leukemia micro-environment is a pre-requisite for mitochondrial transfer to leukemic blasts. *Leukemia.* 2017; 32: 2073–2077.
57. *Marlein C.R., Zaitseva L., Piddock R.E., Robinson S.D., Edwards D.R., Shafat M.S.* NADPH oxidase-2 derived superoxide drives mitochondrial transfer from bone marrow stromal cells to leukemic blasts. *Blood.* 2017; 130: 1649–1660.
58. *Bajzikova M., Kovarova J., Coelho A.R., Boukalova S., Oh S., Rohlenova K.* Reactivation of dihydroorotate dehydrogenase-driven pyrimidine biosynthesis restores tumor growth of respiration-deficient cancer cells. *Cell Metab.* 2019; 29: 399–416.
59. *Ippolito L., Morandi A., Taddei M.L., Parri M., Comito G., Iscaro A.* Cancer-associated fibroblasts promote prostate cancer malignancy via metabolic rewiring and mitochondrial transfer. *Oncogene.* 2019; 38: 5339–5355.
60. *Hekmatshoar Y., Nakhle J., Galloni M., Vignais M.L.* The role of metabolism and tunneling nanotube-mediated intercellular mitochondria exchange in cancer drug resistance. *Biochem. J.* 2018; 475: 2305–2328.
61. *Court A.C., Le-Gatt A., Luz-Crawford P., Parra E., Aliaga-Tobar V., Bátiz L.F., Contreras R.A., Ortúzar M.I., Kurte M., Elizondo-Vega R.* Mitochondrial transfer from MSCs to T cells induces Treg differentiation and restricts inflammatory response. *EMBO Rep.* 2020; 21: e48052.
62. *Kit O.I., Shikhlyarova A.I., Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Kaplieva I.V., Zhukova G.V., Trepitaki L.K., Pogorelova Y.A., Bandovkina V.A., Surikova E.I., Popov I.A., Voronina T.N., Bykadorova O.V., Serdyukova E.V.* Mitochondrial therapy: direct visual assessment of the possibility of preventing myocardial infarction under chronic neurogenic pain and b16 melanoma growth in the experiment. *Cardiometry.* 2022; 22: 38–49.
63. *Kit O.I., Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Neskubina I.V., Kaplieva I.V., Cheryarina N.D., Vereskunova A.A., Trepitaki L.K., Pogorelova Y.A., Bandovkina V.A., Surikova E.I., Kachesova P.S., Sheiko E.A., Kotieva I.M., Gusareva M.A., Luganskaya R.G., Bosenko E.S.* Biological effects of mitochondrial therapy: preventing development of myocardial infarction and blocking metastatic aggression of B16/F10 melanoma. *Cardiometry.* 2022; 22: 50–55.

64. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Shikhlyarova A.I., Kaplieva I.V. Mitochondrial therapy: a vision of the outlooks for treatment of main twenty-first-century diseases. *Cardiometry*. 2022; 22: 18–27.
65. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Neskubina I.V., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Pogorelova Y.A., Cheryarina N.D., Vereskunova A.A., Bandovkina V.A., Surikova E.I., Maksimova N.A., Kotieva I.M., Gusareva M.A., Pozdnyakova V.V. Mitochondrial therapy of melanoma B16/F10, pathophysiological parameters of tumor regression. *Cardiometry*. 2022; 22: 56–61.
66. Miliotis S., Nicolalde B., Ortega M., Yopez J., Caicedo A. Forms of extracellular mitochondria and their impact in health. *Mitochondrion*. 2019; 48: 16–30.
67. Stephens O.R., Grant D., Frimel M., Wanner N., Yin M., Willard B., Erzurum S.C., Asosingh K. Characterization and origins of cell-free mitochondria in healthy murine and human blood. *Mitochondrion*. 2020; 54: 102–112.
68. Dache Z.A.A., Otandault A., Tanos R., Pastor B., Meddeb R., Sanchez C., Arena G., Lasorsa L., Bennett A., Grange T. Blood contains circulating cell-free respiratory competent mitochondria. *FASEB J*. 2020; 34: 3616–3630.
69. Stier A. Human blood contains circulating cell-free mitochondria, but are they really functional? *Am. J. Physiol. Metab*. 2021; 320: e859–863.

Поступила в редакцию 03.04.2023; принята 28.06.2023.

Авторский коллектив

Кит Олег Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.

Франциянц Елена Михайловна – доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Шихлярова Алла Ивановна – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: shikhliarova.a@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>.

Нескубина Ирина Валерьевна – кандидат биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: neskubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

Образец цитирования

Кит О.И., Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Нескубина И.В. Механизмы естественного переноса митохондрий в норме и при онкопатологии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2023; 3: 14–29. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-14-29.

MECHANISMS OF NATURAL MITOCHONDRIAL TRANSFER IN HEALTH AND IN CANCER

O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, A.I. Shikhlyarova, I.V. Neskubina

National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,
Rostov-on-Don, Russia

This review discusses issues related to mitochondrial dynamics. It also highlights mechanisms allowing these organelles to transcend cell boundaries and transfer between mammalian cells. Mitochondria play a key role in energy generation and cellular physiological processes. These organelles are highly dynamic; they constantly change their morphology, cellular location, and distribution in response to cellular stress.

In recent years, the phenomenon of mitochondrial transfer has attracted significant attention and interest from biologists and medical investigators. Intercellular mitochondrial transfer occurs in a different way, including tunneling nanotubes (TNTs), extracellular vesicles (EVS), and gap junction channels (GJCs). According to research on intercellular mitochondrial transfer in physiological and pathological environments, mitochondrial transfer has great potential for maintaining body homeostasis and regulating pathological processes. Recent evidence also suggests, that cell-free mitochondria release into blood under normal and pathological conditions (stress, trauma). They were found as circulating extracellular mitochondria in blood samples from mice and humans. Multiple research groups have developed artificial mitochondrial transfer/transplantation (AMT/T) methods that transfer healthy mitochondria into damaged cells and recover cellular function. This paper reviews intercellular spontaneous mitochondrial transfer modes, mechanisms, and the latest methods of AMT/T. Furthermore, potential application value and mechanism of AMT/T in disease treatment (including malignant neoplasms) are also discussed.

Key words: mitochondria, malignant neoplasms, natural mitochondrial transfer, pathological mitochondrial transfer.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Text writing, data analysis and interpretation: Frantsiyants E.M.

Scientific editing: Kit O.I., Shikhlyarova A.I.

Technical editing, reference design: Neskubina I.V.

References

1. Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Cheryarina N.D., Surikova E.I., Shikhlyarova A.I., Bandovkina V.A., Nemashkalova L.A., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Kachesova P.S., Kotieva I.M., Morozova M.I., Pogorelova Yu.A. Funktsional'noe sostoyanie mitokhondriy kardiomiotsitov pri zlokachestvennom protsesse na fone komorbidnoy patologii v eksperimente [Functional state of cardiomyocyte mitochondria in malignant process in comorbid pathology in experiment]. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2021; 2 (3): 13–22 (in Russian).
2. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Surikova E.I., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A. Vliyanie varianta razvitiya melanomy V16/F10 na sodержanie kal'tsiya v mitokhondriyakh razlichnykh organov samok myshey [Influence of B16/F10 melanoma growth variant on calcium levels in mitochondria in various organs of female mice]. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2021; 8 (1): 20–29 (in Russian).
3. Heineman B.D., Liu X., Wu G.Y. Targeted Mitochondrial Delivery to Hepatocytes: A Review. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2022; 10 (2): 321–328.
4. Porat-Shliom N., Harding O.J., Malec L., Narayan K., Weigert R. Mitochondrial Populations Exhibit Differential Dynamic Responses to Increased Energy Demand during Exocytosis In Vivo. *Science*. 2019; 11: 440–449.
5. Roy S., Kim D., Sankaramoorthy A. Mitochondrial structural changes in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *J. Clin. Med*. 2019; 8 (9): 1363.
6. Su B.K., Lee S.A., Pak K., Su Wu, Kim S.J., Woo Wu. Disbindin, associated with schizophrenia, modulates mitochondrial axonal movement in collaboration with p150 glued. *Molbrain*. 2021; 14 (1): 14.
7. Valenti D., Vacca R.A., Moro L., Atlante A. Mitochondria Can Cross Cell Boundaries: An Overview of the Biological Relevance, Pathophysiological Implications and Therapeutic Perspectives of Intercellular Mitochondrial Transfer. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22 (15): 8312.
8. Singh B., Modica-Napolitano J.S., Singh K.K. Defining the momiome: Promiscuous information transfer by mobile mitochondria and the mitochondrial genome. *Semin. Cancer Biol*. 2017; 47: 1–17.
9. Shanmughapriya S., Langford D., Natarajaseenivasan K. Inter and Intracellular mitochondrial trafficking in health and disease. *Ageing Res. Rev*. 2020; 62: 101128.
10. Liu Z., Sun Y., Qi Z., Cao L., Ding S. Mitochondrial transfer/transplantation: an emerging therapeutic approach for multiple diseases. *Cell & bioscience*. 2022; 12 (1): 66.
11. Liu D., Gao Y., Liu J., Huang Y., Yin J., Feng Y. Intercellular mitochondrial transfer as a means of tissue revitalization. *Signal Transduct. Target. Ther*. 2021; 6: 1–18.

12. Zampieri L.X., Silva-Almeida C., Rondeau J.D., Sonveaux P. Mitochondrial Transfer in Cancer: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (6): 3245.
13. Torralba D., Baixauli F., Sánchez-Madrid F. Mitochondria know no boundaries: Mechanisms and functions of intercellular mitochondrial transfer. *Front Cell Dev Biol.* 2016; 4: 107.
14. Paliwal S., Chaudhuri R., Agrawal A., Mohanty S. Regenerative abilities of mesenchymal stem cells through mitochondrial transfer. *J Biomed Sci.* 2018; 25 (1): 31.
15. Li H., Wang C., He T., Zhao T., Chen Y.Y., Shen Y.L. Mitochondrial transfer from bone marrow mesenchymal stem cells to motor neurons in spinal cord injury rats via gap junction. *Theranostics.* 2019; 9 (7): 2017–2035.
16. Gollihue J.L., Patel S.P., Mashburn C., Eldahan K.C., Sullivan P.G., Rabchevsky A.G. Optimization of mitochondrial isolation techniques for intraspinal transplantation procedures. *J. Neurosci. Methods.* 2017; 287: 1–12.
17. Chang J.C., Hoel F., Liu K.H., Wei Y.H., Cheng F.C., Kuo S.J. Peptide-mediated delivery of donor mitochondria improves mitochondrial function and cell viability in human cybrid cells with the MELAS A3243G mutation. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 10710.
18. Liu X., Khouri-Farah N., Wu C.H., Wu G.Y. Targeted delivery of mitochondria to the liver in rats. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 35 (12): 2241–2247.
19. Dong L.-F., Kovarova J., Bajzikova M., Bezawork-Geleta A., Svec D., Endaya B. Horizontal transfer of whole mitochondria restores tumorigenic potential in mitochondrial DNA-deficient cancer cells. *eLife.* 2017; 6: e22187.
20. Delvaeye T., Vandenabeele P., Bultynck G., Leybaert L., Krysko D.V. Therapeutic Targeting of Connexin Channels: New Views and Challenges. *Trends Mol Med.* 2018; 24 (12): 1036–1053.
21. Morrison T.J., Jackson M.V., Cunningham E.K., Kissenpfennig A., McAuley D., O’Kane C. Mesenchymal Stromal Cells Modulate Macrophages in Clinically Relevant Lung Injury Models by Extracellular Vesicle Mitochondrial Transfer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196: 1275–1286. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0170OC>.
22. Qin Y., Jiang X., Yang Q., Zhao J., Zhou Q., Zhou Y. The Functions, Methods, and Mobility of Mitochondrial Transfer Between Cells. *Front. Oncol.* 2021; 11: 672781.
23. Austefjord M.W., Gerdes H.H., Wang X. Tunneling nanotubes: diversity in morphology and structure. *Commun Integr Biol.* 2014; 7 (1): e27934.
24. Vignais M.L., Caicedo A., Brondello J.M. Cell connections by tunneling nanotubes: effects of mitochondrial trafficking on target cell metabolism, homeostasis, and response to therapy. *Stem Cells Int.* 2017; 2017: 6917941.
25. Ljubojevic N., Henderson J.M., Zurzolo C. The ways of actin: why tunneling nanotubes are unique cell protrusions. *Trends Cell Biol.* 2021; 31 (2): 130–142.
26. Yang F., Zhang Y., Liu S., Xiao J., He Y., Shao Z. Nanotube-mediated mitochondrial tunneling rescues nucleus pulposus cells from mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Oxidative cellular longevity.* 2022; 2022: 3613319.
27. Yang C., Endoh M., Tan D.Q., Nakamura-Ishizu A., Takihara Y., Matsumura T., Suda T. Mitochondria transfer from early stages of erythroblasts to their macrophage niche via tunnelling nanotubes. *Br. J. Haematol.* 2021; 193 (6): 1260–1274.
28. Wang X., Gerdes H.H. Transfer of mitochondria via tunneling nanotubes rescues apoptotic PC12 cells. *Cell Death Differ.* 2015; 22 (7): 1181–1191.
29. Abraham A., Krasnodembskaya A. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Stem Cells Transl. Med.* 2020; 9 (1): 28–38.
30. Meng W., He C., Hao Y., Wang L., Li L., Zhu G. Prospects and challenges of extracellular vesicle-based drug delivery system: considering cell source. *Drug Deliv.* 2020; 27 (1): 585–598.
31. Varcianna A., Myszczyńska M.A., Castelli L.M., O’Neill B., Kim Y., Talbot J. Micro-RNAs secreted through astrocyte-derived extracellular vesicles cause neuronal network degeneration in C9orf72 ALS. *EBioMedicine.* 2019; 40: 626–635.
32. Hayakawa K., Esposito E., Wang X., Terasaki Y., Liu Y., Xing C. Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke. *Nature.* 2016; 535 (7613): 551–555.

33. Nicolás-Ávila J.A., Lechuga-Vieco A.V., Esteban-Martínez L., Sánchez-Díaz M., Díaz-García E., Santiago D.J. A network of macrophages supports mitochondrial homeostasis in the heart. *Cell*. 2020; 183 (1): 94–109.
34. Hough K.P., Trevor J.L., Strenkowski J.G., Wang Y., Chacko B.K., Tousif S. Exosomal transfer of mitochondria from airway myeloid-derived regulatory cells to T cells. *Redox Biol*. 2018; 18: 54–64.
35. Simeone P., Bologna G., Lanuti P., Pierdomenico L., Guagnano M.T., Pieragostino D. Extracellular vesicles as signaling mediators and disease biomarkers across biological barriers. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21: 2514.
36. Sansone P., Savini C., Kurelac I., Chang Q., Amato L.B., Strillacci A. Packaging and transfer of mitochondrial DNA via exosomes regulate escape from dormancy in hormonal therapy-resistant breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017; 114: E9066–E9075.
37. Murray L.M.A., Krasnodembskaya A.D. Concise review: intercellular communication via organelle transfer in the biology and therapeutic applications of stem cells. *Stem Cells*. 2019; 37 (1): 14–25.
38. Mohammadalipour A., Dumbali S.P., Wenzel P.L. Mitochondrial transfer and regulators of mesenchymal stromal cell function and therapeutic efficacy. *Front Cell Dev Biol*. 2020; 8: 603292.
39. Senos Demarco R., Jones D.L. Mitochondrial fission regulates germ cell differentiation by suppressing ROS-mediated activation of epidermal growth factor signaling in the *Drosophila* larval testis. *Sci. Rep*. 2019; 9 (1): 19695.
40. Alarcon-Martinez L., Villafranca-Baughman D., Quintero H., Kacerovsky J.B., Dotigny F., Murai K.K. Interpericyte tunnelling nanotubes regulate neurovascular coupling. *Nature*. 2020; 585 (7823): 91–95.
41. Pinto G., Saenz-de-Santa-Maria I., Chastagner P., Perthame E., Delmas C., Toulas C. Patient-derived glioblastoma stem cells transfer mitochondria through tunneling nanotubes in tumor organoids. *Biochem J*. 2021; 478 (1): 21–39.
42. Maeda A., Fadeel B. Mitochondria released by cells undergoing TNF-alpha-induced necroptosis act as danger signals. *Cell Death Dis*. 2014; 5: e1312.
43. Phinney D.G., Di Giuseppe M., Njah J., Sala E., Shiva S., St Croix C.M. Mesenchymal stem cells use extracellular vesicles to outsource mitophagy and shuttle microRNAs. *Nat Commun*. 2015; 6: 8472.
44. Mahrouf-Yorgov M., Augeul L., Da Silva C.C., Jourdan M., Rigolet M., Manin S. Mesenchymal stem cells sense mitochondria released from damaged cells as danger signals to activate their rescue properties. *Cell Death Differ*. 2017; 24 (7): 1224–1238.
45. Sahinbegovic H., Jelinek T., Hrdinka M., Bago J.R., Turi M., Sevcikova T. Intercellular Mitochondrial Transfer in the Tumor Microenvironment. *Cancers*. 2020; 12: 1787.
46. Nakahira K., Hisata S., Choi A.M. The Roles of Mitochondrial Damage-Associated Molecular Patterns in Diseases. *Antioxid. Redox Signal*. 2015; 23: 1329–1350.
47. Roh J.S., Sohn D.H. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw*. 2018; 18: e27.
48. Lu J., Zheng X., Li F., Yu Y., Chen Z., Liu Z. Tunneling nanotubes promote intercellular mitochondria transfer followed by increased invasiveness in bladder cancer cells. *Oncotarget*. 2017; 8: 15539–15552.
49. Herst P.M., Dawson R.H., Berridge M.V. Intercellular Communication in Tumor Biology: A Role for Mitochondrial Transfer. *Front. Oncol*. 2018; 8: 344.
50. Jurj A., Zanoaga O., Braicu C., Lazar V., Tomuleasa C., Irimie A., Berindan-Neagoe I. A Comprehensive Picture of Extracellular Vesicles and Their Contents. Molecular Transfer to Cancer Cells. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (2): 298.
51. Burt R., Dey A., Aref S., Aguiar M., Akarca A., Bailey K. Activated stromal cells transfer mitochondria to rescue acute lymphoblastic leukemia cells from oxidative stress. *Blood*. 2019; 134: 1415–1429.
52. Marlein C.R., Piddock R.E., Mistry J.J., Zaitseva L., Hellmich C., Horton R.H. CD38-Driven Mitochondrial Trafficking Promotes Bioenergetic Plasticity in Multiple Myeloma. *Cancer Res*. 2019; 79: 2285–2297.
53. Spees J.L., Olson S.D., Whitney M.J., Prockop D.J. Mitochondrial transfer between cells can rescue aerobic respiration. *Proc. Natl. Acad. SciUSA*. 2006; 103: 1283–1288.
54. Tan A.S., Baty J., Dong L., Bezawork-Geleta A., Endaya B., Goodwin J. Mitochondrial genome acquisition restores respiratory function and tumorigenic potential of cancer cells without mitochondrial DNA. *Cell Metab*. 2015; 21: 81–94.
55. Michael V. Berridge, Lanfeng Dong, Jiri Neuzil. Mitochondrial DNA in Tumor Initiation, Progression, and Metastasis: Role of Horizontal mtDNA Transfer. *Cancer Res*. 2015; 75 (16): 3203–3208.

56. Marlein C., Zaitseva L., Piddock R., Shafat M., Collins A., Bowles K., Rushworth S. PGC1 α driven mitochondrial biogenesis within the bone marrow stromal cells of the acute myeloid leukemia micro-environment is a pre-requisite for mitochondrial transfer to leukemic blasts. *Leukemia*. 2017; 32: 2073–2077.
57. Marlein C.R., Zaitseva L., Piddock R.E., Robinson S.D., Edwards D.R., Shafat M.S. NADPH oxidase-2 derived superoxide drives mitochondrial transfer from bone marrow stromal cells to leukemic blasts. *Blood*. 2017; 130: 1649–1660.
58. Bajzikova M., Kovarova J., Coelho A.R., Boukalova S., Oh S., Rohlenova K. Reactivation of dihydroorotate dehydrogenase-driven pyrimidine biosynthesis restores tumor growth of respiration-deficient cancer cells. *Cell Metab*. 2019; 29: 399–416.
59. Ippolito L., Morandi A., Taddei M.L., Parri M., Comito G., Iscaro A. Cancer-associated fibroblasts promote prostate cancer malignancy via metabolic rewiring and mitochondrial transfer. *Oncogene*. 2019; 38: 5339–5355.
60. Hekmatshoar Y., Nakhle J., Galloni M., Vignais M.L. The role of metabolism and tunneling nanotube-mediated intercellular mitochondria exchange in cancer drug resistance. *Biochem. J*. 2018; 475: 2305–2328.
61. Court A.C., Le-Gatt A., Luz-Crawford P., Parra E., Aliaga-Tobar V., Bátiz L.F., Contreras R.A., Ortúzar M.I., Kurte M., Elizondo-Vega R. Mitochondrial transfer from MSCs to T cells induces Treg differentiation and restricts inflammatory response. *EMBO Rep*. 2020; 21: e48052.
62. Kit O.I., Shikhlyarova A.I., Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Kaplieva I.V., Zhukova G.V., Trepitaki L.K., Pogorelova Y.A., Bandovkina V.A., Surikova E.I., Popov I.A., Voronina T.N., Bykadorova O.V., Serdyukova E.V. Mitochondrial therapy: direct visual assessment of the possibility of preventing myocardial infarction under chronic neurogenic pain and b16 melanoma growth in the experiment. *Cardiometry*. 2022; 22: 38–49.
63. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Neskubina I.V., Kaplieva I.V., Cheryarina N.D., Vereskunova A.A., Trepitaki L.K., Pogorelova Y.A., Bandovkina V.A., Surikova E.I., Kachesova P.S., Sheiko E.A., Kotieva I.M., Gusareva M.A., Luganskaya R.G., Bosenko E.S. Biological effects of mitochondrial therapy: preventing development of myocardial infarction and blocking metastatic aggression of B16/F10 melanoma. *Cardiometry*. 2022; 22: 50–55.
64. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Shikhlyarova A.I., Kaplieva I.V. Mitochondrial therapy: a vision of the outlooks for treatment of main twenty-first-century diseases. *Cardiometry*. 2022; 22: 18–27.
65. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Neskubina I.V., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Pogorelova Y.A., Cheryarina N.D., Vereskunova A.A., Bandovkina V.A., Surikova E.I., Maksimova N.A., Kotieva I.M., Gusareva M.A., Pozdnyakova V.V. Mitochondrial therapy of melanoma B16/F10, pathophysiological parameters of tumor regression. *Cardiometry*. 2022; 22: 56–61.
66. Miliotis S., Nicolalde B., Ortega M., Yopez J., Caicedo A. Forms of extracellular mitochondria and their impact in health. *Mitochondrion*. 2019; 48: 16–30.
67. Stephens O.R., Grant D., Frimel M., Wanner N., Yin M., Willard B., Erzurum S.C., Asosingh K. Characterization and origins of cell-free mitochondria in healthy murine and human blood. *Mitochondrion*. 2020; 54: 102–112.
68. Dache Z.A.A., Otandault A., Tanos R., Pastor B., Meddeb R., Sanchez C., Arena G., Lasorsa L., Bennett A., Grange T. Blood contains circulating cell-free respiratory competent mitochondria. *FASEB J*. 2020; 34: 3616–3630.
69. Stier A. Human blood contains circulating cell-free mitochondria, but are they really functional? *Am. J. Physiol. Metab*. 2021; 320: e859–863.

Received April 03, 2023; accepted June 28, 2023.

Information about the authors

Kit Oleg Ivanovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director General, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.

Frantsiyants Elena Mikhaylovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Deputy Director General for Science, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Shikhlyarova Alla Ivanovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: shikhliarova.a@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>.

Neskubina Irina Valer'evna, Candidate of Sciences (Biology), National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: nes kubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

For citation

Kit O.I., Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Neskubina I.V. Mekhanizmy estestvennogo perenosa mitokhondriy v norme i pri onkopatologii [Mechanisms of natural mitochondrial transfer in health and in cancer]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2023; 3: 14–29. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-14-29 (in Russian).