ВЕЛИКИЙ СОЮЗ: ЭВОЛЮЦИОННАЯ МОДЕЛЬ ПРОИСХОЖДЕНИЯ И УЯЗВИМОСТИ ЭУКАРИОТИЧЕСКОЙ КЛЕТКИ КАК ОСНОВА МИТОХОНДРИАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КАСКАДА

Автор: Дмитрий Варзегов

Аффилиация: Исследовательская группа BIONECTICA, г. Красноярск

АННОТАЦИЯ

Настоящая работа предлагает формализованную теоретическую модель — «эволюционную модель Великого союза», — описывающую происхождение эукариотической клетки как двустороннее объединение между архейным хозяином и α-протеобактериальным эндосимбионтом. В отличие от классических описаний симбиогенеза, акцентирующих лишь филогенетический результат слияния, предлагаемая модель постулирует существование набора взаимных обязательств, нарушение которых при определённых метаболических условиях приводит к каскаду событий, обозначенному автором как митохондриально-метаболический каскад (ММК). Центральным звеном каскада является утечка митохондриальной ДНК (мтДНК) в цитоплазму и распознавание её врождённым иммунитетом через патоген-распознающие рецепторы (PRR) в качестве молекулярного паттерна, ассоциированного с опасностью (DAMP), что запускает системное стерильное воспаление. Особый акцент сделан на конформационно-редоксном статусе вышедшей мтДНК: модель постулирует, что иммуногенность мтДНК определяется не только её бактериальным происхождением, но и потерей структурной упаковки белками нуклеоида (TFAM) и накоплением окислительных модификаций. В статье обосновывается гипотеза о том, что этот механизм лежит в основе обширного спектра возраст-зависимых и метаболических заболеваний, и формулируются условия валидации модели.

Ключевые слова: митохондрия, симбиогенез, мтДНК, стерильное воспаление, DAMPs, NLRP3-инфламмасома, cGAS-STING, эволюционная биология, метаболический каскад, inflammaging, TFAM, 8-oxo-dG, minority MOMP.

1. ВВЕДЕНИЕ

Происхождение эукариотической клетки остаётся одним из центральных вопросов эволюционной биологии. Согласно теории симбиогенеза, общепризнанной в научном сообществе [1], митохондрии произошли от свободноживущей α-протеобактерии, поглощённой архейным хозяином, но не переваренной им. Это событие создало химерный организм с принципиально новым энергетическим потенциалом [2].

Однако преобладающий нарратив фокусируется на филогенетическом результате события, оставляя недостаточно проработанным функциональный аспект: какие именно отношения возникли у сторон в момент объединения и — что критически важно — каковы последствия нарушения этих отношений в физиологических условиях многоклеточного организма.

В данной статье мы выдвигаем гипотезу, что союз архейного хозяина и протомитохондрии может быть формализован как двустороннее эволюционное соглашение, разрыв условий которого при метаболической перегрузке является пусковым механизмом для каскада молекулярных событий, заканчивающихся системным асептическим воспалением. Эта модель придаёт эволюционную глубину ранее предложенной концепции митохондриально-метаболического каскада [3] и формализованным параметрам стабильности эндосимбиотической системы (S, E, T).

2. ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ: ВЕЛИКИЙ СОЮЗ

2.1. Стороны союза и их исходные состояния

Моделируются две биологические сущности, существовавшие в палеопротерозое (ориентировочно 1,8–1,6 млрд лет назад):

Сторона A («Хозяин»): Анаэробный архейный организм, обладающий ядерным компартментом и способностью к фагоцитозу. Метаболизм основан исключительно на субстратном фосфорилировании (гликолизе). Энергетический выход на одну молекулу глюкозы: 2 АТФ. Организм был фундаментально ограничен в способности усложнять геном и морфологию из-за энергетического дефицита [2].

Сторона Б («Симбионт»): Аэробная α-протеобактерия, оснащённая электрон-транспортной цепью (ЭТЦ) и способная к окислительному фосфорилированию. Энергетический выход: 30–36 АТФ на молекулу глюкозы [4]. Уязвима вне защищённой внутриклеточной среды.

2.2. Условия Великого союза

Мы постулируем, что результат миллиардов лет коэволюции может быть смоделирован как функциональное соглашение (метафора «союза» не подразумевает сознательной договорённости, а отражает продукт отбора, закрепивший взаимовыгодные параметры взаимодействия). Стабильный эндосимбиоз стал возможен при выполнении следующих условий:

1. Обязательство Хозяина (Сторона А): Обеспечение Симбионта субстратами (глюкоза, жирные кислоты, аминокислоты), кофакторами (витамины группы В, магний) и физической защитой — поддержание гомеостаза цитоплазмы, изоляция от агрессивной внешней среды.

2. Обязательство Симбионта (Сторона Б): Экспорт большей части синтезированной АТФ в цитоплазму Хозяина через адениновый нуклеотидный транслокатор (ANT), а также утилизация токсичных для Хозяина метаболитов (в первую очередь — пирувата, протонов и других продуктов анаэробного брожения, в обмен на что Хозяин получил возможность эффективно поддерживать редокс-баланс NAD+/NADH).

3. Обязательство структурной инкапсуляции: Ключевое и часто неявное условие союза — сохранение Симбионтом собственного генома (нуклеоида) строго внутри замкнутого компартмента, отделённого мембраной от цитозольных сенсоров. Пока кольцевая ДНК прокариотического типа упакована в матриксе и ассоциирована с белками (такими как TFAM), она является «своей»; её появление вне инкапсулированного контекста означает разрыв базового эволюционного договора.

Количественное выражение обязательств. В терминах биоэнергетики стабильность союза определяется тремя параметрами [3]: субстратное обеспечение (S) — отражает выполнение обязательств Хозяина по поставке NADH/$FADH_2$; энергетический экспорт (E) — отражает выполнение обязательств Симбионта по экспорту АТФ и регенерации NAD^+; и структурная толерантность (T) — отражает целостность инкапсуляции мтДНК, определяемую соотношением [мтДНК·TFAM] / [мтДНК_free]. Выход любого из этих параметров за пределы эволюционно закреплённых диапазонов ($S > 0.85$, $E < 0.7$, $T < 0.3$ для гепатоцита) означает функциональный разрыв союза. Симбионт в этом состоянии более не поддерживает редокс-нейтральность ($\Psi = J_H_2O_2 / f_O_2 > 2\times$ базала) при

одновременном падении эффективности фосфорилирования ($Ф = J_{ATP} / f_{O_2} < 0.4$ от FCCP-максимума).

Гипотеза 1 (Союзная): Стабильность эукариотической клетки на протяжении эволюции базируется на непрерывном соблюдении этих двусторонних обязательств. Клеточный гомеостаз — это не просто биохимическое равновесие, а динамический процесс поддержания «верности» древнему союзу.

3. СТРУКТУРНАЯ УЯЗВИМОСТЬ СОЮЗА

Критическим архитектурным следствием этого объединения является сохранение Симбионтом собственного генома — кольцевой молекулы ДНК прокариотического типа, лишённой гистоновой защиты и содержащей неметилированные CpG-островки [5].

Постулат: Нахождение бактериальной ДНК вне ядерного компартмента создаёт постоянный, эволюционно обусловленный риск её распознавания как «не-своего». Иммунная система позвоночных, и в особенности врождённый клеточный иммунитет, эволюционно натренирована распознавать неметилированные CpG-островки бактериального происхождения как сигнал вторжения [6]. Таким образом, сам факт существования мтДНК в цитоплазматическом компартменте является структурной предпосылкой для «ошибки распознавания» — феномена, немыслимого без симбиотического прошлого.

Дополнительным фактором уязвимости является частичная миграция генов Симбионта в ядро Хозяина. Это — высшая форма интеграции союза, усиливающая контроль Хозяина над функциями митохондрий. Однако платой за такую интеграцию стала невозможность быстрого локального ремонта митохондриальной электрон-транспортной цепи без ядерного сигналинга. Одомашненный симбионт, лишённый автономии, при стрессе утрачивает способность к штатному цитопротекторному ответу, что делает его своеобразной «точкой невозврата» в клеточной судьбе.

4. МЕХАНИЗМ НАРУШЕНИЯ СОЮЗА: ПУТЬ К МИТОХОНДРИАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОМУ КАСКАДУ

Мы предполагаем, что при определённых метаболических условиях происходит функциональный разрыв союза. Симбионт перестаёт действовать как донор энергии и становится источником молекулярного хаоса. В этот момент он рекапитулирует своё древнее, свободноживущее поведение — генерацию активных форм кислорода как химического оружия и выброс нуклеоида как сигнал бедствия. Эта последовательность точно соответствует модели митохондриально-метаболического каскада [3] и придаёт ей эволюционное обоснование.

4.1. Перегрузка электрон-транспортной цепи

Факторы перегрузки включают избыток субстратов (гипергликемия, высокие уровни свободных жирных кислот) в сочетании с относительной тканевой гипоксией. Это ведёт к неполному восстановлению кислорода, реверсивному транспорту электронов (RET) и генерации активных форм кислорода (АФК), преимущественно супероксида ($O_2^-\bullet$) [7, 8].

4.2. Повреждение внутренней мембраны и утечка мтДНК

Избыточные АФК вызывают перекисное окисление кардиолипина — уникального фосфолипида внутренней мембраны митохондрий, имеющего бактериальное происхождение [9]. Окисленный кардиолипин теряет сродство к цитохрому с и способствует пермеабилизации мембраны. На этом этапе критическое значение имеет дифференциальная проницаемость митохондриальных мембран. Внутренняя мембрана (IMM) открывает митохондриальную пору переходной проницаемости (mPTP), что ведёт к набуханию матрикса [10], однако mPTP непроницаема для нуклеиновых кислот. Выброс мтДНК в цитоплазму происходит через макропоры внешней мембраны (OMM), формируемые олигомеризацией белков Bax/Bak, для которых окисленный кардиолипин служит платформой сборки. Именно в этот момент нарушается ключевое условие структурной инкапсуляции: «голая», окисленная мтДНК, лишённая правильного белкового контекста, становится доступной для цитозольных сенсоров.

4.3. Конформационно-редоксная природа иммуногенности мтДНК

Не всякая мтДНК, вышедшая в цитозоль, одинаково иммуногенна. Ключевая гипотеза модели состоит в том, что аффинность мтДНК к патоген-распознающим рецепторам (PRR) определяется двумя факторами: (а) присутствием окислительных модификаций — в первую очередь, 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxo-dG), возникающей при атаке гуанина гидроксил-радикалом в матриксе; и (б) потерей структурной упаковки белком TFAM, который в норме маскирует фосфатный остов ДНК и удерживает нуклеоид в компактной конформации.

Окислительный стресс в матриксе действует двояко: он модифицирует саму ДНК (накопление 8-oxo-dG > 1 на 10^3 оснований) и, предположительно, окисляет цистеиновые остатки TFAM (Cys-SH → Cys-SOH в HMG-боксах), снижая его аффинность к ДНК. В результате в цитозоль выходит мтДНК, одновременно обогащённая 8-oxo-dG и лишённая TFAM-опосредованной упаковки. Такая мтДНК является высокоаффинным лигандом для cGAS (K_d ~ 50 нМ против > 1 мкМ для нативной) и TLR9, тогда как нативная мтДНК в составе нуклеоидов — слабым агонистом.

Данное различение принципиально: оно объясняет, почему мтДНК не вызывает воспаления в физиологических условиях, несмотря на её постоянное присутствие в клетке. Не бактериальное происхождение само по себе, а конформационно-редоксное состояние делает мтДНК DAMP-сигналом разорванного союза.

4.4. Minority MOMP как механизм выброса

Центральное звено нарушения структурной инкапсуляции — minority MOMP (сублетальная пермеабилизация внешней мембраны 5–15% митохондриального пула). В отличие от полного MOMP, запускающего апоптоз через истощение пула XIAP (требуется >10–15% митохондрий), minority MOMP находится ниже апоптотического порога и обеспечивает выживание клетки, достаточное для активации врождённого иммунитета. Именно этот механизм представляет собой биохимическую реализацию разрыва древнего договора: Симбионт, утратив целостность инкапсуляции, выбрасывает свой геном в цитозоль, где тот воспринимается как сигнал бактериального вторжения.

4.5. Активация врождённого иммунитета

Цитозольная мтДНК, сохранившая бактериальные молекулярные паттерны, распознаётся рецепторами врождённого иммунитета как DAMPs (damage-associated molecular patterns), однако механизм этого распознавания проходит через классические патоген-

распознающие рецепторы (PRR), изначально эволюционировавшие для детекции бактериальной инвазии:

· TLR9 (Toll-подобный рецептор 9) распознаёт неметилированные CpG-мотивы [11].

· NLRP3-инфламмасома активируется непосредственно в ответ на окисленную мтДНК [12].

· cGAS-STING-путь — основной цитозольный сенсор двуцепочечной ДНК — индуцирует интерфероновый ответ I типа, причём его активация усиливается на порядки при связывании окисленной, лишённой TFAM мтДНК [13].

Итогом этой активации является процессинг провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-18, TNF-α) и запуск асептического воспаления — без участия патогена, но по тому же эволюционному сценарию, который изначально предназначался для защиты от бактериальной инвазии [12, 14].

Гипотеза 2 (Каскадная): Системное нарушение условий союза во множестве клеток ткани приводит к переходу локального асептического воспаления в генерализованный митохондриально-метаболический каскад, лежащий в основе феномена inflammaging — хронического низкоуровневого воспаления, сопровождающего старение и метаболический синдром [3, 14].

5. ОБСУЖДЕНИЕ И ПРЕДСКАЗАНИЯ МОДЕЛИ

Предложенная модель объединяет разрозненные данные иммунологии, биохимии и эволюционной биологии в единую логическую цепь. Она позволяет увидеть в метаболическом синдроме, нейродегенерации и возрастной иммунной дисрегуляции не отдельные нозологии, а различные проявления одного процесса — разрыва древнего союза.

Метаболический синдром в этой оптике — это не «болезнь обмена веществ», а состояние, при котором нарушены параметры, делавшие митохондрию «своей» на протяжении полутора миллиардов лет. Каждый акт системного стерильного воспаления — это не просто иммунная реакция на повреждение, а рекапитуляция древних молекулярных сигналов опасности, отработанных системой врождённого иммунитета для распознавания

бактериальной инвазии. Этот сигнал, однако, ошибочно срабатывает на собственного, но эволюционно «чужого» симбионта, вышедшего из-под контроля.

Следствия и верифицируемые предсказания

1. Иерархия мембранных событий. Фармакологическая блокада Bax/Bak-олигомеризации или стабилизация кардиолипина (SS-31, эламипретид) должна подавлять ISG-сигнатуру при метаболическом стрессе значительно эффективнее, чем ингибирование mPTP (Циклоспорин A). Последний предотвращает падение потенциала, но не закрывает макропоры внешней мембраны, через которые выходит мтДНК.

2. Количественная связь. Уровень циркулирующей свободной мтДНК в плазме крови должен коррелировать с маркерами метаболической перегрузки (HbA1c, индекс инсулинорезистентности HOMA-IR) сильнее, чем с маркерами острого повреждения тканей (АЛТ, АСТ). Предварительные данные подтверждают такую корреляцию [15]. Более того, фракция мтДНК, обогащённая 8-oxo-dG и свободная от TFAM, должна демонстрировать более сильную корреляцию с HOMA-IR, чем общий пул циркулирующей мтДНК.

3. Природа сигналинга. Мы предсказываем, что ретроградный сигналинг от митохондрий к ядру имеет характер не просто сигнала о метаболическом стрессе, а формализованного «протокола рассогласования», где окисленная, депротеинизированная мтДНК выступает в роли последнего, необратимого алармина, запускающего каскад врождённого иммунитета. Нокаут cGAS или STING должен полностью отменять ISG-сигнатуру (интерферон I типа), тогда как нокаут NLRP3 — только выработку IL-1β, но не IFN I.

4. Терапевтическая мишень. Вмешательства, направленные на стабилизацию внутренней мембраны митохондрий и защиту кардиолипина от окисления, а также на предотвращение minority MOMP (ингибирование Bax/Bak) или усиление митофагии (восстановление PINK1/Parkin-пути), должны снижать экспрессию генов интерферонового ответа I типа (ISG-сигнатура) и уровень системных маркеров воспаления [16, 17].

Открытый вопрос: развилка inflammaging и онкогенеза

Важно отметить, что данная модель не объясняет всех исходов утечки мтДНК. В частности, открытым остаётся вопрос, почему в одних условиях хроническая утечка мтДНК ведёт к асептическому воспалению (inflammaging), а в других способствует формированию иммуносупрессивного микроокружения, характерного для онкогенеза (например, при потере функционального STING). Мы предполагаем, что ключевым фактором здесь является количественная динамика, редокс-статус вышедшей мтДНК и состояние самих

сенсорных путей, однако детальное исследование этой развилки является предметом будущих работ.

6. ОГРАНИЧЕНИЯ И ВАЛИДАЦИЯ

Предложенная концепция является теоретической. Она интегрирует известные факты в новую объяснительную рамку, но требует прямой экспериментальной проверки ключевого перехода: является ли нарушение именно «союзного баланса» (а не просто поломка молекулярной машинерии) необходимым и достаточным условием для запуска ММК.

Понятие «союза» используется как концептуальная абстракция, моделирующая продукт коэволюции. Настоящая работа является частью более широкой теоретической рамки; формализованные параметры стабильности (S, E, T), детальный молекулярный механизм minority MOMP, пороговые значения индекса митохондриального стресса (IMS) и полный план экспериментальной валидации изложены в сопутствующем препринте «Биоэнергетическая коадаптация эукариогенеза: параметры стабильности и minority MOMP-зависимый механизм митохондриально-метаболического каскада» [3].

Для валидации модели необходимы эксперименты на клеточных линиях с индуцируемой митохондриальной дисфункцией и параллельным анализом транскриптомного ответа, сфокусированного на сигнатурах врождённого иммунитета. Ключевые эксперименты включают:

· Сравнение ингибиторов mPTP и Bax/Bak по их способности подавлять ISG-сигнатуру;

· Иммунопреципитацию цитозольной мтДНК с антителами к 8-oxo-dG и TFAM;

· Нокаут cGAS, STING и NLRP3 для дискриминации путей активации IFN I и IL-1β.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взгляд на эукариотическую клетку как на результат великого эволюционного союза, а не случайного захвата, открывает новое направление в биорегуляторике и медицине. Если патология — это разрыв древнего соглашения между Хозяином и Симбионтом, то терапия будущего — это не борьба с симптомами воспаления, а воссоздание физиологических параметров, в которых митохондрия не становится чужеродным объектом.

Великий союз, заключённый полтора миллиарда лет назад в толще первичного океана, продолжается в каждой клетке нашего тела. Понять условия этого союза — значит найти ключ к управлению здоровьем на самом фундаментальном уровне.

БЛАГОДАРНОСТИ И КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор выражает признательность коллегам за конструктивное обсуждение. Работа носит теоретический характер; автор не заявляет о наличии конфликта интересов, связанного с данной публикацией.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Margulis L. Origin of Eukaryotic Cells. Yale University Press, 1970.

2. Lane N., Martin W. The energetics of genome complexity // Nature. 2010;467(7318):929–934.

3. Варзегов Д. Биоэнергетическая коадаптация эукариогенеза: параметры стабильности и minority MOMP-зависимый механизм митохондриально-метаболического каскада. Препринт v3.1. BIONECTICA, 2026.

4. Rich P.R. The molecular machinery of Keilin's respiratory chain // Biochem. Soc. Trans. 2003;31(6):1095–1105.

5. Nass M.M., Nass S. Intramitochondrial fibers with DNA characteristics // J. Cell Biol. 1963;19(3):593–611.

6. Hemmi H. et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA // Nature. 2000;408:740–745.

7. Murphy M.P. How mitochondria produce reactive oxygen species // Biochem. J. 2009;417(1):1–13.

8. Chouchani E.T. et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS // Nature. 2014;515(7527):431-435.

9. Paradies G. et al. Oxidative stress, cardiolipin and mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease // World J. Gastroenterol. 2014;20(39):14205.

10. Halestrap A.P. What is the mitochondrial permeability transition pore? // J. Mol. Cell. Cardiol. 2009;46:821-831.

11. Zhang Q. et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury // Nature. 2010;464:104–107.

12. Shimada K. et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis // Immunity. 2012;36(3):401–414.

13. West A.P., Shadel G.S. Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory disease // Nat. Rev. Immunol. 2017;17(6):363–375.

14. Zhou R. et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation // Nature. 2011;469:221-225.

15. Li Q., Wang Y. Mitochondrial damage-associated molecular patterns: A new insight into metabolic inflammation in type 2 diabetes mellitus // Diabetes Metab. Res. Rev. 2024;40(2):e3754.

16. Ohsawa I. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals // Nat. Med. 2007;13(6):688-694.

17. Gane E.J. et al. The mitochondria-targeted anti-oxidant MitoQ decreases liver damage in a phase II study of hepatitis C patients // Gut. 2010;59:830-838.