

**Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Molekulární biologie a biochemie organismů



Pavel Sychra

Změny mitochondriálního metabolismu asociované s ontogenezí
Ontogenesis associated changes in mitochondrial metabolism

Typ závěrečné práce:

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Tomáš Mráček, Ph.D.

Praha, 2024

Poděkování:

Rád bych poděkoval svému školiteli RNDr. Tomáši Mráčekovi, Ph.D. za jeho trpělivost, vstřícnost a rady. Dále bych chtěl poděkovat své rodině za podporu při psaní této práce.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 5.8.2024

Podpis

Abstrakt

Během časně ontogeneze u savců dochází ke změnám energetických potřeb buněk v souvislosti s jejich diferenciací a proliferací. Zároveň energetický metabolismus musí reagovat na změny v dostupnosti substrátů v prostředí, ve kterém se vyvíjející jedinec nachází. Funkce mitochondrií, jako hlavního producenta ATP v buňce, je v odpovědi na tyto změny modulována širokou škálou signálních drah, které ovlivňují mitochondriální morfologii, jejich množství v buňce, stejně tak jako zastoupení jednotlivých mitochondriálních proteinů, jako jsou například komplexy OXPHOS. Mitochondrie se podobně, jako buňky samotné, během vývoje diferencují a přizpůsobují se tak aktuálnímu fyziologickému prostředí, ve kterém se nacházejí. K největším změnám dochází v preimplantačním období, po vytvoření funkční placenty a po porodu. V této práci jsou shrnuty změny týkající se mitochondriálního metabolismu v těchto částech ontogeneze, s bližším zaměřením na tkáňově specifické podjednotky cytochrom *c* oxidázy.

Klíčová slova: ontogeneze, cytochrom *c* oxidáza, mitochondrie, játra, srdce, hnědá tuková tkáň, systém oxidativní fosforylace, mitochondriální onemocnění

Abstract

During early ontogenesis in mammals, changes in the energy requirements of cells occur in relation to their differentiation and proliferation. At the same time, energy metabolism must respond to changes in the availability of substrates that are present in the environment where the developing individual is located. In response to these changes, the function of mitochondria, as the main ATP producer in the cell, is modulated by a wide range of signaling pathways that affect mitochondrial morphology, their abundance in the cell, as well as the representation of individual mitochondrial proteins such as OXPHOS complexes.

Mitochondria, like cells themselves, differentiate during development to adapt to their current physiological environment. The greatest changes occur during the preimplantation period, after the formation of a functional placenta, and after birth. This work summarizes the changes related to mitochondrial metabolism during these parts of ontogenesis, with a more detailed focus on the tissue-specific subunits of cytochrome *c* oxidase.

Keywords: ontogenesis, cytochrome *c* oxidase, mitochondria, liver, heart, brown adipose tissue, oxidative phosphorylation system, mitochondrial disease

Obsah

Úvod.....	1
1 Mitochondrie.....	2
1.1 Úvod.....	2
1.2 Systém oxidační fosforylace	2
1.2.1 Komplex IV	4
1.2.2 Rozpřahující proteiny.....	7
1.2.3 Adenin nukleotid translokázy	7
1.3 Reaktivní kyslíkové formy.....	8
1.4 Transkripční faktory	9
1.4.1 PGC-1.....	9
1.4.2 MEF2.....	9
1.4.3 HIF	9
2 Tkáně.....	10
2.1 Srdeční svalovina a kosterní svalstvo	10
2.2 Játra.....	10
2.3 Hnědá tuková tkáň.....	11
3 Vývoj Embrya	12
3.1 Preimplantační vývoj	12
3.2 Morfogeneze.....	13
3.3 Zásobení kyslíkem.....	14
3.4 Substráty	15
3.5 ROS a oocyty.....	15
3.6 Postfertilizační změny.....	15
4 Změny v postimplantačním vývoji	16
4.1 Změny během placentálního období.....	16
4.2 Srdce	17
4.3 Hnědá tuková tkáň.....	18
4.4 Játra.....	18
4.5 Placenta	19
5 Perinatální změny	19
5.1 Změny ve svalové tkáni.....	19
5.2 Mesenchymální kmenové buňky	20
5.3 Hnědá tuková tkáň.....	21
5.4 Játra.....	22
6 Mitochondriální onemocnění.....	23

6.1	Úvod.....	23
6.2	Přenos.....	23
6.3	MELAS	24
6.4	Dětský reverzibilní deficit respiračního řetězce	25
	Závěr.....	27
	Seznam použité literatury.....	29

Seznam zkratek

ADP = adenosindifosfát

ANT = adenin nukleotid translokázata

ATP = adenosintrifosfát

COX = cytochrom *c* oxidáza

EPI = epiblast

ETC = elektron transportní řetězec (z angl. electron transport chain)

FAD = flavinadenindinukleotid

HIF = hypoxií indukovaný faktor

ICM = vnitřní buněčná masa (z angl. inner cell mass)

MELAS = mitochondriální encephalomyopathie, laktátová acidóza, mrtvici-podobný syndrom (z angl. mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes)

MFN = mitochondriální fúzní protein

mtDNA = mitochondriální DNA

mtTFA = mitochondriální transkripční faktor A

NADH = nikotinamidadenindinukleotid

NRF = nukleární respirační faktor

OPA1 = optická atrofie 1 (název genu pro mitochondriální dynaminu podobnou GTPázu)

OXPHOS = systém oxidativní fosforylace

PGC = primordiální zárodečné buňky (z angl. primordial germ cells)

PGC-1 = indukibilní koaktivátor 1 receptoru aktivovaného peroxizomálním proliferátorem

PRC = PGC-1 příbuzný koaktivátor (z angl. PGC-1 related coactivator)

PS = primitivní proužek (z angl. primitive streak)

PiC = fosfátový přenašeč

RIRCD = dětský reverzibilní deficit respiračního řetězce (z angl. Reversible infantile respiratory chain deficiency)

ROS = reaktivní kyslíkové formy (z angl. reactive oxygen species)

rRNA = ribosomální RNA

TE = trofoektoderm

tRNA = transferová RNA

UCP-1 = rozpřahující (uncoupling) protein 1

ZGA/EGA = aktivace embryonálního genomu

Úvod

Mitochondrie je označovaná jako buněčná elektrárna, jelikož je hlavním místem energetického metabolismu v eukaryotických buňkách. Zatímco tradičním výstupem těchto metabolických drah je produkce ATP, alternativně mohou naopak produkovat teplo v procesu netřesové termogeneze, který je velmi podstatný pro postnatální období. Mitochondrie hrají roli i v mnohých regulačních a signalizačních drahách v buňce, jako například apoptóza. Mitochondrie jsou orgány velmi dynamické, z pohledu jejich množství v buňce, proteinového obsahu, tvaru a struktury. Ke změnám v mitochondriích dochází v závislosti na energetických a fyziologických potřebách buňky a konkrétních metabolitech používaných v energii generujících katabolických procesech, které jsou buňce v tu dobu dostupné. Jsou velmi rozmanité napříč orgány/buněčnými populacemi v tělech mnohobuněčných živočichů, jelikož specializované tkáně se potýkají s různými úkony, které jsou potřebné pro fungování celého organismu a také jsou exponovány vůči různým vnějším prostředím.

Od početí po narození se jedinec potýká s velkými změnami, jak v prostředí, ve kterém žije, tak i změnami ve vlastním těle, kde dochází k proliferaci buněk, diferenciaci specializovaných tkání a celkovému růstu. Na všechny tyto změny musí mitochondrie reagovat, aby mohly stále plnit svoji funkci efektivně a naplňovat tak energetické požadavky jednotlivých buněk.

Systém oxidační fosforylace (OXPHOS) se nachází na vnitřní mitochondriální membráně a je hlavním zdrojem ATP pro buňku. OXPHOS je tvořen pěti různými komplexy, které vytvářejí na vnitřní mitochondriální membráně protonový gradient a využívají energii uloženou v tomto gradientu pro syntézu ATP. OXPHOS komplex IV, také známý jako cytochrom *c* oxidáza, obsahuje několik podjednotek, které mají izoformy jejichž zastoupení se v mitochondriích liší nejenom na základě tkáňové specifity, ale také se jejich zastoupení mění během ontogeneze.

Preimplantační, placentální a novorozenecké období jsou pro tělo výraznou změnou a jednotlivé tkáně se musejí adaptovat na měnící se podmínky prostředí. Z hlediska mitochondrií jsou nejpodstatnější změny v koncentraci kyslíku a pro novorozenecké období také náhlá změna teploty.

Cílem této práce je shrnutí změn v mitochondriích, spjatých právě změnami podmínek a funkcí tkání během nitroděložního vývoje a v novorozeneckém období.

1 Mitochondrie

1.1 Úvod

Mitochondrie je jednou z membránových buněčných struktur, kterou disponují prakticky všechny eukaryotické organismy. Mitochondrie původně vznikla pohlčením α proteobakterie v procesu nazývaném endosymbióza. Původní asociace anaerobního předchůdce eukaryotické buňky a α proteobakterie bylo pravděpodobně z důvodu ochrany před zvyšující se koncentrací kyslíku v prostředí, který byl pro tyto anaerobní organismy toxický (S. G. Andersson & Kurland, 1999). Další role, které mitochondrie v buňce hraje, se tedy vyvinuly až po endosymbióze. Těmito dalšími rolemi je signalizace a regulace, kde se mitochondrie například podílí na regulaci apoptózy, pro kterou je uvolnění cytochromu *c* z mezimembránového prostoru mitochondrie aktivačním signálem (Yang et al., 1997). Ovšem primárně mitochondrie v dnešních eukaryotických organismech vystupují jako metabolický nexus a zajišťují produkci ATP pomocí systému oxidační fosforylace (OXPHOS) (viz kapitola 1.2).

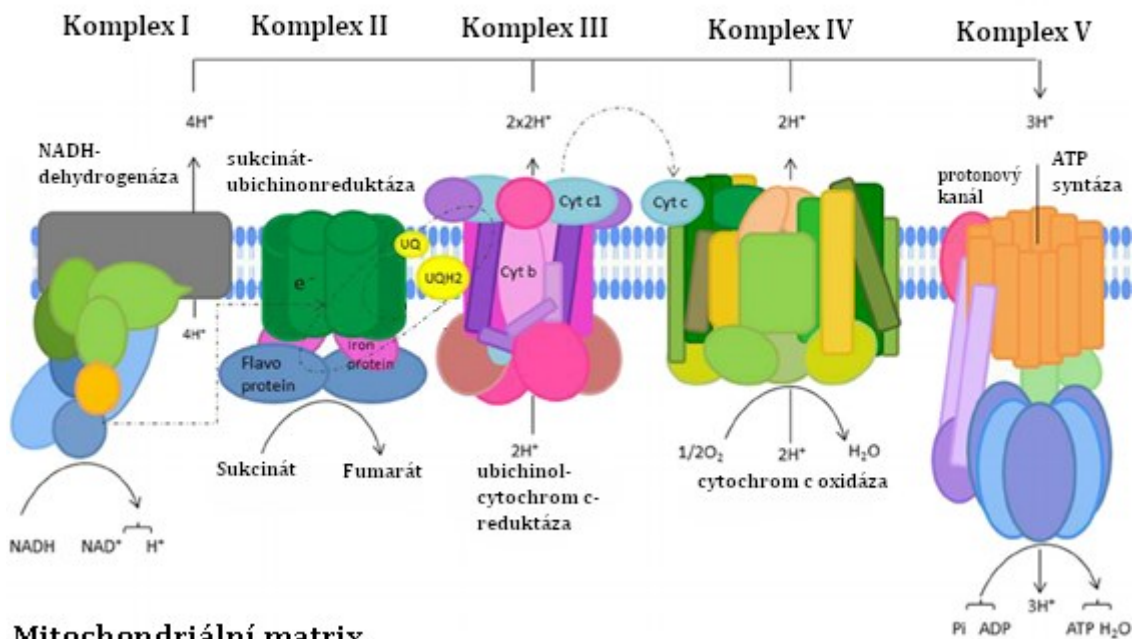
Mitochondrie je semiautonómni organela, to znamená, že disponuje vlastním genomem, který je tvořen dvouvláknovou kruhovou DNA, tento genom je velmi redukovaný a malý, obsahuje pouze 16 569 bp a jsou v něm zakódovány geny pro vlastní 12S a 16S rRNA, 22 vlastních tRNA a rovněž kóduje 13 podjednotek různých OXPHOS komplexů (viz kapitola 1.2). V mitochondriálním genomu se také nacházejí sekvence s regulační funkcí (Anderson et al., 1981). Většina genů, které se podílejí na fungování mitochondrií se nachází v jádře a mitochondrie tak již není schopná samostatné existence mimo buňku. Mitochondrie nevznikají de-novo v buňce, nesou si vlastní genom, který se předává z generace na generaci, a to po mateřské linii (Giles et al., 1980).

1.2 Systém oxidační fosforylace

Mitochondrie je primárním zdrojem ATP ve většině eukaryotických buněk. Naprostá většina ATP je v mitochondrii vytvářena pomocí systému oxidační fosforylace (OXPHOS), který je tvořen ATP-syntázou (komplex V) spojenou s elektron transportním řetězcem (ETC). ETC se skládá ze čtyřech enzymových komplexů: NADH-dehydrogenázy (komplex I), sukcinát-ubichinonreduktázy (komplex II), ubichinol-cytochrom *c*-reduktázy (komplex III) a cytochrom *c* oxidázy (komplex IV). Komplexy I, III a IV přenášejí protony přes vnitřní mitochondriální membránu, a vytvářejí tak protonový gradient, který je využíván komplexem

V k syntéze ATP z ADP a anorganického fosfátu (Obrázek 1). ATP a ADP jsou přes vnitřní mitochondriální membránu přenášeny pomocí adenin nukleotidového přenašeče (ANT) a anorganický fosfát je přenášen do mitochondriální matrix díky fosfátovému transportéru (PiC) (viz kapitola 1.2.3). Protonový gradient tvořený ETC může být vedle spřažení s produkcí ATP také zkratován, kdy místo ATP vzniká teplo. Tuto funkci zajišťují specializované rozpřahující proteiny (viz kapitola 1.2.2), ale může ji fakticky plnit i ANT.

Mezimembránový prostor



Mitochondriální matrix

Obrázek 1: náčrt systému oxidační fosforylace (OXPHOS). cyt c, cytochrom c; cyt b, cytochrom b; Pi, fosfát; UQ, koenzym Q; UQH₂, redukovaný koenzym Q. Převzato od (Pladevall-Morera & Zyllicz, 2022) a upraveno.

Komplex I je tvořen 46 podjednotkami (z toho 7 kódovaných v mitochondriálním genomu), je tak největším z OXPHOS komplexů. Dochází na něm k oxidaci NADH a redukci koenzymu Q, který se nachází uvnitř vnitřní mitochondriální membrány a bude dále oxidován na komplexu III. Touto aktivitou dochází k transportu 4 protonů z mitochondriální matrix do mezimembránového prostoru (Janssen et al., 2006; Wikström, 1984). Elektrony jsou z NADH na koenzym Q přenášeny pomocí série redoxních center s postupně se zvyšujícím potenciálem. V komplexu I je tato série tvořena nejdříve flavin mononukleotidem a poté sérií železo-sírných center (Hinchliffe & Sazanov, 2005).

Komplex II je tvořen čtyřmi podjednotkami, které jsou všechny kódované v jaderném genomu. Komplex II je také součástí Krebsova cyklu, kde katalyzuje oxidaci sukcinátu na fumarát a uvolněné elektrony jsou přenášeny na kovalentně vázaný flavinadenin dinukleotid (FAD) a poté přes tři železo-sírná centra na hemovou skupinu, ze které se elektron dostává na koenzym Q a dochází tak k jeho redukci. (Sun et al., 2005). Nejedná se o protonovou pumpu.

Monomer komplexu III je složen z 11 podjednotek, přičemž 10 z nich je kódováno jaderným genomem a pouze podjednotka cytochrom *b* je kódována mitochondriálním genomem.

Komplex III za normálních okolností tvoří dimery. Komplex III oxiduje koenzym Q a přenáší z něj elektrony na cytochrom *c*, přičemž přenáší protony přes vnitřní mitochondriální membránu (Iwata et al., 1998; Tucker et al., 2013).

Komplex IV je posledním komplexem ETC a dochází na něm k přenosu elektronů na kyslík a vzniku vody. Komplex IV je detailněji popsán v kapitole 1.2.1.

Komplex V (F_0F_1 -ATP syntáza) se skládá z části F_1 , která se nachází v mitochondriální matrix a na které dochází k syntéze ATP z ADP a fosfátu, tato část funguje jako stator. Centrální stonek enzymu (kruh podjednotek *c*, a dále podjednotky γ , δ a ϵ) funguje jako rotor a vyvolává strukturní změny v F_1 části, které vedou k syntéze ATP, zdrojem energie pro tuto funkci je protonový gradient vznikající na vnitřní mitochondriální membráně činností komplexů ETC. Další částí komplexu V je periferní stonek, který ukotvuje F_1 část v membráně (Jonckheere et al., 2012).

1.2.1 Komplex IV

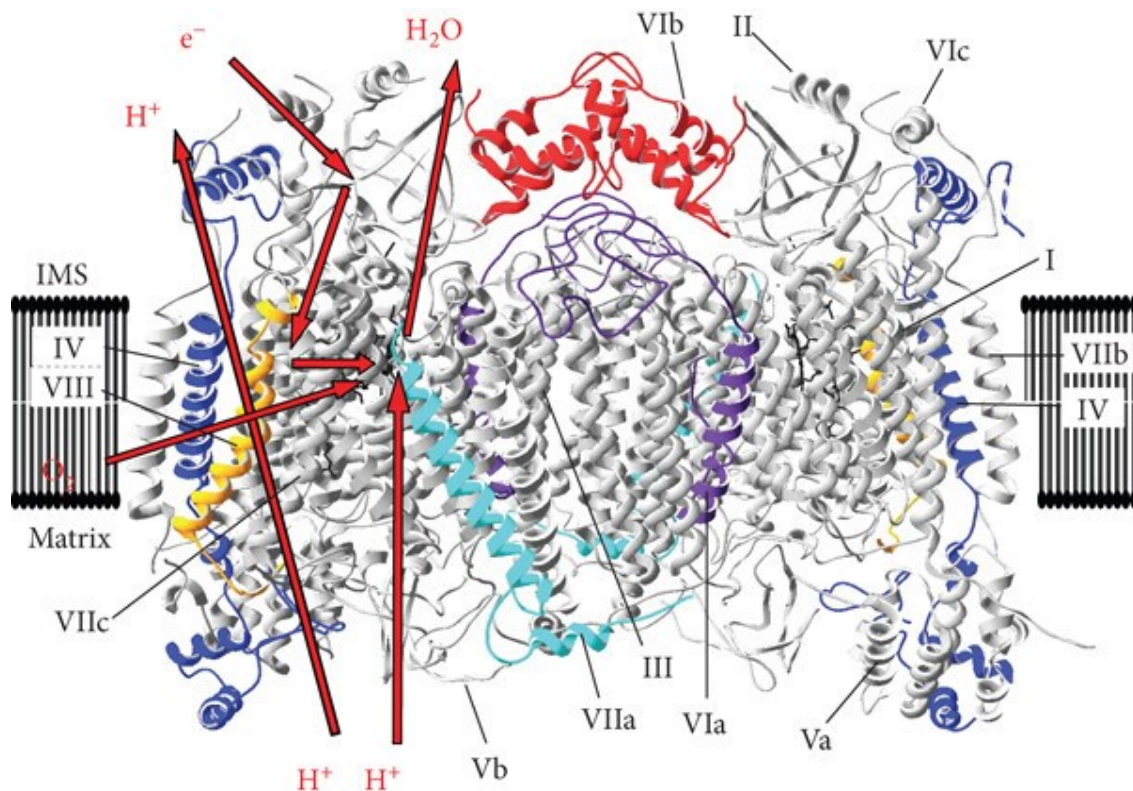
Komplex IV (COX) je posledním komplexem v ETC a dochází na něm k přenosu elektronů na kyslík, který je finálním akceptorem, a vzniku vody. Komplex IV funguje jako protonová pumpa a přispívá tak ke tvorbě protonového gradientu na vnitřní mitochondriální membráně.

Komplex IV je složen ze 14 podjednotek z čehož 3 jsou kódované v mitochondriálním genomu (Tabulka 1) a tvoří katalytické jádro tohoto komplexu. (Pitceathly et al., 2013; Yoshikawa et al., 1998). Redoxními centry v komplexu IV jsou Cu_a a hem a , která přijímají elektrony z cytochromu *c* a dále centrum obsahující Cu_b a hem a_3 ve kterém je vázán molekulový kyslík, na který jsou přenášeny elektrony a H^+ za vzniku vody (Shimada et al., 2017). V jaderné DNA kódované podjednotky hrají roli při regulaci aktivity a sestavování komplexu IV (Kadenbach & Merle, 1981).

Některé v jádře kódované podjednotky mají své izoformy (viz Tabulka 1), jejichž jednotlivé zastoupení ve strukturách komplexů IV záleží například na tkáních, ve kterých se dané mitochondrie nacházejí. Vznikly genovou duplikací. Například podjednotky komplexu IV COX VIa a COX VIIa mají dvě tkáňově specifické izoformy: liver-type (jaterní typ) a heart-type (srdeční typ), pojmenovány podle toho, v jaké tkáni byly většinou pozorovány (Sinkler et al., 2017a).

Podjednotky	Izoformy	Regulace	Kódovány v
COX I			Mitochondriální genom
COX II			
COX III			
COX IV	COX IV-1 COX IV-2	Regulace závislá na koncentraci kyslíku	Jaderný genom
COX Va			
COX Vb			
COX VIa	COX VIaL COX VIaH	Tkáňově a vývojově specifické	
COX VIb	COX VIb1 COX VIb2	Tkáňově specifické - COX VIb2 je exprimována pouze ve varlatech	
COX VIc			
COX VIIa	COX VIIaL COX VIIaH COX VIIaR	Tkáňově a vývojově specifické COX VIIaR nevykazuje tkáňovou specifitu, ale hraje roli při vytváření superkomplexů s komplexem III	
COX VIIb			
COX VIIc			
COX VIII	COX VIIIL COX VIIIH COX VIIIC	Tkáňově specifická exprese COX VIIIH není přítomen u všech savců - například u lidí chybí, zatímco u hlodavců je přítomen	
NDUFA4	NDUFA4 NDUFA4L2	Regulace závislá na koncentraci kyslíku	

Tabulka 1: Seznam podjednotek komplexu IV s označením jednotlivých izoform. Data převzata od (Sinkler et al., 2017b).



Obrázek 2: Struktura komplexu IV s barevně vyznačenými podjednotkami u kterých jsou známy izoformy. Na levém monomeru je schematicky vyznačen přenos elektronů na kyslík a přenos protonů přes vnitřní mitochondriální membránu. Podjednotka NDUFA4 zde není vyznačena. IMS, mezimembránový prostor. Převzato od (Sinkler et al., 2017b).

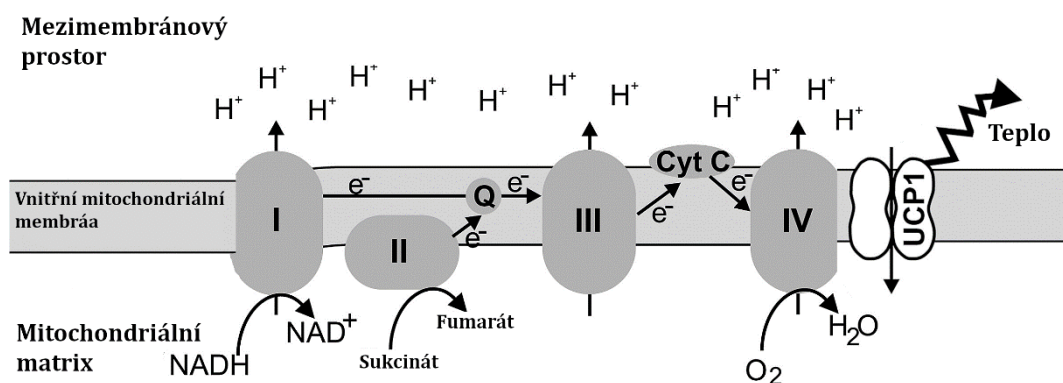
COX VIa jak typ jaterní, tak srdeční, regulují efektivitu transportu protonů přes vnitřní mitochondriální membránu komplexem IV, avšak liší se v substrátu, který jejich regulační funkci aktivuje: jaterní typ COX VIa snižuje efektivitu transportu protonů komplexem IV po navázání mastné kyseliny palmitolu (I. Lee & Kadenbach, 2001), zatímco srdeční typ reaguje na poměr ATP a ADP, při téměř 100% ATP je efektivita komplexu IV snížena, ale i menší nárůst ADP (2%) způsobí navýšení efektivity komplexu IV (Frank & Kadenbach, 1996). Isoformy COX VIa mají vlastní sekvence v genomu, nejedná se tedy o výsledek postranskripčních nebo posttranslačních modifikací. Transkripce genu pro srdeční typ COX VIa, je regulována transkripčním faktorem MEF2 (viz kapitola 1.4.2).

Zatímco tkáňově specifická exprese srdečních izoform je kontrolována na úrovni transkripce, jaterní izoformy jsou transkribovány napříč všemi tkáněmi (Fabrizi et al., 1992; Seelan et al., 1996). Například stabilita mRNA pro COXVIaL se liší napříč tkáněmi, kdy ve svalcích má stabilitu nižší než v játrech a gen pro jaterní formu má ve své 3' nepřekládané oblasti sekvenci, která ovlivňuje stabilitu mRNA (Thames et al., 2000). Tkáňově specifická stabilita mRNA se vyskytuje i u mRNA pro PGC-1, NRF-2 a mtTFA, avšak u těchto mRNA nižší stabilita

koreluje s vyšší mírou transkripce, ale poukazuje to na tkáňově specifický vliv na stabilitu mRNA v souvislosti s mitochondriálním metabolismem (D'Souza et al., 2012).

1.2.2 Rozpřahující proteiny

Rozpřahující (uncoupling) proteiny (UCP) jsou transmembránové proteiny, které se nacházejí ve vnitřní mitochondriální membráně. Jejich prostřednictvím dochází k přenosu protonů po elektrochemickém gradientu a tak k vyrovnání protonového gradientu bez syntézy ATP. Nejprozkoumanější uncoupling protein UCP-1 využívá energii uchovanou ve vytvořeném protonovém gradientu ke generování tepla (viz Obrázek 3) (Klingenberg et al., 1999), dochází tedy k rozpojení aktivity ETC a komplexu V. UCP-1 se primárně nachází v hnědé tukové tkáni, kde hraje klíčovou roli ve funkci této tkáně, kterou je netřesová termogeneze. Dalšími uncoupling proteiny jsou UCP-2, který lze najít ve většině tkání (Fleury et al., 1997) a UCP-3, který je specifický pro kosterní svalstvo a hnědou tukovou tkáň (Boss et al., 1997).



Obrázek 3: UCP1 využívající protonový gradient vytvořený ETC pro generování tepla. Převzato od (Echtay, 2007) a upraveno.

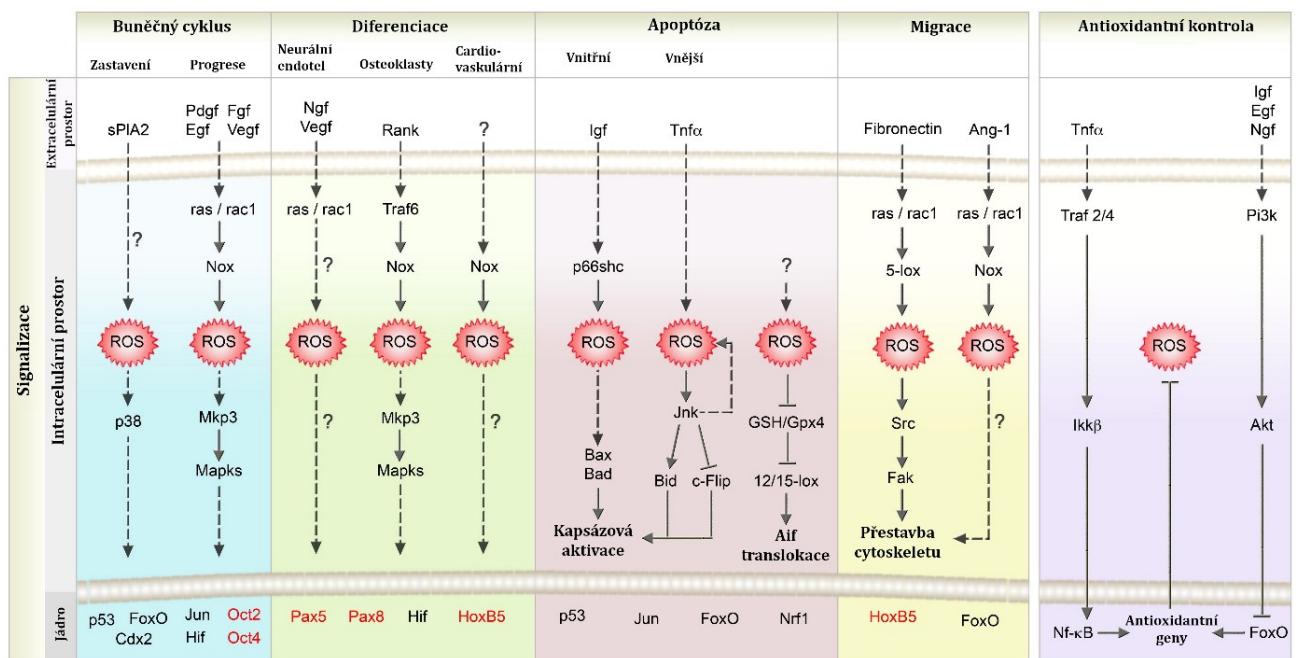
1.2.3 Adenin nukleotid translokázy

Adenin nukleotid translokázy jsou proteiny které zajišťují přenos ATP a ADP přes vnitřní mitochondriální membránu. U lidí se ANT vyskytují ve čtyřech izoformách ANT1, ANT2, ANT3 a ANT4. Exprese jednotlivých izoform je tkáňově specifická, exprese ANT1 je primárně v srdeční a svalové tkáni a v mozku, ANT2 v tkáních s proliferačním potenciálem jako jsou játra a exprese ANT3 je podobná napříč všemi tkáněmi (Doerner et al., 1997). ANT4 se vyskytuje specificky ve varlatech (Brower et al., 2007). Mitochondriální fosfátový přenašeč (PiC) přenáší anorganický fosfát do mitochondriální matrix přes vnitřní mitochondriální membránu symportem s protony (Stappen & Krämer, 1994).

1.3 Reaktivní kyslíkové formy

Reaktivní kyslíkové formy (ROS) jsou redukované formy kyslíku O_2^- a H_2O_2 , které mohou poškozovat proteiny a DNA (Aguilaniu et al., 2003; Murphy, 2009). Nejvíce se jich vytváří v mitochondriích, kde vznikají po navázání molekulárního kyslíku O_2 na redoxní centra komplexů I, II a III ETC, kde dochází k redukci O_2 (McLennan & Esposti, 2000). Největší množství ROS je generováno na komplexu I (Aguilaniu et al., 2003). Na komplexu IV nedochází k tvorbě ROS jelikož binukleární centrum vede k redukci kyslíku na stabilní molekulu vody (viz kapitola 1.2.1).

I když přítomnost ROS má hlavně na DNA negativní dopad, hrají pravděpodobně také roli v regulaci a signalizaci v mnoha buněčných pochodech (J. Zhang et al., 2016) (viz Obrázek 4). Hladiny ROS jsou závislé mimo jiné na metabolické aktivitě, která se liší napříč buňkami v mnohobuněčných organismech a mohly by se tak podílet i na vytváření gradientů morfogenů během ontogeneze (Covarrubias et al., 2008).



Obrázek 4: Některé signální dráhy, jejichž součástí jsou ROS. Převzato od (Hernández-García et al., 2010) a upraveno.

1.4 Transkripční faktory

1.4.1 PGC-1

PGC-1 je koaktivátor transkripčních faktorů lokalizovaný v jádře, kde reguluje transkripci uncoupling proteinů, a dalších transkripčních faktorů, které ovlivňují OXPHOS a biogenezi mitochondrií. Je transkribován v reakci na stimulaci β -adrenergických receptorů sympatickým nervovým systémem, jakožto odpověď například na stress způsobený sníženou teplotou (Puigserver et al., 1998). Jako koaktivátor PGC-1 pozitivně reguluje aktivitu NRF-1; transkripční faktory NRF-1 a NRF-2 hrají roli při transkripci jaderných genů podjednotek komplexů OXPHOS (Wu et al., 1999a). Dále se podílí se na regulaci transkripce UCP, i na regulaci oxidační fosforylace a biogeneze mitochondrií obecně (Wu et al., 1999b).

Faktory NRF-1 a NRF-2 se podílejí i na regulaci transkripce mtTFA (Virbasius & Scarpulla, 1994). Jedná se o v jádře kódovaný a do mitochondrie exportovaný mitochondriální transkripční faktor A (mtTFA), který se podílí na transkripcích z mitochondriálního genomu a také na aktivace replikace mitochondriálního genomu (Clayton, 1992).

1.4.2 MEF2

Myocyte enhancer factor 2 (MEF2) je skupina transkripčních faktorů, které se podílejí na regulaci diferenciaci a vývoje tkání. Obratlovci mají čtyři izoformy MEF2 označované jako A, B, C a D, jednotlivé izoformy hrají roli v různých stádiích vývoje tkání (Edmondson et al., 1994a; Iida et al., 1999). MEF2 hraje roli při vývoji kosterní svalstva (Shen et al., 2006), srdečního svalstva (Edmondson et al., 1994b), vývoji kostí (Arnold et al., 2007) a má antiapoptotický efekt na nervovou tkáň (Okamoto et al., 2000). MEF2 regulují transkripci genu kódujícího srdeční typ podjednotky komplexu IV COX VIa, který má ve svém promotoru sekvence, na které se váže MEF2 (Wan & Moreadith, 1995) (více v kapitole 4.2).

1.4.3 HIF

Hypoxií indukovaný faktor (HIF), je rodina transkripčních faktorů, která se podílí na regulaci kyslíkové homeostáze v buňkách. Jejich působením dochází v buňkách k přechodu k metabolismu využívající menší množství kyslíku, jako například snížení respirace a zvýšení glykolýzy (Semenza & Wang, 1992). HIF se váže na DNA jakožto heterodimer složený z podjednotky α a β . Hladina kyslíku ovlivňuje podjednotky α (G. L. Wang et al., 1995).

Podjednotky α mají tři izoformy (HIF-1 α , HIF-2 α a HIF-3 α), β podjednotky mají také tři izoformy (HIF-1 β (ARNT), ARNT2 a ARNT3), a každá α podjednotka je schopna dimerizovat s jakoukoliv β podjednotkou (Semenza, 1999).

2 Tkáně

Mitochondrie, jakožto centrum energetického metabolismu a jako součást mnoha regulačních drah, se liší napříč jednotlivými tkáněmi v závislosti na jejich fyziologii, energetické náročnosti výkonů, které provádějí, typu a množství dostupných metabolitů (Forner et al., 2006). Tyto parametry se během ontogeneze mění s vývojem jednotlivých tkání a v závislosti na změnách v dostupnosti energetických substrátů.

2.1 Srdeční svalovina a kosterní svalstvo

Mitochondrie srdeční svaloviny a kosterního svalstva se liší v kapacitě pro oxidační fosforylaci, která je u srdeční svaloviny vyšší, a dále signálními dráhami modulujícími mitochondriální metabolismus (Forner et al., 2006). V této práci se budu zabývat především srdeční svalovinou, jelikož srdce hraje od svého založení v rámci ontogenetického vývoje stále stejnou roli, avšak mění se, pro mitochondrie nejpodstatněji, koncentrace dostupného kyslíku. Z hlediska srdce se jedná především o rozdíly v období před a po narození (viz kapitola 5.1). Kosterní svalstvo je v této práci zmiňováno zejména v kontextu s tkáňově a vývojově specifickými podjednotkami komplexu IV (viz kapitola 1.2.1), jejichž exprese je podobná, ale ne stejná jako v srdeční svalovině (viz kapitola 4.2 a 5.1)

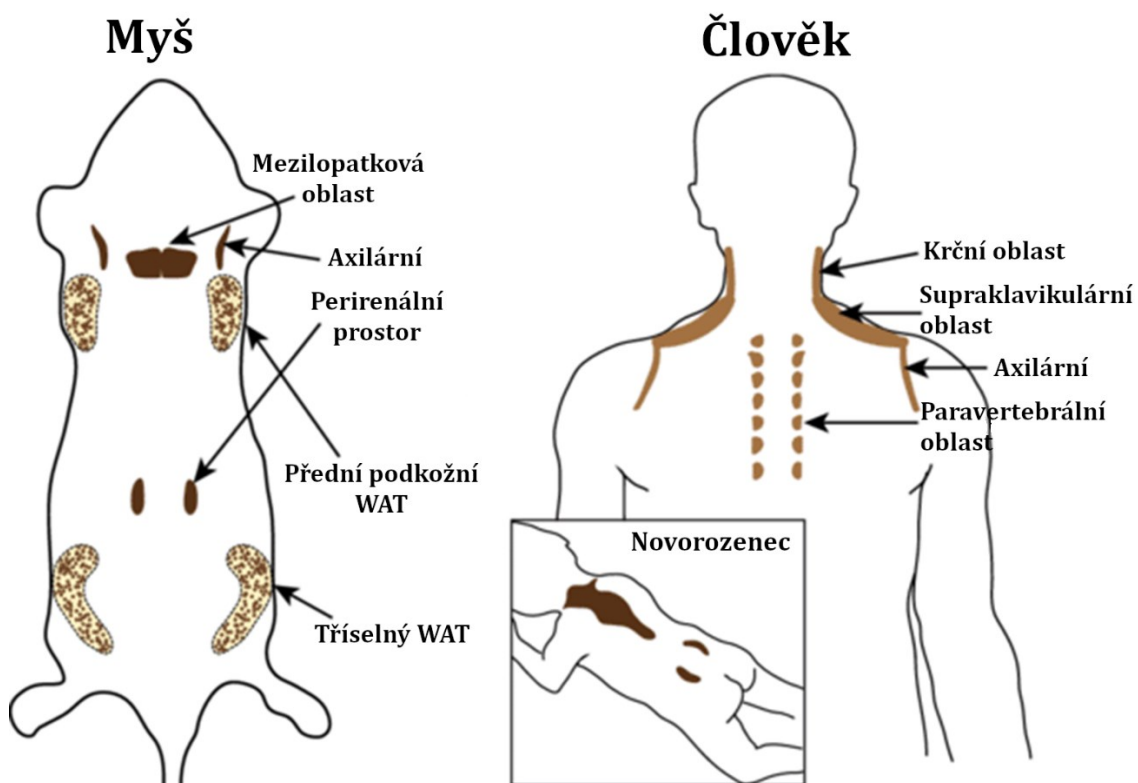
2.2 Játra

Játra mají zcela jinou funkci než svalstvo a proto jsou jejich mitochondrie také odlišné (Forner et al., 2006). Na rozdíl od srdce, které i během nitroděložního vývoje vykonává stejnou funkci jako po narození, funkce, kterou játra vykonávají před a po narození se liší. Zatímco játra po narození slouží k filtrování krve a látek, které dále metabolizují (Si-Tayeb et al., 2010), v prenatálním období hrají roli zejména v krvetvorbě (Golub & Cumano, 2013) a jakožto vstup krve z placenty (Iguchi & Koyanagi, 2009).

Během embryonálního vývoje není hlavním místem hematopoézy kostní dřeň jako je tomu po narození, avšak hematopoetické kmenové buňky se nacházejí v různých strukturách v embryu. K hematopoéze dochází v žloutkovém vaku (Ueno & Weissman, 2006), slezině (Morris et al., 1991) a v játrech, ze kterých v perinatálním období migrují hematopoetické buňky do kostní dřeně, kde budou vykonávat hematopoézu po zbytek života (Wolber et al., 2002).

2.3 Hnědá tuková tkáň

Hnědá tuková tkáň slouží jako zdroj netřesového tepla (teplo není generováno fyzickými pohyby svalů), které je využíváno savci například během hibernace, nebo právě po porodu, když se potomek dostává do prostředí s variabilní a nižší teplotou, než je v děloze. Přes svůj primární význam u novorozenců je hnědá tuková tkáň do určité míry stále přítomna i v dospělosti (Jung et al., 2019). Ke generování tohoto tepla je využito UCP-1 (viz kapitola 1.2.2), který k tomuto využívá protonového gradientu generovaného ETC (Feldmann et al., 2009). Hnědá tuková tkáň se vyskytuje primárně v mezilopatkové oblasti a v oblasti ledvin (viz Obrázek 5).



Obrázek 5: Rozložení hnědé tukové tkáně u myši a člověka; WAT, bílá tuková tkáň; převzato a upraveno od (Ikeda et al., 2018).

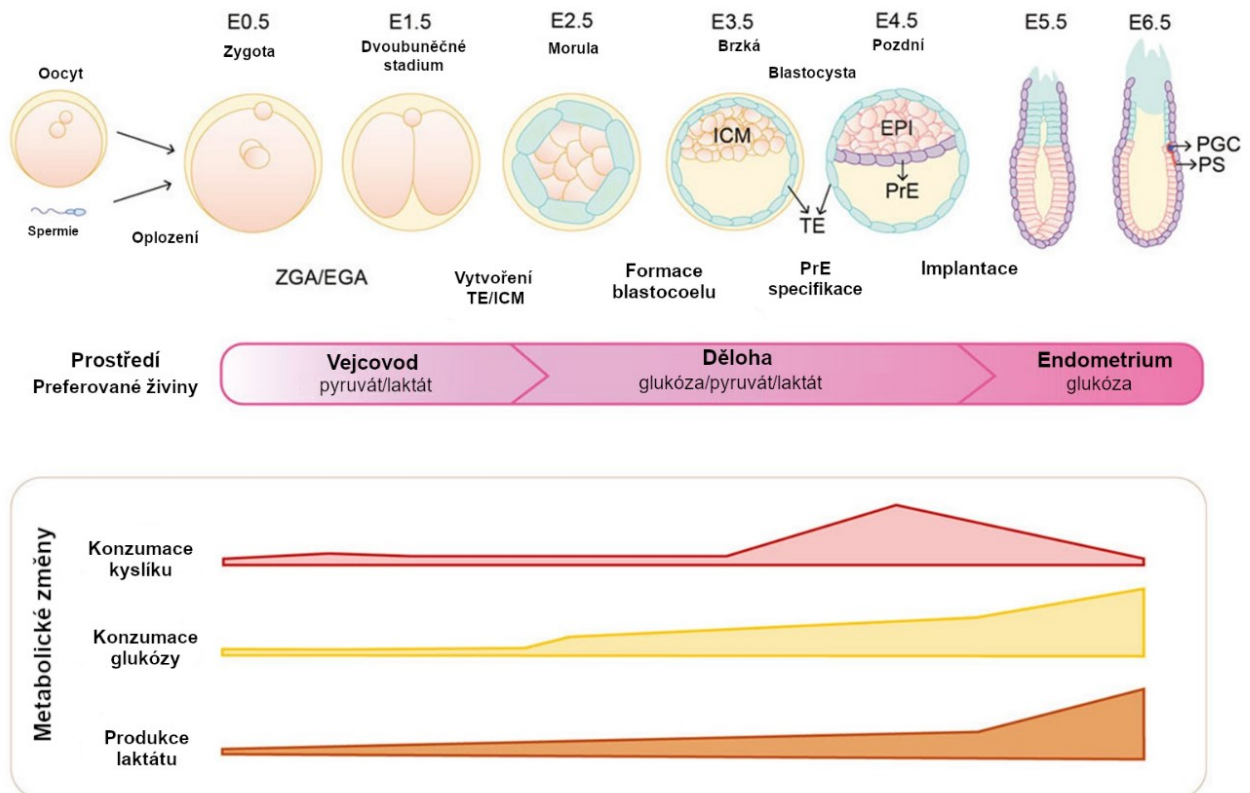
3 Vývoj Embrya

3.1 Preimplantační vývoj

Ontogenetický vývoj fakticky začíná splynutím vajíčka a spermie, a tedy vznikem zygoty. Jelikož určit přesný moment, kdy k oplození ve vejcovodu dojde, je takřka nemožné, je věk zárodku popisován embryonálním věkem (E), což je doba (počítána ve dnech) která uběhla od pohlavní styku (Kojima et al., 2014). Po oplození dochází k rýhování zárodku, mitotickému dělení buněk, při němž ale nedochází ke zvětšování objemu zárodku jako takového a dochází ke vzniku útvaru nazývaného morula (Aiken et al., 2004).

Ve stadiu E4 u myši (porovnání s člověkem a potkanem viz Tabulka 2) dochází k vytvoření dutiny zvané blastocoel a k diferenciaci buněk na: buňky vnitřní buněčné masy neboli inner cell mass (ICM), která se v pozdní blastocystě ještě dělí na epiblast a primitivní endoderm, a buňky trofoektodermu, který dá vzniku placentě (H. Wang & Dey, 2006)

E5 u myši (porovnání s člověkem a potkanem viz Tabulka 2) dochází k průniku blastocysty do dělohy, interakci trofoblastu s výstelkou dělohy (endometriem) a tím k implantaci embrya do stěny dělohy (Bedzhov & Zernicka-Goetz, 2014). Přesný mechanismus implantace se liší napříč savčími druhy, ale výsledek je stejný: vytvoření placenty z trofoblastu, která bude sloužit jakožto rozhraní mezi tělem matky a potomka (Carson et al., 2000).



Obrázek 6: Schématický náčrt změn v preimplantačním embryu myši (od oplození po gastrulaci). Je popsáno místo kde se zárodek nachází, dostupné substráty a převažující metabolické procesy. TE, trofoectoderm; ICM, vnitřní buněčná masa; EPI, epiblast; PGC, primordiální zárodečné buňky; PrE, primitivní endoderm; ZGA/EGA, aktivace embryonálního genomu; PS, primitive sterak; Převezato a upraveno (Pladevall-Morera & Zylicz, 2022).

3.2 Morfogeneze

Po implantaci blastocysty nastává proces zvaný gastrulace. Během gastrulace dochází k migraci a diferenciaci buněk epiblastu do třech zárodečných listů: ektoderm, mesoderm a endoderm. Po dokončení gastrulace jsou také již stanovené základní osy těla (Bardot & Hadjantonakis, 2020).

Nitroděložní vývoj myšího zárodka trvá přibližně tři týdny a k porodu tedy dochází mezi E19 a E21 (porovnání s člověkem a potkanem viz Tabulka 2) (Murray et al., 2010). Postnatálně stále dochází k dalšímu vývoji, ale při narození už jsou přítomné všechny majoritní struktury v plicích (Maeda et al., 2007) a v srdci (Krishnan et al., 2014a).

	Myš	Potkan	Člověk
Vznik blastocysty	E4	E4,5	E6
Počátek implantace	E5	E7,5	E7 - 14
Průběh gastrulace	E6 - 7,5	E8,5 - 9,5	E16 - 20
Funkčně vytvořená placente (dochází k výměně látek pomocí placenty)	E10,5	E12	12. gestační týden
Vznik srdeční kličky	E9,5 - 10,5	E10	6,5. - 7,5. gestační týden
Všechny majoritní srdeční struktury již rozeznatelné	E15,5 - 17,5	E16	9. gestační týden
Počátek organogenese jater	E9	E12	4. gestační týden
Vytvoření definitivní fetální jaterní cirkulace	E12,5	E14	6. gestační týden
Vytvoření intrahepatálních žlučových cest	E16	E17,5	8. - 9. gestační týden
Počátek organogenese hnědé tukové tkáně	E15 - 16	E15 -16	28. gestační týden
Narození	E19 - 21	E20 - 23	38. gestační týden

Tabulka 2: Tabulka porovnávající pro tuto práci podstatné vývojové milníky u myši, potkana a člověka. Zdroje pro data týkající se člověka: (Collardeau-Frachon & Scoazec, 2008a; Desoye & Herrera, 2021; Ghimire et al., 2021; Jauniaux et al., 2000a; Jukic et al., 2013; Khan & Ackerman, 2023; Krishnan et al., 2014b; Vassena et al., 2011). Zdroje pro data týkající se potkana: (Collardeau-Frachon & Scoazec, 2008b; De Rijk et al., 2002a; Garcí'agarcí' et al., 2012; Houštěk et al., 1988a; Kobayashi et al., 2020; Mac Auley et al., 1993; Shedrack et al., 2006; Vassy et al., 1988). Zdroje pro data týkající se myši: (Anson-Cartwright et al., 2000; Carson et al., 2000; Collardeau-Frachon & Scoazec, 2008c; Gordillo et al., 2015; Houštěk et al., 1988a; Krishnan et al., 2014c; Murray et al., 2010; Tam et al., 1993; H. Wang & Dey, 2006).

3.3 Zásobené kyslíkem

Během nitroděložního vývoje se zárodek musí potýkat s poměrně náhlými změnami dostupnosti kyslíku v prostředí, ve kterém se nachází: nízké koncentrace kyslíku ve vejcovodech a v děloze, ve kterých musí zárodek existovat před implantací a vytvořením funkční placenty (Fischer & Bavister, 1993). Dále se mění dostupnost kyslíku pro embryo během vývoje placenty, kdy dochází k morfologickým změnám struktury placenty, které

vedou k umožnění plné výměny kyslíku mezi krví matky a potomka (u člověka k tomu dochází na přelomu prvního a druhého trimestru) (Burton, 2009; Jauniaux et al., 2000b). Další výrazné změny v zásobení kyslíkem nastanou po porodu. Jelikož jsou mitochondrie centrem oxidativního metabolismu (viz kapitola 1.2) hladina kyslíku, která je pro ně dostupná, ovlivňuje jejich metabolickou aktivitu (tyto změny pro specifické tkáně jsou popsány v kapitolách 4 a 5).

3.4 Substráty

Po oplození v preimplantačním období, využívá embryo primárně jakožto substrát pro metabolismus pyruvát, laktát a glukózu, které jsou pro embryo dostupné z prostředí ve kterém se v tu chvíli nachází (Dumollard et al., 2007). Substrát sloužící jakožto primární metabolit se během preimplantačního období mění: nejdříve slouží jakožto hlavní zdroj energie pro embryo oxidační metabolismus pyruvátu (Brinster, 1965), poté od fáze moruly do zahájení implantace roste příjem a metabolizace glukózy, která se stává hlavním substrátem (Leese & Barton, 1984). Laktát není jakožto substrát pro embryonální metabolismus, tak podstatný (Wilding et al., 2002) (viz Obrázek 6).

3.5 ROS a oocyty

Genom mitochondrií se kvůli procesům, které v ni probíhají, nachází v silně oxidačním prostředí vlivem funkce ETC, což vede k riziku poškození mitochondriální DNA (Aguilaniu et al., 2003; Murphy, 2009) (viz kapitola 1.3). Z těchto důvodů je oxidační metabolismus v oocytech držen na nízké úrovni a aktivita jednotlivých komplexů OXPHOS je velmi nízká, primárně pro komplex I (Rodríguez-Nuevo et al., 2022), který generuje svou aktivitou velké množství ROS (Aguilaniu et al., 2003), velké množství ROS je také generováno komplexy II a III (Boveris et al., 1972) Aktivita mitochondrií v neoplozených oocytech je tak držena na relativně nízké úrovni v porovnání s aktivitou ostatních buněk v těle.

3.6 Postfertilizační změny

V době mezi fertilizací a implantací do děložního endometria dochází v mitochondriích k množství změn morfologických i fyziologických. Dochází k změnám distribuce mitochondrií v rámci buňky (Schon et al., 2000; Wilding et al., 2001). Dále dochází

k přerozdělování mitochondrií do dceřiných buněk během rýhování a od stádia blastocysty k nárůstu aktivit těchto mitochondrií a vyšší spotřebě kyslíku (viz Obrázek 6), do stádia blastocysty také nedochází k syntéze nové DNA.

Biogeneze mitochondrií je tedy pozastavena a znovu postupně započíná po znovuoobnovení replikace mitochondriální DNA (Hashimoto et al., 2017). Množství transkripčního faktoru mtTFA, který se podílí na transkripci z mitochondriálního genomu a společně s DNA polymerázou gama na replikaci mitochondriální DNA (Hübscher et al., 1979), se oproti úrovním ve dvoubuněčném stádiu rýhování velmi zvyšuje ve čtyřbuněčném stádiu a klesá až do šestnáctibuněčného stádia, od kdy pak opět narůstá až do stádia blastocysty (Spikings et al., 2007).

Změny se také projevují ve struktuře a tvaru mitochondrií jako takových. Od vzniku zygoty po vytvoření moruly dochází k postupné změně od mitochondrií s hustou matrix, malým množstvím krist a kulatým tvarem, do mitochondrií s relativně méně hustou matrix, větším množstvím krist a podlouhlým tvarem (Hill Shepard et al., 1998; Hillman & Tasca, 1969).

4 Změny v postimplantačním vývoji

4.1 Změny během placentálního období

Od E12 u potkanů (porovnání s myší a člověkem viz Tabulka 2) dochází k dokončení funkčního vývoje placenty, a tedy započetí zásobení embrya větším množstvím kyslíku a živin (De Rijk et al., 2002b). V tomto období tedy dochází ke změnám mitochondrií a jejich metabolismu. Od E11 do E 13 dochází ke zvyšování aktivity OXPHOS komplexů I, III, IV a V, snižování množství mitochondriální DNA v poměru s celkovým množstvím embryonální DNA, zatímco proteinový obsah těchto mitochondrií v porovnání s množstvím mitochondriální DNA stoupá (Alcolea et al., 2007). Z hlediska transkripčních faktorů dochází ke zvýšení exprese PGC-1, avšak transkripční faktory NRF-1 a NRF-2 (Scarpulla, 2006) měly naopak ale sníženou expresi ve E13 oproti E12. Expres mtTFAM, která je transkripčně regulována pomocí NRF však překvapivě zůstala přibližně stejná. To by mohlo poukazovat na posttranskripční modifikace zvyšující aktivitu těchto transkripčních faktorů (Alcolea et al., 2007). Úlohu může hrát i PGC-1 related coactivator (PRC), který interaguje s NRF-1 a zvyšuje expresi genů, které jsou regulované NRF-1. PRC se exprimuje v proliferujících buňkách (U. Andersson & Scarpulla, 2001).

Po zahájení organogeneze se v jednotlivých nově vznikajících tkání začínají objevovat nejenom na tkáni závislé izoformy podjednotek jednotlivých OXPHOS komplexů (Bonne et al., 1993), ale také se objevuje jiné proporční zastoupení jednotlivých OXPHOS komplexů ve tkáních. Například komplex II je vůči ostatním komplexům relativně více zastoupen v játrech než v ostatních tkáních (Antonicka et al., 2006).

4.2 Srdce

Diferenciace buněk mesodermu, které se později stanou buňkami srdeční tkáně, začíná velmi brzy během vývoje. U myši je možné detekovat slabé kontrakce ve vytvářejícím se srdci již v E8 (Tyser et al., 2016) a ke vzniku srdeční kličky, která je počátkem organogeneze srdce, dochází v E9,5 – 10,5 (Krishnan et al., 2014c) (porovnání s člověkem a potkanem viz Tabulka 2) U srdce lze detekovat postupné změny týkající se mitochondriálního metabolismu a jeho přechodu k vyšší produkci energie: zvyšování aerobního metabolismu jakožto části celkově generované energie, navýšení množství OXPHOS komplexů a přechod k více podlouhlé mitochondriální morfologii, u myši již od E10,5 (Xu et al., 2021). Srdce vykonává svoji funkci (rozvod krve a látek v ní přenášených) již během embryonálního vývoje, a se zvětšujícím se embryem se zvětšuje i celková energetická potřeba. Proto dochází i během nitroděložního vývoje k vývoji srdce směrem k vyšší energetické produktivitě.

Tkáňově specifické podjednotky COX VIa a COX VIIa se v prenatálním srdci u člověka nacházejí jak v typu srdečním a tak v typu jaterním. V případě COX VIIa je zastoupení obou izoform podobné, u COX VIa je přítomen jak typ jaterní, tak typ srdeční, avšak typ srdeční převažuje (Bonne et al., 1993). Exprese COX VIa srdečního typu u myši je velmi slabě detekovatelná při počáteční diferenciaci kardiomyocytů, ale dochází k jejímu zvýšení během nitroděložního vývoje. I tak je před porodem v mitochondriích kardiomyocytů exprese srdečního typu stále nižší než exprese jaterního typu (Parsons et al., 1996).

Jednotlivé izoformy MEF2 (značené jako: A, B, C a D) jsou přítomné během vývoje ve velkém množství tkání a v různých zastoupeních (Edmondson et al., 1994a; Iida et al., 1999). Změny zastoupení jednotlivých izoform nekorelují se změnami zastoupení srdečních a jaterních typů podjednotky COX VIa. Co vykazuje korelaci se změnami zastoupení jaterních a srdečních typů podjednotky COX VIa je tkáňově specifická forma MEF2-D - MEF2D α 2. MEF2D α 2 vzniká alternativním splicingem, a je jak tkáňově specifická pro svalovou tkáň.

Vykazuje také vývojovou specifitu, jelikož je přítomná pouze ve finálně diferenciovaných svalových buňkách (Sebastian et al., 2013).

4.3 Hnědá tuková tkáň

Hnědá tuková tkáň slouží jako zdroj netřesové termogeneze (viz kapitola 2.3) První náznaky hnědé tukové tkáně se v potkanech a myších objevují okolo E15 (porovnání s člověkem viz Tabulka 2), v této brzké hnědé tukové tkáni dochází k vývojovým změnám podobným, jako u ostatních tkání: navyšování počtu OXPHOS komplexů, zvyšování počtu a maturace mitochondrií. Přibližně dva dny před porodem ale dochází ke stagnaci množství komplexu V. Syntéza ostatních OXPHOS komplexů není výrazně změněna, zato dochází k rychlé syntéze UCP-1 (Houštěk et al., 1988b). Vzhledem k tomu, že UCP-1 je zodpovědné za termogenní funkci hnědé tukové tkáně (Feldmann et al., 2009), jeho exprese až později v nitroděložním vývoji a těsně před narozením je lehce překvapivá. Většina regulačních mechanismů týkajících se exprese UCP-1 je totiž závislá na teplotním stressu jedince (Coolbaugh et al., 2019), ovšem v prenatálním období je jedinec držen v eutermních podmínkách. Jeden z faktorů regulující funkci hnědé tukové tkáně a expresi UCP-1 jsou α a β -adrenoceptory (Evans et al., 2019), které jsou regulovány pomocí sympatiku, k jehož vývoji dochází poměrně pozdě během nitroděložního vývoje (Evans et al., 2019; Scott-Solomon et al., 2021) a tudíž by prvotní, na teplotním stressu nezávislá, exprese UCP-1 mohla být částečně zapříčiněna právě započítím signalizace sympatiku.

4.4 Játra

Játra hrají u savců velmi důležitou roli během embryonální křevetvorby (Golub & Cumano, 2013) a také jakožto vstupní bod krve přicházející z placenty (Iguchi & Koyanagi, 2009). Játra se u myší začínají vytvářet v E9 (porovnání s člověkem a potkanem viz Tabulka 2), kdy dochází k proliferaci, buněk endodermálního původu, hepatoblastů. Proliferace hepatoblastů trvá do E14,5. Hepatoblasty se diferencují na buňky epitelu interlobulárního žlučovodu a na hepatocyty a to od E13,5 až do E18,5 (Gordillo et al., 2015), E16 dochází k vytvoření intrahepatického žlučovodu (Collardeau-Frachon & Scoazec, 2008d) (porovnání s člověkem a potkanem viz Tabulka 2). Tkáňově specifické podjednotky komplexu IV COX VIa a COX VIIa se v prenatálních játrech vyskytovaly pouze ve formě jaterní (Bonne et al., 1993).

4.5 Placenta

Placenta, stejně jako embryo, prochází během vývoje změnami, jelikož musí nejdříve vytvořit struktury potřebné pro transport látek mezi matkou a potomkem, ale také produkuje látky, které ovlivňují tělo matky a plodu, poptávka po nich se během vývoje plodu mění (Ball et al., 1995; Sorensen et al., 1995).

U člověka je placenta strukturně připravena pro předávání živin, kyslíku a odvodu produktů metabolismu embrya až na začátku 2. trimestru, což spadá na gestační týden 10-12 (Rodesch et al., 1992) (porovnání s myší a potkanem viz Tabulka 2). Ve chvíli, kdy je umožněn tok mateřské krve do placenty, dochází k rychlým a výrazným změnám v obsahu mitochondrií buněk tvořících placentu: dochází ke zvýšení biogeneze mitochondrií, zvyšování mitochondriálního obsahu, aktivita komplexu I se zvyšuje relativně oproti komplexu II a mitochondriální respirace roste. Před tímto nárůstem dochází naopak nejdříve k poklesu (Holland et al., 2017), což naznačuje, že tyto změny by mohly být spojené s poškozením, opravou a následnou adaptací mitochondrií placenty na náhlou změnu prostředí do stavu výrazně oxidativnějšího (H.-C. Lee et al., 2000).

5 Perinatální změny

5.1 Změny ve svalové tkáni

Po porodu, když se novorozenec dostává mimo tělo matky, dochází ke změnám ve fungování jeho srdce, kardiomyocyty zvyšují svoji kontraktilitu a objem pumpované krve se zvýší (Agata et al., 1991). Zvýšení energetické náročnosti spojené s touto změnou, stejně jako vyšší příjem kyslíku novorozencem, vede k zahájení biogeneze mitochondrií a zvýšení jejich množství v kardiomyocytech (Lai et al., 2008; Lehman et al., 2000). Dochází k relativnímu snížení porce ATP získaného z oxidace glukózy a naopak nárůstu jeho množství pocházejícího z beta-oxidace mastných kyselin (Lopaschuk et al., 1991). Na této metabolické změně má zřejmě podíl i morfologie mitochondrie, která se postnatálně stává více podlouhlou (Bach et al., 2003).

Biogeneze mitochondrií je závislá na PGC-1 (Wu et al., 1999c). PGC-1 α a jemu velmi podobný PGC-1 β hrají podstatnou roli právě při biogenezi mitochondrií probíhající v perinatálním období. U myší které měly deaktivovaný jak PGC-1 α , tak PGC-1 β , nedošlo k postnatální biogenezi mitochondrií a umřely velmi brzo na srdeční komplikace (Lai et al.,

2008). Regulace morfologie mitochondrií, v tomto případě jejich prodlužování, je diktováno mitochondriálními fúzními proteiny MFN1, MFN2 a OPA1 (Ishihara et al., 2006; Papanicolaou et al., 2012). Exprese PGC-1 α , PGC-1 β , MFN1, MFN2 a OPA1 se během perinatálního období zvyšuje, pravděpodobně v závislosti na změnách v hladině kyslíku dostupného srdeční tkáni. Zvýšení dostupnosti kyslíku vede ke snížení exprese HIF, který svojí aktivitou negativně působí na expresi PGC-1 β , MFN1, MFN2 a OPA1, avšak nemá vliv na expresi PGC-1 α . Ta je sice také ovlivněna hypoxií, ale není závislá na HIF signalizaci (Neary et al., 2014). HIF dependentní změny v perinatální srdeční tkáni také souvisí s HIF dependentní regulací mitochondriálního metabolismu (viz kapitola 1.4.3). Exprese PGC-1 transkripčních faktorů by také mohla být způsobena teplotním stresem (viz kapitola 1.4.1), který je na novorozence vyvíjen po přechodu do chladnějšího prostředí po porodu.

Exprese srdečního typu podjednotky COX VIa je u myši v období porodu stále nižší než exprese jaterního typu, k vyrovnání a překonání exprese jaterního typu dochází druhý postnatální den vývoje. Tento trend pokračuje dále do dospělosti, se snižující se expresí jaterního typu a zvyšující se expresí srdečního typu podjednotky COX VIa (Parsons et al., 1996). Zastoupení jaterního a srdečního typu podjednotek COX VIa a COX VIIa se mění postnatálně také u lidí a podobně jako u myši exprese jaterního typu COX VIa je poté v dospělosti extrémně nízká, oproti srdečnímu typu, ovšem jaterní typ podjednotky COX VIIa je stále přítomen v nezanedbatelném množství v srdeční tkáni i v dospělosti. Tímto se srdeční svalstvo odlišuje od svalstva kosterního, ve kterém je zastoupení jaterního typu COX VIIa velmi sníženo podobně jako u COX VIa (Bonne et al., 1993). V mitochondriích v myších srdcích je tomu pro podjednotku COX VIIa v dospělosti podobně jako u lidí: převažuje srdeční typ, ale typ jaterní je stále přítomen ve značném množství, k odlišnosti pak dochází u svalů, kde na rozdíl od lidských svalů, je stále jaterní typ COX VIIa výrazně přítomen (Jaradat et al., 1998).

Ke konci nitroděložního vývoje a po narození se v buňkách, jak srdečního svalstva, tak kosterního svalstva zvyšuje zastoupení alternativní formy MEF-2D: MEF2D α 2 (Iida et al., 1999).

5.2 Mesenchymální kmenové buňky

Mesenchymální kmenové buňky jsou buňky se schopností se diferenciovat a dávat tak základ široké škále buněk těla například: buňky svalové, tukové buňky, nebo buňky opěrného a pojivového aparátu. Mitochondrie kmenových buněk svým rozmístěním v buňce připomínají

mitochondrie buněk ze stádií brzkého vývoje jedince (ještě nediferenciovaných buněk) (Lonergan et al., 2006). Také u nich při klidovém stavu (v porovnání s ostatními somatickými buňkami) představuje glykolýza velkou část metabolismu a generování energie (Robert W. Siggins et al., 2008). I když kmenové buňky jsou více podobné těm nediferenciovaným než ostatní somatické buňky, stále u nich dochází ke změnám na úrovni mitochondrií mezi prenatálním a postnatálním obdobím: prenatální mezenchymální kmenové buňky využívají glykolýzu jakožto zdroj energie ve větším množství než postnatální. Morfologicky se také odlišují, podobně jako u jiných buněk dochází k prodlužování mitochondrií a vytváření více výrazných krist. Prenatální buňky reagovaly lépe na pěstování v hypoxických podmínkách (Ravera et al., 2018). Během vývoje kmenových buněk, ztráty pluripotence a při diferenciaci, dochází k většímu využívání aerobního metabolismu, ale i kmenové buňky, které tento vývoj dokončily stále využívají anaerobní metabolismus, v porovnání se somatickými buňkami, jako velkou část svého energetického metabolismu a niky ve kterých se nacházejí jsou oblastmi nízké koncentrace kyslíku. Toto snížení aerobního metabolismu vede ke snížení produkce ROS (Facucho-Oliveira & John St., 2009). Snížená produkce ROS by mohla být obraným mechanismem proti poškození DNA podobně jako u oocytů (viz kapitola 3.5). ROS se také podílí na signálních drahách, které vedou k senescenci kmenových buněk a zvýšení produkce ROS v kmenových buňkách tak vede k jejich smrti (D. Y. Zhang et al., 2013). Nižší aktivita aerobního metabolismu je mimo jiné udržována pomocí transkripčních faktorů HIF, které fungují při snížených koncentracích kyslíku (viz kapitola 1.4.3), které se nacházejí v nikách kmenových buněk. Inhibice funkce HIF vede k postupnému vyčerpání kmenových buněk (Takubo et al., 2010).

5.3 Hnědá tuková tkáň

Po narození dochází v mitochondriích navýšení množství ETC komplexů I, III a IV, avšak ne komplexu II, a dále navýšení množství komplexu V a UCP-1. Poměr mezi UCP-1 a komplexem V se nezměnil u potkanů kteří byli po narození drženi v hypotermickém (22°C) nebo eutermickém (37°C) prostředí, avšak jejich celkový počet a rychlost nárůstů byla vyšší v potkanech v hypotermickém prostředí (Luis & Cuezva, 1989). To naznačuje že teplota prostředí není jediným faktorem, který stojí za změnami v mitochondriích hnědé tukové tkáně v perinatálním období. Nezvyšování množství komplexu II v mitochondriích buněk hnědé tukové tkáně může být způsobeno tím, že přes komplex II dochází při beta-oxidaci mastných kyselin k vytváření velkého množství ROS (Perevoshchikova et al., 2013) a beta-oxidace

mastných kyselin je pro hnědou tukovou tkáň hlavním zdrojem energie (Z. Wang et al., 2021), nízké množství komplexu II relativně k ostatním komplexům OXPHOS by tedy mohla být obrana proti ROS. Sukcinát, který je komplexem II přeměňován na fumarát jakožto součást Krebsova cyklu, je zastoupen ve velkém množství v buňkách hnědé tukové tkáně, avšak je metabolizován málo ve srovnání s jinými tkáněmi (Chapman et al., 2024). Oxidace sukcinátu, jehož množství v buňkách hnědé tukové tkáně se zvyšuje pokud je vystavena chladu (Li et al., 2019), je schopna aktivovat netřesovou termogenezy v hnědé tukové tkáni pravděpodobně prostřednictvím ROS signální dráhy (Mills et al., 2018).

U potkanů k navyšování množství UCP-1 a komplexu V dochází až do 10. postnatálního dne, avšak nárůst se s časem snižuje. Po 10. postnatálním dni se úroveň UCP-1 udržuje na stejné úrovni, ovšem celková termogenní aktivita lehce klesá, a to až do 18. postnatálního dne, kdy začíná klesat strmě (Porrás et al., 1990). Okolo 18. postnatálního dne přecházejí potkani od kojení k pevné stravě, která ale obsahuje výrazně nižší množství lipidů (Ferré et al., 1986). Snížení dostupnosti lipidů vede v hnědé tukové tkáni k downregulaci exprese OXPHOS komplexů, ale ne k downregulaci exprese UCP-1 (Okita et al., 2012). Menší postupné snížení mezi 10. a 18. postnatálním dnem by mohlo být způsobeno postupnou zvyšující se fyzickou aktivitou a postnatálním vývojem svalstva u mladých potkanů (Jamon, 2006).

V mitochondriích hnědé tukové tkáně u myši se objevuje podobné zastoupení srdečního typu podjednotky COX VIIa jako v myších srdcích. Srdeční typ COX VIIa je v hnědé tkáni velmi responzivní k teplotnímu stresu a během snížených teplot je jeho exprese značně zvýšena, zatímco exprese jaterního typu COX VIIa nebyla nijak ovlivněna snížením teploty (Maurer et al., 2015).

5.4 Játra

Játra po narození vykonávají výrazně jiné funkce, než je tomu v prenatálním období: po narození se játra podílejí zejména na filtraci živin z krve, která do nich přichází ze střev, filtrováním toxinů v krvi a také, mimo jiné, se podílejí na udržování homeostáze glukózy v krvi (Si-Tayeb et al., 2010). Tyto změny ve funkci, které játra provádějí, se odrážejí i ve velmi náhlé a rozsáhlé změně genů transkribovaných v hepatocytech v postnatálním období (Hurley et al., 2018). Hepatocyty zastavují svojí proliferaci v době předcházející porodu (u potkanů od E19 do E21) a 1 až 2 dny po porodu (Gruppuso et al., 1997), avšak v mitochondriích probíhají změny podobné jako v jiných tkáních, dochází k biogenezi

mitochondrií, syntéze komplexů OXPHOS, zvyšování zastoupení energie produkované pomocí oxidativního metabolismu oproti anaerobnímu, jakožto části celkově generované energie a navýšení mitochondriální respirace jako takové (Ostronoff et al., 1996; Valcarce et al., 1988).

V játrech dospělého člověka je detekován pouze jaterní typ podjednotky COX VIa i COX VIIa (Bonne et al., 1993).

6 Mitochondriální onemocnění

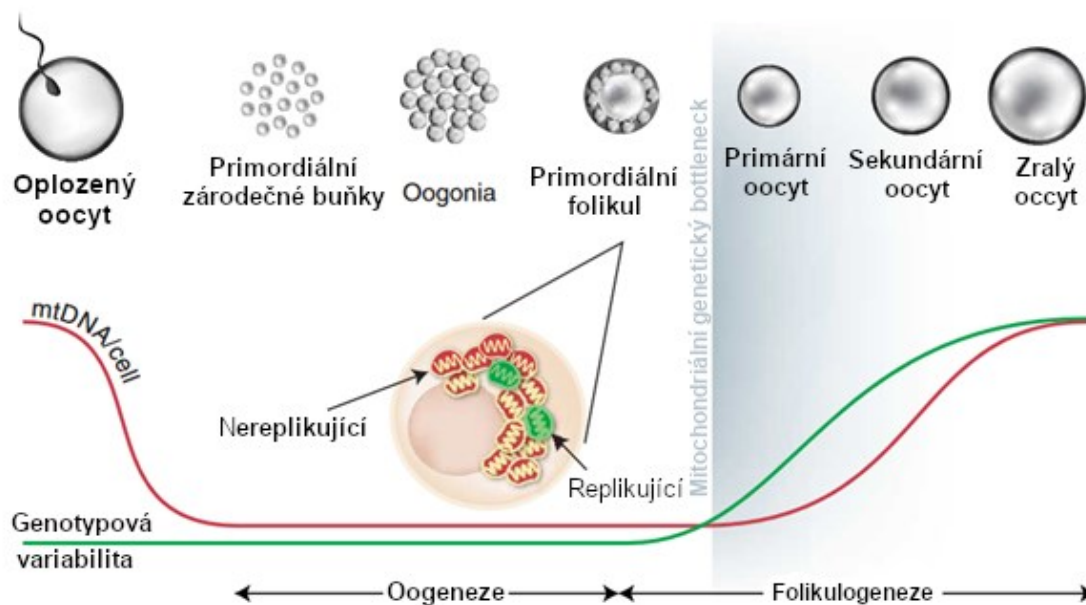
6.1 Úvod

Mitochondriální onemocnění jsou onemocnění, jejichž původem je nesprávné fungování mitochondrií, kvůli mutovanému mitochondriálnímu genomu, nebo mutacím v jaderných genech kódujících mitochondriální proteiny. Vzhledem k tomu, že mitochondrie jsou přítomny a hrají vitální roli ve fungování všech buněk těla, se mitochondriální onemocnění projevují komplikacemi napříč všemi orgánovými soustavami a mnohdy vedou k velmi brzké smrti. Mitochondriální onemocnění ale vykazují různou míru závažnosti a jedinec tak může přežít až do dospělosti, i když většinou s trvalými zdravotními komplikacemi a zkrácenou délkou života (Papadopoulos et al., 2020).

6.2 Přenos

Pokud se jedná o mitochondriální nemoc způsobenou mutací v jaderném genomu, tak je nemoc děděna podle mendelistických pravidel. Pokud je ale mitochondriální onemocnění způsobeno mutací v mitochondriálním genomu, přenáší se pak po mateřské linii, jelikož mitochondrie a s tím i jejich DNA jsou ze spermie eliminovány (Giles et al., 1980). V buňce je mnoho kopií mitochondriálního genomu a počet kopií se liší buněčný typ od buněčného typu (Wai et al., 2010), během rýhování dochází k náhodnému rozdělování mitochondrií do dceřiných buněk, což vytváří tzv. bottleneck efekt (viz Obrázek 7), kvůli kterému může dojít k odstranění, snížení, nebo amplifikaci množství mutované mitochondriální DNA (heteroplazmii) napříč buněčnými liniemi (Wai et al., 2008; H. Zhang et al., 2018). Náhodné rozdělení mitochondrií při vzniku germinální linie buněk vysvětluje rozdíly v heteroplazmii mezi matkou a potomkem i přesto, že je mitochondriální genom děděn pouze maternálně.

Výsledkem různé heteroplazmie mezi tkáněmi je velká diverzita v projevech mitochondriálních onemocnění.



Obrázek 7: schématický náčrt popisující snížení množství mitochondriální DNA po rýhování a efekt náhodného dělení mitochondriální DNA do buněk, které se později stávají oocyty. Převzato od (Wai et al., 2008) a upraveno.

6.3 MELAS

Jedním z nejčastějších onemocnění, které jsou způsobeny mutací v mtDNA a projevují se nejčastěji až v dospělém věku je syndrom MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes). MELAS je onemocnění způsobené bodovou mutací v mitochondriálním genomu. Substitute 3243 adeninu za guanin v genu kódující mitochondriální tRNA pro leucin (Goto et al., 1990). Tato mutace vede ke komplikacím v translaci proteinů kódovaných v mitochondriálním genomu, kterými jsou podjednotky komplexů OXPHOS (viz kapitola 1.2). Snížená kapacita OXPHOS vede k velkému množství komplikací ve velkém množství tkání, ale jako u ostatních mitochondriálních onemocnění nejsou projevy tohoto onemocnění stejné napříč všemi postiženými. Hodně zasaženou tkání je mozek. Lidé s touto mutací trpí stavy podobnými mrtvici, demencí, epilepsií, bolestmi hlavy a problémy se sluchem (Sproule & Kaufmann, 2008; Yatsuga et al., 2012). Svalová tkáň je také zasažena tímto onemocněním, lidé trpí myopatií (Sproule & Kaufmann, 2008; Yatsuga et al., 2012) a děti trpí pomalejším vývojem motoriky (Sproule et al., 2007). Dalšími projevy jsou laktacidóza, komplikace s gastrointestinálním traktem, nižší vzrůst, méně častými projevy jsou kardiomyopatie a diabetes (Hirano & Pavlakis, 1994; Yatsuga et al., 2012).

Heteroplazmie se liší mezi jednotlivými tkáněmi například kvůli náhodnému rozdělení mutovaných mitochondrií během brzkého vývoje (viz kapitola 6.2), ale také se může měnit s věkem. Například u MELAS se heteroplazmie v krvi s věkem obvykle snižuje, pravděpodobně kvůli selekci proti hematopoetickým kmenovým buňkám s vysokým množstvím mutované mtDNA (Rajasimha et al., 2008; Sue et al., 1998). Patologické projevy spojené s MELAS nejsou závislé pouze na heteroplazmii, ale také například na celkovém množství mtDNA a tím také na množství nemutované mtDNA, na věku, nebo na fyziologických potřebách jednotlivých tkání (Scholle et al., 2020). Heteroplazmie je ale stále velmi podstatný indikátor vážnosti onemocnění a hladina heteroplazmie v krvi spjatá na věk pacienta je dobrým indikátorem závažnosti onemocnění (Grady et al., 2018).

6.4 Dětský reverzibilní deficit respiračního řetězce

Dětský reverzibilní deficit respiračního řetězce (anglicky: Reversible infantile respiratory chain deficiency, RIRCD) je mitochondriální onemocnění, které se projevuje extrémní svalovou slabostí, problémy s dýcháním a problémy s příjmem potravy po narození. Během 1. až 2. roku života však dochází k výraznému zlepšení zdravotního stavu jedince, lehčí zdravotní problémy přetrvávají i do dospělosti, ale jedinec již není v ohrožení života (Horvath et al., 2009; Uusimaa et al., 2011). RIRCD je způsobeno mutací genu pro mt-tRNA^{Glu}, která vede ke špatnému fungování zejména OXPHOS komplexu IV.

Po narození, když se u postižených projeví nejhorší příznaky, byly úrovně stabilního stavu mt-tRNA^{Glu} velmi nízké a když došlo ke spontánnímu výraznému zlepšení stavu, hodnoty mt-tRNA^{Glu} se výrazně zvýšily, ale stále byly na poloviční hodnotě co u kontroly (Horvath et al., 2009). Jedním možným vysvětlením může být zvýšená biogeneze mitochondrií, která probíhá po narození, nebo kompenzační transkripce mt-tRNA^{Glu}.

Jedním z navrhovaných důvodů k spontánnímu zlepšení stavu u pacientů trpících RIRCD je změna tkáňově specifických podjednotek OXPHOS komplexu IV COX VIa a COX VIIa, které se objevují v tzv. jaterním typu a srdečním typu. Záměna jaterního typu za srdeční typ koreluje s obdobím, kdy se stav pacientů zlepšuje zdravotní stav, avšak byla detekována zvýšení exprese jak srdečních typů, tak jaterních typů podjednotek COX VIa a COX VIIa a po zlepšení stavu se úrovně exprese vyrovnali s úrovní exprese zdravých jedinců (Boczonadi et al., 2015). Tato studie také měřila hodnoty transkripce v mitochondriích u pacientů trpících RIRCD a tyto hodnoty se nelišily od hodnot u zdravých jedinců, což poukazovalo na to, že

mutace v mt-tRNA^{Glu} způsobující RIRCD negativně dopadá přímo na translaci mitochondriálních proteinů.

Závěr

Energetické potřeby a zdroje, ze kterých může jedinec čerpat jsou během vývoje velmi proměnlivé. Tomu odpovídají mitochondrie změnami ve svých strukturách a metabolismu, kdy například v podmínkách se sníženým kyslíkem v preimplantačním a brzkém postimplantačním období, je preferován anaerobní metabolismus substrátů, které se ale také v této době mění: od pyruvátu, který je dostupný ve vejcovodech, po glukózu, která začne být hlavním zdrojem energie, když se zárodek dostane do dělohy.

Diferenciace buněk také hraje roli na změnách ve fungování mitochondrií, ať již kvůli rozdílným energetickým potřebám mezi tkáněmi, nebo kvůli rozdílným zdrojům energie pro jednotlivé tkáně, například mitochondrie hnědé tukové tkáně, které preferují hlavně beta-oxidaci mastných kyselin, kvůli jejich rozsáhlým zásobám tohoto substrátu. Kyslík je velmi podstatný pro fungování mitochondrií a jeho koncentrace se mění napříč ontogenezí, tyto změny ovlivňují mitochondrie přes HIF závislé i nezávislé signální dráhy. Koncentrace kyslíku a HIF signalizace také hraje roli při udržování kmenových buněk v nediferenciovaném stavu, zvýšená koncentrace kyslíku, která vede ke snížení HIF regulace a tím ke zvýšení respirační kapacity, vede ke stárnutí a diferenciaci kmenových buněk. Faktory, které se podílejí na mitochondriální biogenezi a změnách mitochondriální morfologie, jsou negativně ovlivňovány koncentrací kyslíku, jak přes HIF závislé dráhy (v případě PGC-1 β), tak přes HIF nezávislé dráhy (v případě PGC-1 α).

Změny během buněčné diferenciace nemusí být vždy zcela reaktivní k substrátům, které jsou jim dostupné, ale mohou být ovlivňovány přímo diferenciacními faktory ve tkáních, jako například u exprese srdečního typu podjednotky COX VIa, která je regulována transkripčními faktory MEF2. Jaterní i srdeční forma podjednotky COX VIa mají stejnou regulační funkci v komplexu IV, avšak reagují na jiné faktory, zatímco jaterní typ reaguje na množství palmitolu, srdeční typ reaguje na poměr ATP/ADP, což je vzhledem k metabolismu a funkci svalových tkání efektivnější regulátor.

Funkce hnědé tukové tkáně je úzce spřažena s funkcí UCP-1, jehož exprese je regulována přes PGC-1 a β -adrenergní receptory a to v závislosti na teplotním stresu. Prvotní exprese UCP-1 nastává ještě před narozením, kdy na jedince ještě nepůsobí teplotní stres. Jedná zřejmě o výsledek dokončení vývoje sympatického nervového systému, přes který dochází k aktivaci β -adrenergních receptorů. Sympatický systém se vytváří až později v průběhu vývoje a počátek

signalizace přes tuto osu je zřejmě za prvotní na teplotním stresu nezávislé navýšení exprese UCP-1.

Obecně se u mitochondrií průběžně s věkem objevují změny, které reflektují stále se zvyšující nároky na energii. Například se může jednat o změnu morfologie, kdy postupně dochází pomocí fúze a biogeneze mitochondrií k jejich prodlužování a vytváření většího množství krist. Se zvyšující se energetickou potřebou se také navyšuje počet mitochondrií, jako je tomu například u srdce, které musí pracovat výrazně více z důvodu fyzické aktivity, kterou novorozenec začne vykonávat jakmile se dostane do mimoděložního prostředí.

Různé izoformy mitochondriálních proteinů, které jsou vývojově a tkáňově specifické, byly postulovány jako možný důvod proč při mitochondriálním onemocnění zvaném dětský reverzibilní deficit respiračního řetězce, dochází ke spontánnímu výraznému zlepšení stavu, který časově koreluje s výrazným zvýšením srdečních izoform COX VIa a COX VIIa, ale z dostupných důkazů vyplývá, že tato korelace je více méně náhodná. Zatím nejsou známa žádná mitochondriální onemocnění, která by byla způsobena tkáňově specifickými izoformami komplexů OXPHOS.

Seznam použité literatury

- Agata, Y., Hiraishi, S., Oguchi, K., Misawa, H., Horiguchi, Y., Fujino, N., Yashiro, K., & Shimada, N. (1991). Changes in left ventricular output from fetal to early neonatal life. *The Journal of Pediatrics*, *119*(3), 441–445. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)82060-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)82060-8)
- Aguilaniu, H., Gustafsson, L., Rigoulet, M., & Nyström, T. (2003). Asymmetric inheritance of oxidatively damaged proteins during cytokinesis. *Science*, *299*(5613), 1751–1753. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1080418/SUPPL_FILE/AGUILANIU.SOM.PDF
- Aiken, C. E. M., Swoboda, P. P. L., Skepper, J. N., & Johnson, M. H. (2004). The direct measurement of embryogenic volume and nucleo-cytoplasmic ratio during mouse pre-implantation development. *Reproduction*, *128*(5), 527–535. <https://doi.org/10.1530/REP.1.00281>
- Alcolea, M. P., Colom, B., Lladó, I., García-Palmer, F. J., & Gianotti, M. (2007). Mitochondrial differentiation and oxidative phosphorylation system capacity in rat embryo during placentation period. *Reproduction (Cambridge, England)*, *134*(1), 147–154. <https://doi.org/10.1530/REP-07-0012>
- Anderson, S., Bankier, A. T., Barrell, B. G., De Bruijn, M. H. L., Coulson, A. R., Drouin, J., Eperon, I. C., Nierlich, D. P., Roe, B. A., Sanger, F., Schreier, P. H., Smith, A. J. H., Staden, R., & Young, I. G. (1981). Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*, *290*(5806), 457–465. <https://doi.org/10.1038/290457A0>
- Andersson, S. G., & Kurland, C. G. (1999). Origins of mitochondria and hydrogenosomes. *Current Opinion in Microbiology*, *2*(5), 535–541. [https://doi.org/10.1016/S1369-5274\(99\)00013-2](https://doi.org/10.1016/S1369-5274(99)00013-2)
- Andersson, U., & Scarpulla, R. C. (2001). PGC-1-Related Coactivator, a Novel, Serum-Inducible Coactivator of Nuclear Respiratory Factor 1-Dependent Transcription in Mammalian Cells. *Molecular and Cellular Biology*, *21*(11), 3738. <https://doi.org/10.1128/MCB.21.11.3738-3749.2001>
- Anson-Cartwright, L., Dawson, K., Holmyard, D., Fisher, S. J., Lazzarini, R. A., & Cross, J. C. (2000). The glial cells missing-1 protein is essential for branching morphogenesis in the chorioallantoic placenta. *Nature Genetics* *2000 25:3*, *25*(3), 311–314. <https://doi.org/10.1038/77076>
- Antonicka, H., Sasarman, F., Kennaway, N. G., & Shoubridge, E. A. (2006). The molecular basis for tissue specificity of the oxidative phosphorylation deficiencies in patients with mutations in the mitochondrial translation factor EFG1. *Human Molecular Genetics*, *15*(11), 1835–1846. <https://doi.org/10.1093/HMG/DDL106>
- Arnold, M. A., Kim, Y., Czubryt, M. P., Phan, D., McAnally, J., Qi, X., Shelton, J. M., Richardson, J. A., Bassel-Duby, R., & Olson, E. N. (2007). MEF2C transcription factor controls chondrocyte hypertrophy and bone development. *Developmental Cell*, *12*(3), 377–389. <https://doi.org/10.1016/J.DEVCEL.2007.02.004>
- Bach, D., Pich, S., Soriano, F. X., Vega, N., Baumgartner, B., Oriola, J., Dugaard, J. R., Lloberas, J., Camps, M., Zierath, J. R., Rabasa-Lhoret, R., Wallberg-Henriksson, H., Lavelle, M., Palacín, M., Vidal, H., Rivera, F., Brand, M., & Zorzano, A. (2003). Mitofusin-2 determines mitochondrial network architecture and mitochondrial metabolism: A novel regulatory mechanism altered in obesity. *Journal of Biological Chemistry*, *278*(19), 17190–17197. <https://doi.org/10.1074/JBC.M212754200>
- Ball, K. T., Gunn, T. R., Power, G. G., Asakura, H., & Gluckman, P. D. (1995). A potential role for adenosine in the inhibition of nonshivering thermogenesis in the fetal sheep. *Pediatric Research*, *37*(3), 303–309. <https://doi.org/10.1203/00006450-199503000-00009>
- Bardot, E. S., & Hadjantonakis, A. K. (2020). Mouse gastrulation: Coordination of tissue patterning, specification and diversification of cell fate. *Mechanisms of Development*, *163*, 103617. <https://doi.org/10.1016/J.MOD.2020.103617>
- Bedzhov, I., & Zernicka-Goetz, M. (2014). Self-Organizing Properties of Mouse Pluripotent Cells Initiate Morphogenesis upon Implantation. *Cell*, *156*(5), 1032. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2014.01.023>
- Boczonadi, V., Giunta, M., Lane, M., Tulinius, M., Schara, U., & Horvath, R. (2015). Investigating the role of the physiological isoform switch of cytochrome c oxidase subunits in reversible mitochondrial disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *63*, 32–40. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCEL.2015.01.025>

- Bonne, G., Seibel, P., Possekkel, S., MARSAC, C., & Kadenbach, B. (1993). Expression of human cytochrome c oxidase subunits during fetal development. *European Journal of Biochemistry*, 217(3), 1099–1107. <https://doi.org/10.1111/J.1432-1033.1993.TB18342.X>
- Boss, O., Samec, S., Paoloni-Giacobino, A., Rossier, C., Dulloo, A., Seydoux, J., Muzzin, P., & Giacobino, J. P. (1997). Uncoupling protein-3: a new member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression. *FEBS Letters*, 408(1), 39–42. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(97\)00384-0](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(97)00384-0)
- Boveris, A., Oshino, N., & Chance, B. (1972). The cellular production of hydrogen peroxide. *The Biochemical Journal*, 128(3), 617–630. <https://doi.org/10.1042/BJ1280617>
- Brinster, R. L. (1965). Studies on the development of mouse embryos in vitro. II. The effect of energy source. *Journal of Experimental Zoology*, 158(1), 59–68. <https://doi.org/10.1002/JEZ.1401580106>
- Brower, J. V., Rodic, N., Seki, T., Jorgensen, M., Fliess, N., Yachnis, A. T., McCarrey, J. R., Oh, S. P., & Terada, N. (2007). Evolutionarily conserved mammalian adenine nucleotide translocase 4 is essential for spermatogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 282(40), 29658–29666. <https://doi.org/10.1074/jbc.M704386200>
- Burton, G. J. (2009). Oxygen, the Janus gas; its effects on human placental development and function. *Journal of Anatomy*, 215(1), 27–35. <https://doi.org/10.1111/J.1469-7580.2008.00978.X>
- Carson, D. D., Bagchi, I., Dey, S. K., Enders, A. C., Fazleabas, A. T., Lessey, B. A., & Yoshinaga, K. (2000). Embryo Implantation. *Developmental Biology*, 223(2), 217–237. <https://doi.org/10.1006/DBIO.2000.9767>
- Chapman 1#, S. P., Brunet, T., Mourier, A., Habermann, B. H., & Chapman, S. (2024). MitoMAMMAL: a genome scale model of mammalian mitochondria predicts cardiac and BAT metabolism. *BioRxiv*, 2024.07.26.605281. <https://doi.org/10.1101/2024.07.26.605281>
- Clayton, D. A. (1992). Transcription and Replication of Animal Mitochondrial DNAs. *International Review of Cytology*, 141(C), 217–232. [https://doi.org/10.1016/S0074-7696\(08\)62067-7](https://doi.org/10.1016/S0074-7696(08)62067-7)
- Collardeau-Frachon, S., & Scoazec, J. Y. (2008a). Vascular Development and Differentiation During Human Liver Organogenesis. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, 291(6), 614–627. <https://doi.org/10.1002/AR.20679>
- Collardeau-Frachon, S., & Scoazec, J. Y. (2008b). Vascular Development and Differentiation During Human Liver Organogenesis. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, 291(6), 614–627. <https://doi.org/10.1002/AR.20679>
- Collardeau-Frachon, S., & Scoazec, J. Y. (2008c). Vascular Development and Differentiation During Human Liver Organogenesis. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, 291(6), 614–627. <https://doi.org/10.1002/AR.20679>
- Collardeau-Frachon, S., & Scoazec, J. Y. (2008d). Vascular Development and Differentiation During Human Liver Organogenesis. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, 291(6), 614–627. <https://doi.org/10.1002/AR.20679>
- Coolbaugh, C. L., Damon, B. M., Bush, E. C., Welch, E. B., & Towse, T. F. (2019). Cold exposure induces dynamic, heterogeneous alterations in human brown adipose tissue lipid content. *Scientific Reports 2019 9:1*, 9(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49936-x>
- Covarrubias, L., Hernández-García, D., Schnabel, D., Salas-Vidal, E., & Castro-Obregón, S. (2008). Function of reactive oxygen species during animal development: Passive or active? *Developmental Biology*, 320(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/J.YDBIO.2008.04.041>
- De Rijk, E. P. C. T., Van Esch, E., & Flik, G. (2002a). Pregnancy Dating in the Rat: Placental Morphology and Maternal Blood Parameters. <Http://Dx.Doi.Org/10.1080/019262302753559614>, 30(2), 271–282. <https://doi.org/10.1080/019262302753559614>
- De Rijk, E. P. C. T., Van Esch, E., & Flik, G. (2002b). Pregnancy dating in the rat: placental morphology and maternal blood parameters. *Toxicologic Pathology*, 30(2), 271–282. <https://doi.org/10.1080/019262302753559614>

- Desoye, G., & Herrera, E. (2021). Adipose tissue development and lipid metabolism in the human fetus: The 2020 perspective focusing on maternal diabetes and obesity. *Progress in Lipid Research*, 81, 101082. <https://doi.org/10.1016/J.PLIPRES.2020.101082>
- Doerner, A., Pauschinger, M., Badorff, A., Noutsias, M., Giessen, S., Schulze, K., Bilger, J., Rauch, U., & Schultheiss, H. P. (1997). Tissue-specific transcription pattern of the adenine nucleotide translocase isoforms in humans. *FEBS Letters*, 414(2), 258–262. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(97\)01000-4](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(97)01000-4)
- D'Souza, D., Lai, R. Y. J., Shuen, M., & Hood, D. A. (2012). mRNA stability as a function of striated muscle oxidative capacity. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 303(4), 408–417. <https://doi.org/10.1152/AJPREGU.00085.2012/ASSET/IMAGES/LARGE/ZH60161279930007.JPEG>
- Dumollard, R., Duchen, M., & Carroll, J. (2007). The role of mitochondrial function in the oocyte and embryo. *Current Topics in Developmental Biology*, 77, 21–49. [https://doi.org/10.1016/S0070-2153\(06\)77002-8](https://doi.org/10.1016/S0070-2153(06)77002-8)
- Echtay, K. S. (2007). Mitochondrial uncoupling proteins—What is their physiological role? *Free Radical Biology and Medicine*, 43(10), 1351–1371. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2007.08.011>
- Edmondson, D. G., Lyons, G. E., Martin, J. F., & Olson, E. N. (1994a). Mef2 gene expression marks the cardiac and skeletal muscle lineages during mouse embryogenesis. *Development (Cambridge, England)*, 120(5), 1251–1263. <https://doi.org/10.1242/DEV.120.5.1251>
- Edmondson, D. G., Lyons, G. E., Martin, J. F., & Olson, E. N. (1994b). Mef2 gene expression marks the cardiac and skeletal muscle lineages during mouse embryogenesis. *Development (Cambridge, England)*, 120(5), 1251–1263. <https://doi.org/10.1242/DEV.120.5.1251>
- Evans, B. A., Merlin, J., Bengtsson, T., & Hutchinson, D. S. (2019). Adrenoceptors in white, brown, and brite adipocytes. *British Journal of Pharmacology*, 176(14), 2416. <https://doi.org/10.1111/BPH.14631>
- Fabrizi, G. M., Sadlock, J., Hirano, M., Mita, S., Koga, Y., Rizzuto, R., Zeviani, M., & Schon, E. A. (1992). Differential expression of genes specifying two isoforms of subunit VIa of human cytochrome c oxidase. *Gene*, 119(2), 307–312. [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(92\)90288-Z](https://doi.org/10.1016/0378-1119(92)90288-Z)
- Facucho-Oliveira, J. M., & John St., J. C. (2009). The Relationship Between Pluripotency and Mitochondrial DNA Proliferation During Early Embryo Development and Embryonic Stem Cell Differentiation. *Stem Cell Reviews and Reports 2009 5:2*, 5(2), 140–158. <https://doi.org/10.1007/S12015-009-9058-0>
- Feldmann, H. M., Golozoubova, V., Cannon, B., & Nedergaard, J. (2009). UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. *Cell Metabolism*, 9(2), 203–209. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2008.12.014>
- Ferré, P., Decaux, J. F., Issad, T., & Girard, J. (1986). Changes in energy metabolism during the suckling and weaning period in the newborn. *Reproduction, Nutrition, Developpement*, 26(2B), 619–631. <https://doi.org/10.1051/RND:19860413>
- Fischer, B., & Bavister, B. D. (1993). Oxygen tension in the oviduct and uterus of rhesus monkeys, hamsters and rabbits. *Reproduction*, 99(2), 673–679. <https://doi.org/10.1530/JRF.0.0990673>
- Fleury, C., Neverova, M., Collins, S., Raimbault, S., Champigny, O., Levi-Meyrueis, C., Bouillaud, F., Seldin, M. F., Surwit, R. S., Ricquier, D., & Warden, C. H. (1997). Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nature Genetics 1997 15:3*, 15(3), 269–272. <https://doi.org/10.1038/ng0397-269>
- Forner, F., Foster, L. J., Campanaro, S., Valle, G., & Mann, M. (2006). Quantitative proteomic comparison of rat mitochondria from muscle, heart, and liver. *Molecular and Cellular Proteomics*, 5(4), 608–619. <https://doi.org/10.1074/mcp.M500298-MCP200>
- Frank, V., & Kadenbach, B. (1996). Regulation of the H⁺/e⁻ stoichiometry of cytochrome c oxidase from bovine heart by intramitochondrial ATP/ADP ratios. *FEBS Letters*, 382(1–2), 121–124. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(96\)00096-8](https://doi.org/10.1016/0014-5793(96)00096-8)
- García-garcía, S., Marcela, G., Monsalve, R., Mari, M., Cristina, M., Garibay, P., Angel, M., Martí-nezmartí-martí-nez Manuel, A., Di, D., Sofi'a, D.-C., Sofi'a, S., La, D. E., Patricia, R.-S., Rami, R.-R., Bladimir, R., Sa'nchez, A., Sa'nchez, S., Go, G., Concepcio'n, G., & Concepcio'n, C. (2012).

- Chronological and Morphological Study of Heart Development in the Rat. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, 295(8), 1267–1290.
<https://doi.org/10.1002/AR.22508>
- Ghimire, S., Mantziou, V., Moris, N., & Martinez Arias, A. (2021). Human gastrulation: The embryo and its models. *Developmental Biology*, 474, 100–108. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2021.01.006>
- Giles, R. E., Blanc, H., Cann, H. M., & Wallace aD., C. (1980). Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 77(11), 6715–6719. <https://doi.org/10.1073/PNAS.77.11.6715>
- Golub, R., & Cumano, A. (2013). Embryonic hematopoiesis. *Blood Cells, Molecules & Diseases*, 51(4), 226–231. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2013.08.004>
- Gordillo, M., Evans, T., & Gouon-Evans, V. (2015). Orchestrating liver development. *Development (Cambridge, England)*, 142(12), 2094. <https://doi.org/10.1242/DEV.114215>
- Goto, Y. I., Nonaka, I., & Horai, S. (1990). A mutation in the tRNA^{Leu}(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990 348:6302, 348(6302), 651–653.
<https://doi.org/10.1038/348651a0>
- Grady, J. P., Pickett, S. J., Ng, Y. S., Alston, C. L., Blakely, E. L., Hardy, S. A., Feeney, C. L., Bright, A. A., Schaefer, A. M., Gorman, G. S., McNally, R. J., Taylor, R. W., Turnbull, D. M., & McFarland, R. (2018). mt DNA heteroplasmy level and copy number indicate disease burden in m.3243A>G mitochondrial disease. *EMBO Molecular Medicine*, 10(6).
https://doi.org/10.15252/EMMM.201708262/SUPPL_FILE/EMMM201708262-SUP-0001-APPENDIX.PDF
- Gruppuso, P. A., Awad, M., Bienieki, T. C., Boylan, J. M., Fernando, S., & Faris, R. A. (1997). Modulation of mitogen-independent hepatocyte proliferation during the perinatal period in the rat. *In Vitro Cellular & Developmental Biology. Animal*, 33(7), 562–568. <https://doi.org/10.1007/S11626-997-0099-X>
- Hashimoto, S., Morimoto, N., Yamanaka, M., Matsumoto, H., Yamochi, T., Goto, H., Inoue, M., Nakaoka, Y., Shibahara, H., & Morimoto, Y. (2017). Quantitative and qualitative changes of mitochondria in human preimplantation embryos. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 34(5), 573–580.
<https://doi.org/10.1007/S10815-017-0886-6>
- Hernández-García, D., Wood, C. D., Castro-Obregón, S., & Covarrubias, L. (2010). Reactive oxygen species: A radical role in development? *Free Radical Biology and Medicine*, 49(2), 130–143.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.03.020>
- Hill Shepard, T., Muffley, L. A., & Smith, L. T. (1998). *Ultrastructural Study of Mitochondria and Their Cristae in Embryonic Rats and Primate (N. nemistrina)*. 252, 383–392. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(199811\)252:3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(199811)252:3)
- Hillman, N., & Tasca, R. J. (1969). Ultrastructural and autoradiographic studies of mouse cleavage stages. *The American Journal of Anatomy*, 126(2), 151–173. <https://doi.org/10.1002/AJA.1001260203>
- Hinchliffe, P., & Sazanov, L. A. (2005). Biochemistry: Organization of iron-sulfur clusters in respiratory complex I. *Science*, 309(5735), 771–774.
https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1113988/SUPPL_FILE/HINCHLIFFE.SOM.PDF
- Hirano, M., & Pavlakis, S. G. (1994). Topical Review: Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Strokelike Episodes (MELAS): Current Concepts.
[Http://Dx.Doi.Org/10.1177/088307389400900102](http://Dx.Doi.Org/10.1177/088307389400900102), 9(1), 4–13.
<https://doi.org/10.1177/088307389400900102>
- Holland, O. J., Hickey, A. J. R., Alvsaker, A., Moran, S., Hedges, C., Chamley, L. W., & Perkins, A. V. (2017). Changes in mitochondrial respiration in the human placenta over gestation. *Placenta*, 57, 102–112.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.06.011>
- Horvath, R., Kemp, J. P., Tuppen, H. A. L., Hudson, G., Oldfors, A., Marie, S. K. N., Moslemi, A. R., Servidei, S., Holme, E., Shanske, S., Kollberg, G., Jayakar, P., Pyle, A., Marks, H. M., Holinski-Feder, E., Scavina, M., Walter, M. C., Oku, J., Günther-Scholz, A., ... Dimauro, S. (2009). Molecular basis of infantile

- reversible cytochrome c oxidase deficiency myopathy. *Brain*, 132(11), 3165.
<https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWP221>
- Houštěk, J., Kopecký, J., Rychter, Z., & Soukup, T. (1988a). Uncoupling protein in embryonic brown adipose tissue — existence of nonthermogenic and thermogenic mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, 935(1), 19–25. [https://doi.org/10.1016/0005-2728\(88\)90103-X](https://doi.org/10.1016/0005-2728(88)90103-X)
- Houštěk, J., Kopecký, J., Rychter, Z., & Soukup, T. (1988b). Uncoupling protein in embryonic brown adipose tissue — existence of nonthermogenic and thermogenic mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, 935(1), 19–25. [https://doi.org/10.1016/0005-2728\(88\)90103-X](https://doi.org/10.1016/0005-2728(88)90103-X)
- Hübscher, U., Kuenzle, C. C., & Spadari, S. (1979). Functional roles of DNA polymerases beta and gamma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 76(5), 2316–2320.
<https://doi.org/10.1073/PNAS.76.5.2316>
- Hurley, E., Zabala, V., Boylan, J. M., Gruppuso, P. A., & Sanders, J. A. (2018). Hepatic Gene Expression During the Perinatal Transition in the Rat. *Gene Expression*, 19(1), 1.
<https://doi.org/10.3727/105221618X15293258688953>
- Iguchi, K., & Koyanagi, N. (2009). Hepatic Circulation: Physiology and Pathophysiology. *Respiration and Circulation*, 30(7), 732–734. <https://doi.org/10.4199/C00004ED1V01Y200910ISP001>
- Iida, K., Hidaka, K., Takeuchi, M., Nakayama, M., Yutani, C., Mukai, T., & Morisaki, T. (1999). Expression of MEF2 genes during human cardiac development. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 187(1), 15–23. <https://doi.org/10.1620/TJEM.187.15>
- Ikeda, K., Maretich, P., & Kajimura, S. (2018). The Common and Distinct Features of Brown and Beige Adipocytes. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 29(3), 191–200.
<https://doi.org/10.1016/J.TEM.2018.01.001>
- Ishihara, N., Fujita, Y., Oka, T., & Mihara, K. (2006). Regulation of mitochondrial morphology through proteolytic cleavage of OPA1. *EMBO Journal*, 25(13), 2966–2977.
<https://doi.org/10.1038/SJ.EMBOJ.7601184>
- Iwata, S., Lee, J. W., Okada, K., Lee, J. K., Iwata, M., Rasmussen, B., Link, T. A., Ramaswamy, S., & Jap, B. K. (1998). Complete structure of the 11-subunit bovine mitochondrial cytochrome bc1 complex. *Science*, 281(5373), 64–71. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.281.5373.64/ASSET/2E7540BC-1CAC-49CA-8E2E-AB156457FB0B/ASSETS/GRAPHIC/SE2886645005.JPG>
- Jamon, M. (2006). The early development of motor control in neonate rat. *Comptes Rendus Palevol*, 5(3–4), 657–666. <https://doi.org/10.1016/J.CRPV.2005.11.018>
- Janssen, R. J. R. J., Nijtmans, L. G., van den Heuvel, L. P., & Smeitink, J. A. M. (2006). Mitochondrial complex I: Structure, function and pathology. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 29(4), 499–515.
<https://doi.org/10.1007/S10545-006-0362-4>
- Jaradat, S. A., Ko, M. S. H., & Grossman, L. I. (1998). Tissue-Specific Expression and Mapping of the Cox7a Gene in Mouse. *Genomics*, 49(3), 363–370. <https://doi.org/10.1006/GENO.1998.5279>
- Jauniaux, E., Watson, A. L., Hempstock, J., Bao, Y. P., Skepper, J. N., & Burton, G. J. (2000a). Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *The American Journal of Pathology*, 157(6), 2111–2122. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64849-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64849-3)
- Jauniaux, E., Watson, A. L., Hempstock, J., Bao, Y. P., Skepper, J. N., & Burton, G. J. (2000b). Onset of Maternal Arterial Blood Flow and Placental Oxidative Stress: A Possible Factor in Human Early Pregnancy Failure. *The American Journal of Pathology*, 157(6), 2111–2122.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64849-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64849-3)
- Jonckheere, A. I., Smeitink, J. A. M., & Rodenburg, R. J. T. (2012). Mitochondrial ATP synthase: architecture, function and pathology. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 35(2), 211.
<https://doi.org/10.1007/S10545-011-9382-9>
- Jukic, A. M., Baird, D. D., Weinberg, C. R., McConaughy, D. R., & Wilcox, A. J. (2013). Length of human pregnancy and contributors to its natural variation. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 28(10), 2848.
<https://doi.org/10.1093/HUMREP/DET297>

- Jung, S. M., Sanchez-Gurmaches, J., & Guertin, D. A. (2019). Brown Adipose Tissue Development and Metabolism. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 251, 3. https://doi.org/10.1007/164_2018_168
- Kadenbach, B., & Merle, P. (1981). On the function of multiple subunits of cytochrome c oxidase from higher eukaryotes. *FEBS Letters*, 135(1), 1–11. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(81\)80932-5](https://doi.org/10.1016/0014-5793(81)80932-5)
- Khan, Y. S., & Ackerman, K. M. (2023). Embryology, Week 1. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554562/>
- Klingenberg, M., Echtay, K. S., Bienengraeber, M., Winkler, E., & Huang, S. G. (1999). Structure–Function Relationship in UCP1. *International Journal of Obesity* 1999 23:6, 23(6), S24–S29. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800939>
- Kobayashi, T., Kobayashi, H., Goto, T., Takashima, T., Oikawa, M., Ikeda, H., Terada, R., Yoshida, F., Sanbo, M., Nakauchi, H., Kurimoto, K., & Hirabayashi, M. (2020). Germline development in rat revealed by visualization and deletion of Prdm14. *Development (Cambridge)*, 147(4). <https://doi.org/10.1242/DEV.183798/266799/AM/GERMLINE-DEVELOPMENT-IN-RAT-REVEALED-BY>
- Kojima, Y., Tam, O. H., & Tam, P. P. L. (2014). Timing of developmental events in the early mouse embryo. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 34, 65–75. <https://doi.org/10.1016/J.SEMCDB.2014.06.010>
- Krishnan, A., Samtani, R., Dhanantwari, P., Lee, E., Yamada, S., Shiota, K., Donofrio, M. T., Leatherbury, L., & Lo, C. W. (2014a). A detailed comparison of mouse and human cardiac development. *Pediatric Research* 2014 76:6, 76(6), 500–507. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.128>
- Krishnan, A., Samtani, R., Dhanantwari, P., Lee, E., Yamada, S., Shiota, K., Donofrio, M. T., Leatherbury, L., & Lo, C. W. (2014b). A Detailed Comparison of Mouse and Human Cardiac Development. *Pediatric Research*, 76(6), 500. <https://doi.org/10.1038/PR.2014.128>
- Krishnan, A., Samtani, R., Dhanantwari, P., Lee, E., Yamada, S., Shiota, K., Donofrio, M. T., Leatherbury, L., & Lo, C. W. (2014c). A Detailed Comparison of Mouse and Human Cardiac Development. *Pediatric Research*, 76(6), 500. <https://doi.org/10.1038/PR.2014.128>
- Lai, L., Leone, T. C., Zechner, C., Schaeffer, P. J., Kelly, S. M., Flanagan, D. P., Medeiros, D. M., Kovacs, A., & Kelly, D. P. (2008). Transcriptional coactivators PGC-1 α and PGC-1 β control overlapping programs required for perinatal maturation of the heart. *Genes and Development*, 22(14), 1948–1961. <https://doi.org/10.1101/GAD.1661708>
- Lee, H.-C., Yin, P.-H., Lu, C.-Y., Chi, C.-W., & Wei, Y.-H. (2000). Increase of mitochondria and mitochondrial DNA in response to oxidative stress in human cells. *Biochemical Journal*, 348(2), 425–432. <https://doi.org/10.1042/BJ3480425>
- Lee, I., & Kadenbach, B. (2001). Palmitate decreases proton pumping of liver-type cytochrome c oxidase. *European Journal of Biochemistry*, 268(24), 6329–6334. <https://doi.org/10.1046/J.0014-2956.2001.02602.X>
- Leese, H. J., & Barton, A. M. (1984). Pyruvate and glucose uptake by mouse ova and preimplantation embryos. *Reproduction*, 72(1), 9–13. <https://doi.org/10.1530/JRF.0.0720009>
- Lehman, J. J., Barger, P. M., Kovacs, A., Saffitz, J. E., Medeiros, D. M., & Kelly, D. P. (2000). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 promotes cardiac mitochondrial biogenesis. *The Journal of Clinical Investigation*, 106(7), 847–856. <https://doi.org/10.1172/JCI10268>
- Li, B., Li, L., Li, M., Lam, S. M., Wang, G., Wu, Y., Zhang, H., Niu, C., Zhang, X., Liu, X., Hambly, C., Jin, W., Shui, G., & Speakman, J. R. (2019). Microbiota Depletion Impairs Thermogenesis of Brown Adipose Tissue and Browning of White Adipose Tissue. *Cell Reports*, 26(10), 2720–2737.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.02.015>
- Lonergan, T., Brenner, C., & Bavister, B. (2006). Differentiation-related changes in mitochondrial properties as indicators of stem cell competence. *Journal of Cellular Physiology*, 208(1), 149–153. <https://doi.org/10.1002/JCP.20641>

- Lopaschuk, G. D., Spafford, M. A., & Marsh, D. R. (1991). Glycolysis is predominant source of myocardial ATP production immediately after birth. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, *261*(6 30-6). <https://doi.org/10.1152/AJPHEART.1991.261.6.H1698>
- Luis, A. M., & Cuezva, J. M. (1989). Rapid postnatal changes in F1-ATPase proteins and in the uncoupling protein in brown adipose tissue mitochondria of the newborn rat. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *159*(1), 216–222. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(89\)92425-X](https://doi.org/10.1016/0006-291X(89)92425-X)
- Mac Auley, A., Werb, Z., & Mirkes, P. E. (1993). Characterization of the unusually rapid cell cycles during rat gastrulation. *Development (Cambridge, England)*, *117*(3), 873–883. <https://doi.org/10.1242/DEV.117.3.873>
- Maeda, Y., Davé, V., & Whitsett, J. A. (2007). Transcriptional control of lung morphogenesis. *Physiological Reviews*, *87*(1), 219–244. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00028.2006>
- Maurer, S. F., Fromme, T., Grossman, L. I., Hüttemann, M., & Klingenspor, M. (2015). The brown and brite adipocyte marker *Cox7a1* is not required for non-shivering thermogenesis in mice. *Scientific Reports 2015 5:1*, *5*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/srep17704>
- McLennan, H. R., & Esposti, M. D. (2000). The contribution of mitochondrial respiratory complexes to the production of reactive oxygen species. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, *32*(2), 153–162. <https://doi.org/10.1023/A:1005507913372/METRICS>
- Mills, E. L., Pierce, K. A., Jedrychowski, M. P., Garrity, R., Winther, S., Vidoni, S., Yoneshiro, T., Spinelli, J. B., Lu, G. Z., Kazak, L., Banks, A. S., Haigis, M. C., Kajimura, S., Murphy, M. P., Gygi, S. P., Clish, C. B., & Chouchani, E. T. (2018). Accumulation of succinate controls activation of adipose tissue thermogenesis. *Nature 2018 560:7716*, *560*(7716), 102–106. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0353-2>
- Morris, L., Graham, C. F., & Gordon, S. (1991). Macrophages in haemopoietic and other tissues of the developing mouse detected by the monoclonal antibody F4/80. *Development*, *112*(2), 517–526. <https://doi.org/10.1242/DEV.112.2.517>
- Murphy, M. P. (2009). How mitochondria produce reactive oxygen species. *The Biochemical Journal*, *417*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1042/BJ20081386>
- Murray, S. A., Morgan, J. L., Kane, C., Sharma, Y., Heffner, C. S., Lake, J., & Donahue, L. R. (2010). Mouse Gestation Length Is Genetically Determined. *PLOS ONE*, *5*(8), e12418. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0012418>
- Neary, M. T., Ng, K. E., Ludtmann, M. H. R., Hall, A. R., Piotrowska, I., Ong, S. B., Hausenloy, D. J., Mohun, T. J., Abramov, A. Y., & Breckenridge, R. A. (2014). Hypoxia signaling controls postnatal changes in cardiac mitochondrial morphology and function. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *74*, 340–352. <https://doi.org/10.1016/J.YJMCC.2014.06.013>
- Okamoto, S. I., Krainc, D., Sherman, K., & Lipton, S. A. (2000). Antiapoptotic role of the p38 mitogen-activated protein kinase-myocyte enhancer factor 2 transcription factor pathway during neuronal differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *97*(13), 7561–7566. <https://doi.org/10.1073/PNAS.130502697>
- Okita, N., Hayashida, Y., Kojima, Y., Fukushima, M., Yuguchi, K., Mikami, K., Yamauchi, A., Watanabe, K., Noguchi, M., Nakamura, M., Toda, T., & Higami, Y. (2012). Differential responses of white adipose tissue and brown adipose tissue to caloric restriction in rats. *Mechanisms of Ageing and Development*, *133*(5), 255–266. <https://doi.org/10.1016/J.MAD.2012.02.003>
- Ostronoff, L. K., Izquierdo, J. M., Enríquez, J. A., Montoya, J., & Cuezva, J. M. (1996). Transient activation of mitochondrial translation regulates the expression of the mitochondrial genome during mammalian mitochondrial differentiation. *Biochemical Journal*, *316*(1), 183–191. <https://doi.org/10.1042/BJ3160183>
- Papadopoulos, C., Wahbi, K., Behin, A., Bougouin, W., Stojkovic, T., Leonard-Louis, S., Berber, N., Lombès, A., Duboc, D., Jardel, C., Eymard, B., & Laforêt, P. (2020). Incidence and predictors of total mortality in 267 adults presenting with mitochondrial diseases. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *43*(3), 459–466. <https://doi.org/10.1002/JIMD.12185>
- Papanicolaou, K. N., Kikuchi, R., Ngoh, G. A., Coughlan, K. A., Dominguez, I., Stanley, W. C., & Walsh, K. (2012). Mitofusins 1 and 2 are essential for postnatal metabolic remodeling in heart. *Circulation Research*, *111*(8), 1012–1026. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.274142>

- Parsons, W. J., Sanders Williams, R., Shelton, J. M., Luo, Y., Kessler, D. J., & Richardson, J. A. (1996). Developmental regulation of cytochrome oxidase subunit VIa isoforms in cardiac and skeletal muscle. *https://doi.org/10.1152/Ajheart.1996.270.2.H567*, 270(2 39-2). <https://doi.org/10.1152/AJPHEART.1996.270.2.H567>
- Perevoshchikova, I. V., Quinlan, C. L., Orr, A. L., Gerencser, A. A., & Brand, M. D. (2013). Sites of superoxide and hydrogen peroxide production during fatty acid oxidation in rat skeletal muscle mitochondria. *Free Radical Biology & Medicine*, 0, 298. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2013.04.006>
- Pitceathly, R. D. S., Rahman, S., Wedatilake, Y., Polke, J. M., Cirak, S., Foley, A. R., Sailer, A., Hurles, M. E., Stalker, J., Hargreaves, I., Woodward, C. E., Sweeney, M. G., Muntoni, F., Houlden, H., Taanman, J. W., & Hanna, M. G. (2013). NDUFA4 Mutations Underlie Dysfunction of a Cytochrome c Oxidase Subunit Linked to Human Neurological Disease. *Cell Reports*, 3(6), 1795–1805. <https://doi.org/10.1016/J.CELREP.2013.05.005>
- Pladevall-Morera, D., & Zyllicz, J. J. (2022). Chromatin as a sensor of metabolic changes during early development. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 1014498. <https://doi.org/10.3389/FCELL.2022.1014498/BIBTEX>
- Porras, A., Peñas, M., Fernández, M., & Benito, M. (1990). Development of the uncoupling protein in the rat brown-adipose tissue during the perinatal period. Its relationship with the mitochondrial GDP-binding and GDP-sensitive ion permeabilities and respiration. *European Journal of Biochemistry*, 187(3), 671–675. <https://doi.org/10.1111/J.1432-1033.1990.TB15352.X>
- Puigserver, P., Wu, Z., Park, C. W., Graves, R., Wright, M., & Spiegelman, B. M. (1998). A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*, 92(6), 829–839. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81410-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81410-5)
- Rajasimha, H. K., Chinnery, P. F., & Samuels, D. C. (2008). Selection against Pathogenic mtDNA Mutations in a Stem Cell Population Leads to the Loss of the 3243A→G Mutation in Blood. *American Journal of Human Genetics*, 82(2), 333–343. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.10.007>
- Ravera, S., Podestà, M., Sabatini, F., Fresia, C., Columbaro, M., Bruno, S., Fulcheri, E., Ramenghi, L. A., & Frassoni, F. (2018). Mesenchymal stem cells from preterm to term newborns undergo a significant switch from anaerobic glycolysis to the oxidative phosphorylation. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 75(5), 889–903. <https://doi.org/10.1007/S00018-017-2665-Z/FIGURES/9>
- Robert W. Siggins, I., Zhang, P., Welsh, D., LeCapitaine, N. J., & Nelson, S. (2008). Stem Cells, Phenotypic Inversion, and Differentiation. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 1(1), 2. <http://pmc/articles/PMC2596332/>
- Rodesch, F., Simon, P., Donner, C., & Jauniaux, E. (1992). Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 80(2), 283–285.
- Rodríguez-Nuevo, A., Torres-Sanchez, A., Duran, J. M., De Guirior, C., Martínez-Zamora, M. A., & Böke, E. (2022). Oocytes maintain ROS-free mitochondrial metabolism by suppressing complex I. *Nature* 2022 607:7920, 607(7920), 756–761. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04979-5>
- Scarpulla, R. C. (2006). Nuclear control of respiratory gene expression in mammalian cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 97(4), 673–683. <https://doi.org/10.1002/JCB.20743>
- Scholle, L. M., Zierz, S., Mawrin, C., Wickenhauser, C., & Urban, D. L. (2020). Heteroplasmy and Copy Number in the Common m.3243A>G Mutation—A Post-Mortem Genotype–Phenotype Analysis. *Genes* 2020, Vol. 11, Page 212, 11(2), 212. <https://doi.org/10.3390/GENES11020212>
- Schon, E. A., Kim, S. H., Ferreira, J. C., Magalhães, P., Grace, M., Warburton, D., & Gross, S. J. (2000). Mitochondrial distribution and function in oocytes and early embryos. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 15 Suppl 2, 189–198. https://doi.org/10.1093/HUMREP/15.SUPPL_2.189
- Scott-Solomon, E., Boehm, E., & Kuruvilla, R. (2021). The sympathetic nervous system in development and disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 22(11), 685. <https://doi.org/10.1038/S41583-021-00523-Y>
- Sebastian, S., Faralli, H., Yao, Z., Rakopoulos, P., Pali, C., Cao, Y., Singh, K., Liu, Q. C., Chu, A., Aziz, A., Brand, M., Tapscott, S. J., & Dilworth, F. J. (2013). Tissue-specific splicing of a ubiquitously expressed

- transcription factor is essential for muscle differentiation. *Genes & Development*, 27(11), 1247–1259. <https://doi.org/10.1101/GAD.215400.113>
- Seelan, R. S., Gopalakrishnan, L., Scarpulla, R. C., & Grossman, L. I. (1996). Cytochrome c Oxidase Subunit VIIa Liver Isoform. *Journal of Biological Chemistry*, 271(4), 2112–2120. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.4.2112>
- Semenza, G. L. (1999). Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 15(Volume 15, 1999), 551–578. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.CELLBIO.15.1.551/CITE/REFWORKS>
- Semenza, G. L., & Wang, G. L. (1992). A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Molecular and Cellular Biology*, 12(12), 5447. <https://doi.org/10.1128/MCB.12.12.5447>
- Shedrack, I., Nwocha, C., Ikechukwu, J., & Author, C. (2006). A New And Simple Method Of Confirmatory Detection Of Mating In Albino Rats (*Rattus norvegicus*). *Animal Research International*, 3(3), 527–530. <https://doi.org/10.4314/ARI.V3I3.40784>
- Shen, H., McElhinny, A. S., Cao, Y., Gao, P., Liu, J., Bronson, R., Griffin, J. D., & Wu, L. (2006). The Notch coactivator, MAML1, functions as a novel coactivator for MEF2C-mediated transcription and is required for normal myogenesis. *Genes & Development*, 20(6), 675. <https://doi.org/10.1101/GAD.1383706>
- Shimada, S., Shinzawa-Itoh, K., Baba, J., Aoe, S., Shimada, A., Yamashita, E., Kang, J., Tateno, M., Yoshikawa, S., & Tsukihara, T. (2017). Complex structure of cytochrome c –cytochrome c oxidase reveals a novel protein–protein interaction mode . *The EMBO Journal*, 36(3), 291–300. https://doi.org/10.15252/EMBJ.201695021/SUPPL_FILE/EMBJ201695021-SUP-0002-EVFIGS.PDF
- Sinkler, C. A., Kalpage, H., Shay, J., Lee, I., Malek, M. H., Grossman, L. I., & Hüttemann, M. (2017a). Tissue- and Condition-Specific Isoforms of Mammalian Cytochrome c Oxidase Subunits: From Function to Human Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/1534056>
- Sinkler, C. A., Kalpage, H., Shay, J., Lee, I., Malek, M. H., Grossman, L. I., & Hüttemann, M. (2017b). Tissue- and Condition-Specific Isoforms of Mammalian Cytochrome c Oxidase Subunits: From Function to Human Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017(1), 1534056. <https://doi.org/10.1155/2017/1534056>
- Si-Tayeb, K., Lemaigre, F. P., & Duncan, S. A. (2010). Organogenesis and development of the liver. *Developmental Cell*, 18(2), 175–189. <https://doi.org/10.1016/J.DEVCEL.2010.01.011>
- Sorensen, S., Momsen, G., Ruge, S., & Pedersen, J. F. (1995). Pregnancy: Differential increase in the maternal serum concentrations of the placental proteins human chorionic gonadotrophin, pregnancy-specific β 1-glycoprotein, human placental lactogen and pregnancy-associated plasma protein-a during the first half of normal pregnancy, elucidated by means of a mathematical model. *Human Reproduction*, 10(2), 453–458. <https://doi.org/10.1093/OXFORDJOURNALS.HUMREP.A135961>
- Spikings, E. C., Alderson, J., & St. John, J. C. (2007). Regulated Mitochondrial DNA Replication During Oocyte Maturation Is Essential for Successful Porcine Embryonic Development. *Biology of Reproduction*, 76(2), 327–335. <https://doi.org/10.1095/BIOLREPROD.106.054536>
- Sproule, D. M., & Kaufmann, P. (2008). Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Strokelike Episodes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1142(1), 133–158. <https://doi.org/10.1196/ANNALS.1444.011>
- Sproule, D. M., Kaufmann, P., Engelstad, K., Starc, T. J., Hordof, A. J., & De Vivo, D. C. (2007). Wolff-Parkinson-White Syndrome in Patients With MELAS. *Archives of Neurology*, 64(11), 1625–1627. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.64.11.1625>
- Stappen, R., & Krämer, R. (1994). Kinetic mechanism of phosphate/phosphate and phosphate/OH⁻ antiports catalyzed by reconstituted phosphate carrier from beef heart mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, 269(15), 11240–11246. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)78116-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)78116-2)
- Sue, C. M., Quigley, A., Katsabanis, S., Kapsa, R., Crimmins, D. S., Byrne, E., & Morris, J. G. L. (1998). Detection of MELAS A3243G point mutation in muscle, blood and hair follicles. *Journal of the Neurological Sciences*, 161(1), 36–39. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(98\)00179-8](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(98)00179-8)

- Sun, F., Huo, X., Zhai, Y., Wang, A., Xu, J., Su, D., Bartlam, M., & Rao, Z. (2005). Crystal structure of mitochondrial respiratory membrane protein Complex II. *Cell*, *121*(7), 1043–1057. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.05.025>
- Takubo, K., Goda, N., Yamada, W., Iriuchishima, H., Ikeda, E., Kubota, Y., Shima, H., Johnson, R. S., Hirao, A., Suematsu, M., & Suda, T. (2010). Regulation of the HIF-1 α level is essential for hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell*, *7*(3), 391–402. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.06.020>
- Tam, P. P. L., Williams, E. A., & Chan, W. Y. (1993). Gastrulation in the mouse embryo: Ultrastructural and molecular aspects of germ layer morphogenesis. *Microscopy Research and Technique*, *26*(4), 301–328. <https://doi.org/10.1002/JEMT.1070260405>
- Thames, E. L., Newton, D. A., Black, S. A., & Bowman, L. H. (2000). Role of mRNA stability and translation in the expression of cytochrome c oxidase during mouse myoblast differentiation: instability of the mRNA for the liver isoform of subunit VIa. *Biochemical Journal*, *351*(1), 133–142. <https://doi.org/10.1042/BJ3510133>
- Tucker, E. J., Wanschers, B. F. J., Szklarczyk, R., Mountford, H. S., Wijeyeratne, X. W., van den Brand, M. A. M., Leenders, A. M., Rodenburg, R. J., Reljić, B., Compton, A. G., Frazier, A. E., Bruno, D. L., Christodoulou, J., Endo, H., Ryan, M. T., Nijtmans, L. G., Huynen, M. A., & Thorburn, D. R. (2013). Mutations in the UQCC1-Interacting Protein, UQCC2, Cause Human Complex III Deficiency Associated with Perturbed Cytochrome b Protein Expression. *PLOS Genetics*, *9*(12), e1004034. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PGEN.1004034>
- Tyser, R. C. V., Miranda, A. M. A., Chen, C. M., Davidson, S. M., Srinivas, S., & Riley, P. R. (2016). Calcium handling precedes cardiac differentiation to initiate the first heartbeat. *ELife*, *5*(OCTOBER2016). <https://doi.org/10.7554/ELIFE.17113>
- Ueno, H., & Weissman, I. L. (2006). Clonal Analysis of Mouse Development Reveals a Polyclonal Origin for Yolk Sac Blood Islands. *Developmental Cell*, *11*(4), 519–533. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2006.08.001>
- Uusimaa, J., Jungbluth, H., Fratter, C., Crisponi, G., Feng, L., Zeviani, M., Hughes, I., Treacy, E. P., Birks, J., Brown, G. K., Sewry, C. A., McDermott, M., Muntoni, F., & Poulton, J. (2011). Reversible infantile respiratory chain deficiency is a unique, genetically heterogenous mitochondrial disease. *Journal of Medical Genetics*, *48*(10), 660–668. <https://doi.org/10.1136/JMG.2011.089995>
- Valcarce, C., Navarrete, R. M., Encabo, P., Loeches, E., Satrustegui, J., & Cuezva, J. M. (1988). Postnatal development of rat liver mitochondrial functions. The roles of protein synthesis and of adenine nucleotides. *Journal of Biological Chemistry*, *263*(16), 7767–7775. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)68565-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)68565-5)
- Vassena, R., Boué, S., González-Roca, E., Aran, B., Auer, H., Veiga, A., & Belmonte, J. C. I. (2011). Waves of early transcriptional activation and pluripotency program initiation during human preimplantation development. *Development*, *138*(17), 3699–3709. <https://doi.org/10.1242/DEV.064741>
- Vassy, J., Kraemer, M., Chalumeau, M. T., & Foucrier, J. (1988). Development of the fetal rat liver: ultrastructural and stereological study of hepatocytes. *Cell Differentiation*, *24*(1), 9–24. [https://doi.org/10.1016/0045-6039\(88\)90082-6](https://doi.org/10.1016/0045-6039(88)90082-6)
- Virbasius, J. V., & Scarpulla, R. C. (1994). Activation of the human mitochondrial transcription factor A gene by nuclear respiratory factors: a potential regulatory link between nuclear and mitochondrial gene expression in organelle biogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *91*(4), 1309–1313. <https://doi.org/10.1073/PNAS.91.4.1309>
- Wai, T., Ao, A., Zhang, X., Cyr, D., Dufort, D., & Shoubridge, E. A. (2010). The Role of Mitochondrial DNA Copy Number in Mammalian Fertility. *Biology of Reproduction*, *83*(1), 52–62. <https://doi.org/10.1095/BIOLREPROD.109.080887>
- Wai, T., Teoli, D., & Shoubridge, E. A. (2008). The mitochondrial DNA genetic bottleneck results from replication of a subpopulation of genomes. *Nature Genetics*, *40*(12), 1484–1488. <https://doi.org/10.1038/NG.258>
- Wan, B., & Moreadith, R. W. (1995). Structural characterization and regulatory element analysis of the heart isoform of cytochrome c oxidase VIa. *The Journal of Biological Chemistry*, *270*(44), 26433–26440. <https://doi.org/10.1074/JBC.270.44.26433>

- Wang, G. L., Jiang, B. H., Rue, E. A., & Semenza, G. L. (1995). Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *92*(12), 5510. <https://doi.org/10.1073/PNAS.92.12.5510>
- Wang, H., & Dey, S. K. (2006). Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models. *Nature Reviews Genetics* *2006* *7*:3, 7(3), 185–199. <https://doi.org/10.1038/nrg1808>
- Wang, Z., Wang, Q. A., Liu, Y., & Jiang, L. (2021). Energy metabolism in brown adipose tissue. *The FEBS Journal*, *288*(12), 3647–3662. <https://doi.org/10.1111/FEBS.16015>
- Wikström, M. (1984). Two protons are pumped from the mitochondrial matrix per electron transferred between NADH and ubiquinone. *FEBS Letters*, *169*(2), 300–304. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(84\)80338-5](https://doi.org/10.1016/0014-5793(84)80338-5)
- Wilding, M., Dale, B., Marino, M., Di Matteo, L., Alviggi, C., Pisaturo, M. L., Lombardi, L., & De Placido, G. (2001). Mitochondrial aggregation patterns and activity in human oocytes and preimplantation embryos. *Human Reproduction (Oxford, England)*, *16*(5), 909–917. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/16.5.909>
- Wilding, M., Fiorentino, A., De Simone, M. L., Infante, V., De Matteo, L., Marino, M., & Dale, B. (2002). Energy substrates, mitochondrial membrane potential and human preimplantation embryo division. *Reproductive Biomedicine Online*, *5*(1), 39–42. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)61595-7](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)61595-7)
- Wolber, F. M., Leonard, E., Michael, S., Orschell-Traycoff, C. M., Yoder, M. C., & Srour, E. F. (2002). Roles of spleen and liver in development of the murine hematopoietic system. *Experimental Hematology*, *30*(9), 1010–1019. [https://doi.org/10.1016/S0301-472X\(02\)00881-0](https://doi.org/10.1016/S0301-472X(02)00881-0)
- Wu, Z., Puigserver, P., Andersson, U., Zhang, C., Adelmant, G., Mootha, V., Troy, A., Cinti, S., Lowell, B., Scarpulla, R. C., & Spiegelman, B. M. (1999a). Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell*, *98*(1), 115–124. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80611-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80611-X)
- Wu, Z., Puigserver, P., Andersson, U., Zhang, C., Adelmant, G., Mootha, V., Troy, A., Cinti, S., Lowell, B., Scarpulla, R. C., & Spiegelman, B. M. (1999b). Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell*, *98*(1), 115–124. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80611-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80611-X)
- Wu, Z., Puigserver, P., Andersson, U., Zhang, C., Adelmant, G., Mootha, V., Troy, A., Cinti, S., Lowell, B., Scarpulla, R. C., & Spiegelman, B. M. (1999c). Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell*, *98*(1), 115–124. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80611-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80611-X)
- Xu, M., Yao, J., Shi, Y., Yi, H., Zhao, W., Lin, X., & Yang, Z. (2021). The SRCAP chromatin remodeling complex promotes oxidative metabolism during prenatal heart development. *Development (Cambridge, England)*, *148*(8). <https://doi.org/10.1242/DEV.199026>
- Yang, J., Liu, X., Bhalla, K., Kim, C. N., Ibrado, A. M., Cai, J., Peng, T. I., Jones, D. P., & Wang, X. (1997). Prevention of apoptosis by Bcl-2: Release of cytochrome c from mitochondria blocked. *Science*, *275*(5303), 1129–1132. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.275.5303.1129/ASSET/74DD786A-AEE5-4803-B88F-C2615D551ECB/ASSETS/GRAPHIC/SE0874824004.JPEG>
- Yatsuga, S., Povalko, N., Nishioka, J., Katayama, K., Kakimoto, N., Matsuishi, T., Kakuma, T., & Koga, Y. (2012). MELAS: A nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, *1820*(5), 619–624. <https://doi.org/10.1016/J.BBAGEN.2011.03.015>
- Yoshikawa, S., Shinzawa-Itoh, K., & Tsukihara, T. (1998). Crystal structure of bovine heart cytochrome c oxidase at 2.8 Å resolution. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, *30*(1), 7–14. <https://doi.org/10.1023/A:1020595108560>
- Zhang, D. Y., Pan, Y., Zhang, C., Yan, B. X., Yu, S. S., Wu, D. L., Shi, M. M., Shi, K., Cai, X. X., Zhou, S. S., Wang, J. B., Pan, J. P., & Zhang, L. H. (2013). Wnt/β-catenin signaling induces the aging of mesenchymal stem cells through promoting the ROS production. *Molecular and Cellular Biochemistry*, *374*(1–2), 13–20. <https://doi.org/10.1007/S11010-012-1498-1/FIGURES/5>
- Zhang, H., Burr, S. P., & Chinnery, P. F. (2018). The mitochondrial DNA genetic bottleneck: inheritance and beyond. *Essays in Biochemistry*, *62*(3), 225–234. <https://doi.org/10.1042/EBC20170096>

Zhang, J., Wang, X., Vikash, V., Ye, Q., Wu, D., Liu, Y., & Dong, W. (2016). ROS and ROS-Mediated Cellular Signaling. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016(1), 4350965.
<https://doi.org/10.1155/2016/4350965>