

УДК 576.311.347.6

Современные представления о роли митохондрий в функционировании клетки

Исрапилова А. И.

Османова П. М.

Гаджиева А. К.

Магомедова К. М.

Дагестанский государственный университет, биологический факультет

За последние десятилетия было накоплено большое количество новых сведений, которые позволяют с новой стороны взглянуть на общепринятые модели, касающиеся митохондрий, их функций и строения. И в данном сообщении были собраны все основные новые открытия, которые позволят посмотреть на митохондрии с новой стороны.

Ключевые слова: Митохондрии, АТФ, Кальциевый обмен, апоптоз, фосфорилирование

Modern views on the role of mitochondria in the functioning of cells

Israpilova A.I

Osmanova P.M

Gadjieva A.K

Magomedova K.M.

Dagestan State University, faculty of biology

Over the past decades, a large amount of new information has been accumulated, which allows us to take a fresh look at the generally accepted models regarding mitochondria, their functions and structure. And in this message, all the main new discoveries were collected, which will allow you to look at mitochondria from a new perspective.

Keywords : Mitochondria, ATP, Calcium metabolism, apoptosis, phosphorylation

Митохондрии представляют собой внутриклеточные органеллы эукариот, основной функцией которых является выработка АТФ в результате реакции окислительного фосфорилирования. (Logan, 2006)

Каждая митохондрия содержит высокоспециализированные мембраны, играющие ключевую роль в ее активности. Мембраны образуют два изолированных митохондриальных компартмента: внутренний матрикс и узкое межмембранное пространство. Каждый отдел содержит уникальный набор белков. В состав наружной мембраны входит белок порин, который образует широкие гидрофильные каналы в липидном бислое. (Максимович, 2015). В результате эта мембрана напоминает сито, проницаемое для всех молекул массой менее 10000 дальтон, в том числе низкомолекулярных. Эти молекулы могут проникать в межмембранное пространство, но большая их часть не способна проходить через непроницаемую внутреннюю мембрану. Основная функциональная часть митохондрии – матрикс и окружающая его внутренняя мембрана. Внутренняя мембрана содержит большое количество «двойного» фосфолипида кардиолипина (30%), что обеспечивает непроницаемость мембраны для ионов и отличается необычно высоким содержанием белка (около 70% от веса). Многие из белков являются компонентами электронтранспортной цепи, поддерживающей протонный градиент на мембране. Другой большой белковый комплекс – фермент АТФ-синтаза, катализирующий синтез АТФ, через который протоны возвращаются в матрикс по электрохимическому градиенту (Egazo-Oliveras, 2014).

Во внутреннюю митохондриальную мембрану встроены ферменты дыхательной цепи, необходимые для процесса окислительного фосфорилирования, образующего основную часть АТФ, и транспортные белки, обуславливающие ее избирательную проницаемость. Внутренняя мембрана митохондрий непроницаема для H^+ , OH^- , всех анионов и катионов. Транспорт необходимых веществ и неорганических ионов происходит при участии белков-переносчиков (Serricchio, 2018). Матрикс митохондрий имеет

более вязкую консистенцию по сравнению с цитоплазмой клетки. В нем находятся ферменты, митохондриальная ДНК, рибосомы, органические соединения, ионы, соли кальция и магния. Ферменты, расположенные в матриксе, участвуют в цикле Кребса, окислительном фосфорилировании, окислении пирувата и бета-окислении жирных кислот. Субстратом для окислительного метаболизма в митохондриях служат главным образом жирные кислоты и пируват, образуемый в результате гликолиза в цитозоле. Эти вещества избирательно транспортируются из цитозоля в митохондриальный матрикс, где распадаются до двухуглеродных групп, присоединенных к ацетилкоферменту А (ацетил-СоА). В составе молекулы ацетил-СоА каждая ацетильная группа поступает в цикл Кребса для дальнейшего расщепления, где при окислении двухуглеродных атомов ацетил-СоА происходит извлечение высокоэнергетических электронов.

Роль митохондрий в энергетике клетки

Наиболее характерной особенностью митохондрий является содержание в них большого числа ферментов, участвующих в аэробном «дыхании». Большая часть энергии, которая освобождается при переносе электронов, аккумулируется в макроэргических фосфатных связях АТФ. (Максимович, 2015)

Окисление ацетильной группы в цикле Кребса ведет к образованию молекул восстановленного NADH и восстановленного FADH₂. Вначале почти вся энергия, получаемая на ранних этапах окисления питательных веществ, аккумулируется в форме высокоэнергетических электронов NADH и FADH₂. NADH, компонент NADH-дегидрогеназного комплекса, образовавшийся в цитозоле при гликолизе, передает свои электроны в дыхательную цепь. Так как NADH не способен проходить через внутреннюю мембрану, перенос электронов от него осуществляется непрямым путем при помощи одной из челночных систем, транспортирующих в митохондрию карнитин, который после окисления возвращается в цитозоль с последующим его восстановлением с помощью NADH. Другой субстрат, FADH₂ передает свои

электроны в дыхательную цепь непосредственно. Электроны этих субстратов восстанавливают молекулярный кислород (акцептор электронов) в дыхательной цепи с образованием метаболической воды. Так как большое количество высвобождаемой энергии используется ферментами внутренней мембраны для образования АТФ из АДФ, эти реакции называют окислительным фосфорилированием. На внутренней мембране создается электрохимический протонный градиент. Митохондриальная дыхательная цепь внутренней мембраны способна перемещать протоны H^+ . При прохождении электронов по дыхательной цепи происходит их «откачивание» из матрикса. АТФ-синтаза может использовать энергию гидролиза АТФ для переноса H^+ через мембрану, а при достаточно большом протонном градиенте протоны начинают «течь» через фермент в обратном направлении, что сопровождается синтезом АТФ. Все белки-переносчики электронов группируются в 4 больших комплекса дыхательных ферментов, каждый из которых содержит трансмембранные белки, прочно закрепляющие комплекс во внутренней мембране митохондрии. Комплекс I (NADH-убихиноноксидоредуктаза; NADH-дегидрогеназа), комплекс II (сукцинатдегидрогеназа; сукцинат-убихинон оксидоредуктаза), комплекс III (комплекс цитохромов b, c1; убихинон-цитохром c оксидоредуктаза), комплекс IV (цитохром c оксидаза; цитохромоксидаза; цитохром c-O₂ оксидоредуктаза). Каждый последующий комплекс обладает большим сродством к электронам, чем предыдущий. (Logan, 2006) Электроны последовательно переходят от одного комплекса на другой, пока не восстановят кислород, являющийся их акцептором. (Максимович, 2015)

Синтез АТФ – не единственный процесс, идущий за счет энергии электрохимического градиента. В матриксе, где находятся ферменты, участвующие в цикле Кребса и других метаболических реакциях, необходимо поддерживать высокие концентрации различных субстратов. Поэтому через внутреннюю мембрану должны транспортироваться различные несущие заряд субстраты. Их активно перекачивают против электрохимических градиентов

встроенные в мембрану белки-переносчики. Энергия электрохимического протонного градиента используется также для переноса в матрикс ионов Ca^{2+} , которые играют важную роль в регуляции активности некоторых митохондриальных ферментов. Большое значение имеет поглощение митохондриями этих ионов для удаления их из цитозоля, где высокая концентрация Ca^{2+} является опасной. (Cloonan 2013)

Роль митохондрий в кальциевом гомеостазе

Центральным механизмом в реализации иммунного ответа является кальциевая сигнализация. Иммунореактивность лимфоцитов обеспечивается интеграцией митохондрий и механизмов кальциевой сигнализации. Митохондрии играют важную роль в гомеостазе Ca^{2+} лимфоцитов, как и в других клетках. Они имеют огромный потенциал для его быстрого накопления, поэтому участвуют в модуляции пространственно-временного профиля кальциевых сигналов (Bonifaz 2015, Chandel 2014).

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает изучение работы митохондрий как кальциевых депо клетки в процессе реализации специфических функций иммунокомпетентных клеток, так как белки компоненты этой сложной системы регуляции кальциевого гомеостаза могут рассматриваться в качестве молекул-мишеней для направленной регуляции функциональной активности лимфоцитов в норме и при патологических процессах (воспаление, аутоиммунная патология, аллергические реакции, иммунодефициты).

Взаимосвязь между динамикой митохондрий и кальциевыми сигналами связана с двумя аспектами клеточных функций: хемотаксисом и регуляцией формирования иммунологического синапса. Иммунологический синапс представляет собой важный кальций – зависимый процесс, который осуществляется во время активации лимфоцитов (Kock 2016). Особая роль при этом принадлежит митохондриям, так как способность митохондрий поглощать Ca^{2+} оказывает влияние на формирование кальциевых сигналов и их распространение. Во время активации лимфоцитов митохондрии

локализируются вблизи иммунологического синапса, образуют сложный структурный комплекс, связывающий мембраны эндоплазматического ретикулума (ЭПР) с мембранами митохондрий и плазматической мембраной, так называемую «ассоциированную мембрану» (Quintanaa 2012). Поглощая ионы из внутриклеточной среды, данные органеллы, накапливают их в матриксе митохондрий и высвобождают избыточное количество в цитозоль. Так митохондрии регулируют уровень Ca^{2+} , действуя в качестве буферов, активируют или ограничивают действие кальциевых сигналов в клетке, а именно, контролируют уровень Ca^{2+} в цитозоле и цитоплазматических микродоменах, изменяя частоту осцилляций кальциевых сигналов и снижая амплитуду распространяющихся волн (Dupont 2014).

Стабильный уровень Ca^{2+} в митохондриях сохраняется в результате равномерного накопления ионов и их высвобождения при значительном повышении уровня Ca^{2+} в матриксе, за счет слаженной работы транспортной системы внешней и внутренней мембран митохондрий. Данная система включает основной канал тока Ca^{2+} через наружную мембрану – потенциал-зависимый анионный канал; также систему унипорта внутренней мембраны и его молекулярные компоненты, регулирующие активность; два пути высвобождения Ca^{2+} в цитозоль – $\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$ насос и проницаемая пора мембраны митохондрий. Ток Ca^{2+} через потенциал – зависимый канал и систему унипорта осуществляется за счет электрохимического протонного градиента (Kaufman 2014).

Изучение способности митохондрий поглощать Ca^{2+} показало, что аккумуляция Ca^{2+} осуществляется за счет градиента разности потенциалов ($\Delta\psi$), энергии, образующегося при окислении субстратов или активности H^+ АТФазы. Отношение уровня Ca^{2+} при равновесии ($\Delta\mu_{\text{Ca}} = 0$) составляет $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{мит}} / [\text{Ca}^{2+}]_{\text{цит}} = 10^6$, с учетом мембранного потенциала и заряда иона.

Так, в цитозоле уровень кальция составляет в норме 10^{-7}M , тогда как в матриксе – 10^{-1}M . Однако для митохондрий такое значение не совместимо с их жизнедеятельностью, поэтому Ca^{2+} высвобождается через систему

антипорта при значительном повышении в матриксе. Митохондрии поглощают Ca^{2+} если уровень ионов в цитозоле превышает 400 нМ. Ток Ca^{2+} из матрикса в электроневозбудимых клетках зависит от механизма $\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена. Система антипорта $\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$ 7 представляет собой высококонсервативный трансмембранный белок, экспрессируемый внутренней мембраной митохондрии, который контролирует уровень кальция в митохондриях.

Были определены белки, участвующие в контроле Ca^{2+} тока сквозь внутреннюю мембрану митохондрий (Becker 2009). В частности, в 2010 г. были исследованы $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ насосы; белки – регуляторы поглощения Ca^{2+} митохондриями, они получили название mitochondrial calcium uptake 1 белки –MICU1; затем были обнаружены и частично охарактеризованы потенциальные регуляторы тока Ca^{2+} в митохондрии: MICU₂, MICU₃, EMRE. На основании проведенных исследований сложилась более четкая картина осуществления поглощения ионов кальция митохондриями и сохранения гомеостаза Ca^{2+} как внутри органеллы, так и клеточной системе, в целом (Becker 2009).

Внутренняя мембрана митохондрий является непроницаемой для кальция и требует специфических транспортеров для переноса Ca^{2+} из цитозоля в митохондрии.(Giorgi 2012). Транспорт Ca^{2+} в матрикс митохондрий через внутреннюю мембрану осуществляется двумя механизмами: 1) локализацией митохондрий вблизи ЭПР с образованием высококонцентрированного микродомена; 2) захватом кальция низкоаффинным транспортером-унипортом. Эти два механизма дополняют друг друга (Csords 2012). Повышение уровня кальция в митохондриях достигает высоких значений, на два порядка выше, чем в цитозоле. Это обеспечивается кальций-селективным каналом или унипортом внутренней мембраны митохондрий. Кальциевый унипорт митохондрий (mitochondrial calcium uniporter-MSU) является белком, экспрессирующимся на внутренней мембране митохондрий с большим электрохимическим градиентом. Это

довольно высокоселективный канал, но с низкой аффинностью к ионам Ca^{2+} . Свойства унипорта зависят от активности его регуляторных субъединиц: MICU1 и MICU2 (Giorgi 2012).

Существует зависимость между уменьшением расстояния между митохондриями и плазматической мембраной и увеличением открытия кальциевых каналов в мембране ЭПР. Тесный контакт между плазматической мембраной, ЭПР и митохондриями в иммунологическом синапсе дает возможность митохондриям быстро захватывать большое количество Ca^{2+} из внеклеточной среды (Kaufman 2014). Во время образования ассоциированной мембраны между митохондриями и ЭПР осуществляется поглощение Ca^{2+} митохондриями, в состоянии покоя поглощение Ca^{2+} подавляется, вследствие предотвращения перегрузки Ca^{2+} в матриксе, рассеяния разности потенциалов и снижения синтеза АТФ, и, напротив, в стимулированном состоянии митохондрии активно поглощают Ca^{2+} , в этом случае наблюдается экспоненциальное повышение уровня ионов (Bhosale 2015).

Шапероны в мембранах ЭПР и митохондрий обеспечивают физическое и функциональное взаимодействие между ЭПР и митохондриями. В формировании АММ главную роль играет глюкозо-регулирующий белок – шаперон GRP75, который содержится в большом количестве в митохондриях. Этот шаперон контролирует передачу кальциевого сигнала от ЭПР к митохондриям и индуцирует взаимодействие между фосфоинозитол3-фосфат-чувствительными рецепторами и VDAC1. В этом случае шаперон образует между мембранами ЭПР и митохондрий туннель для Ca^{2+} , позволяя более эффективно проникать ионам из ЭПР во внешнюю мембрану митохондрий.

Митохондриальная пора – канал, для которого характерны два состояния: низкокондуктивное и высококондуктивное. В первом случае канал открывается временно, во втором случае пора полностью и необратимо открыта, вследствие этого нарушается ток H^+ . В результате происходит разобщение окислительного фосфорилирования, которое предотвращает синтез АТФ. Открытие этого канала приводит к гибели клетки вследствие

развития следующих событий: деполяризации мембраны, в результате разобщения окислительного фосфорилирования и продукции АТФ; набухание митохондрии, вследствие изменения осмолярности; высвобождение в цитозоль проапоптогенных белков (Booth 2016).

Роль митохондрий в апоптозе

Установлено, что основным компонентом, осуществляющим восприятие стимулов ПГК и активизирующим механизмы реализации той или иной формы ПГК, являются митохондрии. Предполагается, что на уровне митохондрий осуществляется интеграция сигналов активизирующих и подавляющих процесс ПГК, следствием чего является дальнейшая реализация запрограммированной клеточной гибели или ее подавление.

На сегодняшний день показано существование трех основных форм запрограммированной гибели клетки: апоптоз (I тип ПГК), аутофагия (II тип ПГК), некрозоподобная ПГК (III тип ПГК). Каждый из этих типов гибели клетки характеризуется собственными биохимическими, молекулярными и морфологическими особенностями (Бра 2005).

При апоптозе наблюдается уменьшение клетки в объеме, конденсация хроматина и фрагментация ДНК на олигонуклеосомные фрагменты. Митохондрии и рибосомы во время реализации апоптоза сохраняют в основном свою структуру и частично – функции. Заключительный этап апоптоза характеризуется разрушением цитоскелета, что приводит к сморщиванию клетки и ее фрагментации на апоптотические тельца, поглощаемые макрофагами или другими соседними клетками.

Ключевыми участниками терминальной фазы апоптотической программы являются цистеиновые протеазы – каспазы, осуществляющие деградацию белковых структур клетки и активирующие нуклеазы. (Бра 2005). Для аутофагии характерно набухание митохондрий и цистерн эндоплазматического ретикулума, увеличение аппарата Гольджи,

секвестрация клеточных органелл аутофагическими вакуолями, конденсация хроматина и коллапс ядра.

Терминальным этапом аутофагии является разрушение клеточных органелл лизосомальными ферментами, следствием чего является деграция клетки. Образующийся после реализации аутофагии клеточный дебрис поглощается соседними клетками (Levine 2005). Заключительным событием в этом процессе является разрыв плазматической мембраны, способствующий излиянию содержимого клетки в межклеточное пространство, что способствует индукции воспалительной реакции.

Соотношение различных типов ПГК может варьироваться в зависимости от типа и силы воздействия стимула, активизирующего ПГК.

Важной особенностью митохондрий является способность к значительной амплификации исходящих от них стимулов, активирующих ПГК. Показано, что открытие митохондриальных пор является общим моментом в реализации механизмов всех обсуждаемых выше форм ПГК (Владимиров 2002). Образование пор в митохондриях приводит к выходу из митохондрий цитохрома C, способствующего образованию апоптосомы и активирующего каспазы. Этот процесс является основным механизмом апоптотической гибели клетки. Через открытые поры в митохондриях в цитоплазму высвобождаются также факторы, перемещающиеся в ядро и активирующие реализацию ПГК по независимым от каспаз механизмам: эндонуклеаза G и AIF, связывающий ДНК и активирующий нуклеазы и протеазы в ядре. Показано, что данные факторы принимают участие в развитии как апоптоза, так и некроза. Помимо активаторов ПГК, митохондрии также высвобождают ингибиторы белков, блокирующих ПГК (Smac/DIABLO, Omi/ HtrA2) и предшественников каспаз (прокаспаза 2, 3, 9) (Бра 2005).

К небелковым медиаторам клеточной гибели относятся ионы Ca^{2+} , активирующие при их выходе в цитоплазму кальпаины и Ca^{2+} -зависимые липазы, что приводит к реализации некротической формы ПГК. Дополнительным фактором индукции ПГК является увеличение продукции

компонентами дыхательной цепи митохондрий активных форм кислорода, активирующих механизмы апоптоза, аутофагии и некроза. На сегодняшний день известны митохондриальные апоптотические поры (mitochondrial apoptotic pores – MAP) и поры повышенной проницаемости или мегаканалы (permeability transition pores – PTP). Механизмом образования апоптотических пор в митохондриях является олигомеризация на митохондриальной мембране белков Bax и Bak. (Aradjomande 2005).

Процесс формирования пор в митохондриях находится под жестким контролем различных регуляторных систем клетки. Установлено, что образованию MAP за счет олигомеризации Bax и Bak способствуют белки индукторы ПГК семейства Bcl 2: Bax, Bak, Bok, Boo, Bcl G, Bcl B, Bcl gambo, Bad, Bim, Bmf, Bid, Noxa, Puma, BNip3. Установлено, что BNip3 и активная поли(АДФ-рибоза)полимераза-1 (PARP-1) индуцируют открытие PTP, что сопровождается снижением митохондриального потенциала и увеличением продукции активных форм кислорода (Crow 2002). Образование митохондриальных пор возможно посредством воздействия на митохондрии цитоплазматических ионов Ca^{2+} и активных форм кислорода, что приводит к ПОЛ или липолизу, опосредованного фосфолипазой A2. Установлено, что повреждение митохондрий и развитие их функциональных нарушений при различных патологических процессах и токсических повреждениях данных органелл также способствует активизации ПГК посредством обсуждаемых выше механизмов (Владимиров 2002).

Существует мнение, что «выбор» клеткой активизации механизмов той или иной формы программированной гибели определяется количеством открытых пор в митохондриях. В том случае, если PTP формируются в нескольких митохондриях, в клетке активируется процесс аутофагии. Когда PTP открываются у большего числа митохондрий, в клетке инициируется апоптоз, что, вероятно, является следствием увеличения в цитоплазме количества цитохрома C и AIF. Наконец, когда в клетке практически во всех митохондриях открываются PTP, происходит разобщение окисления и

фосфорилирования и интенсивный гидролиз АТФ митохондриальной АТФ-азой, активизируются механизмы некрозоподобной клеточной гибели (Guimaraes 2004). Минимальное количество открытых пор принципиально не влияет на процесс клеточной гибели, при большем количестве.

Незначительное увеличение концентрации ионов кальция в цитоплазме приводит к развитию апоптоза, в то время как существенное возрастание их уровня индуцирует некроз. К возможным механизмам этого процесса относят воздействие ионов кальция на митохондрии и активацию Ca^{2+} -зависимых протеаз (кальпаинов) (Crow 2002). Установлено, что увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} сопровождается открытием РТР в митохондриях и снижением митохондриального трансмембранного потенциала, следствием чего является активация запрограммированной гибели клетки (Владимиров 2002). Известно, что увеличение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} способствует активации кальпаинов, Ca^{2+} -зависимых фосфолипаз и нуклеаз, приводящих к разрушению внутриклеточных структур и реализации ПГК по механизму некроза (Endoplasmic 2005).

Считается, что определенное значение в реализации апоптоза и некрозоподобной ПГК имеет уровень продукции АТФ. Известно, что при низком уровне АТФ в клетке протекает процесс запрограммированной гибели клетки по механизму некроза, достаточное энергообеспечение клетки способствует прохождению ПГК по механизму апоптоза (Vuja 2005).

Установлено, что митохондрии обладают широким спектром белковых (цитохром С, эндонуклеаза G, AIF,) и небелковых факторов (ионы Ca^{2+} , активные формы кислорода), активизирующих процесс клеточной гибели после высвобождения их в цитоплазму. В настоящее время существует аргументированная гипотеза, предполагающая, что накопление нарушений в митохондриальном геноме и прогрессирование митохондриальной дисфункции является одним из механизмов старения организма и развития различных патологических процессов.

На сегодняшний день известны митохондриальные апоптотические поры (MAP) и поры повышенной проницаемости или мегаканалы (permeability transition pores – PTP). Механизмом образования апоптотических пор в митохондриях является олигомеризация на митохондриальной мембране белков Bax и Bak. PTP формируются за счет объединения в единый комплекс АТФ –АДФ- антипортера, локализованного во внутренней митохондриальной мембране, циклофилина D, находящегося в матриксе митохондрий, и порина (voltage dependent anion channel, VDAC) – ионного канала внешней митохондриальной мембраны (Aradjomande, 2005).

В митохондриях в результате «утечки» электронов их электронтранспортной цепи генерируется супероксиданион. При нарушении баланса между системами генерации и системами удаления АФК в митохондриях наблюдается возникновение окислительного стресса, что приводит к открытию неспецифической поры. Это обуславливает потерю мембранного потенциала, и, следовательно, невозможность импортирования митохондриальных белков, которые синтезируются в цитозоле. Свободные радикалы и реакции с их участием в последние годы стали причиной старения и возникновения многих заболеваний человека. Важным процессом в запуске митохондриального пути гибели клеток являются нарушения трансмембранного потенциала митохондрий вследствие повышения концентрации Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме. Повышение уровня Ca^{2+} внутри митохондрий способствует появлению транзиторных пор во внутреннем слое мембран митохондрий, что является причиной изменения электролитного баланса и нарушения энергетического потенциала его мембраны. Кроме того, избыточные ионы кальция нарушают функцию митохондрий, обеспечивающую поток электронов от НАДФ к кислороду и одновременно перенос протонов от матрикса митохондрий в межмембранное пространство, что определяет формирование электрохимического потенциала на внутренней мембране митохондрий. Дефицит в образовании НАДФ, с одной стороны, приводит к прекращению синтеза аденозинтрифосфата (АТФ),

с другой — энергия, полученная от распада АТФ, используется для восстановления нарушенного электрического потенциала мембраны митохондрий. В результате митохондрии перестают быть источником энергии клеток и начинают ее поглощать. Истощение энергетических ресурсов клетки является причиной продолжения накопления Ca^{2+} и воды в митохондриях, что приводит к появлению проницаемых пор (mPTP) во внешнем слое митохондриальных мембран (Kaufman 2014). Считается, что в открывании проницаемых пор играет важную роль также митохондриальный оксид азота (NO). Предполагается, что активный метаболит NO — пероксинитрит — может проникать в митохондрии из сарколеммы, а также вырабатываться в митохондриях под воздействием повышения активности Ca^{2+} -чувствительных митохондриальных синтаз NO NOS (mNOS) (Kaufman 2014). Однако, что является источником образования NO в митохондриях, остается неясным, и требуются дальнейшие исследования в этом направлении. Высокая концентрация NO в митохондриях необратимо повреждает ряд компонентов дыхательной цепи и ингибирует продукцию АТФ. Помимо этого NO, путем образования транзиторных пор во внешней митохондриальной мембране индуцирует апоптоз. В отличие от индуцибельной NO-синтазы (iNOS) митохондриальная NO-синтаза является кальцийзависимой, т.е. ее активность регулируется уровнем Ca^{2+} (Aradjomande 2005).

Таким образом, Митохондриальный путь апоптоза предусматривает не только активацию каспаз, но и доставку в ядро клетки активных ферментов — эндонуклеазы G и апоптозиндуцирующего фактора, способных вызвать деградацию генетического материала без активации каспаз (Kaufman 2014).

Список литературы

1. Бонь.Е.И. Медико-биологические и фундаментальные исследование/ Е.И.Бонь, Н.Е.Максимович//Оренбургский медицинский вестник, том 2 №1(25) -2015
2. Бра М. Митохондрии в программированной гибели клетки: различные механизмы гибели/М. Бра, Б. Квинан, С.А. Сузин // Биохимия. – 2005. – Т. 70, № 2. – С. 284–293.
3. Владимиров Ю.А. Дизрегуляция проницае мости мембран митохондрий, некроз и апоптоз / Ю.А. Владимиров // Дизрегуляционная патология. – М.: Медицина, 2002. – С. 127–156.
4. Aradjomande S.L.A. Newcomers in the process of mitochondrial permeabilisation / S.L. A. Aradjomande, J.C. Martinou // J. Cell Scien. – 2005. – Vol. 118. – P. 473–483
5. Becker T., Gebert M., Pfanner N., Laan M. Biogenesis of mitochondrial membrane proteins // Current Opinion in Cell Biology. – 2009. – № 21. – P. 484-493
6. Bhosale G., Sharpe J., Sundier S., Duchen M. Calcium signaling as a mediator of cell energy demand and a trigger to cell death // Annals of the NewYork academy of sciences. – 2015. – Vol. 1350. – P. 107-116
7. Bonifaz L., Cervantes-Silva M., Oniveros-Dotor E., Lopez-Villegas E., Sanchez-Garcia F. A role for mitochondria in antigen processing and presentation // Immunology. – 2015. – Vol. 144, № I.3. – P. 461-471.
8. Booth D., Joseph S., Hajnoczky G. Subcellular ROS imaging methods relevance for study of calcium signaling // Cell calcium. – 2016. – Vol. 60. – P. 65-73.
9. Buja L.M. Myocardial ischemia and reperfusion injury / L.M. Buja // Cardiovasc. Pathol. – 2005. – Vol. 14. – P. 170–175.
10. Cloonan S.M., Choi A. Mitochondria: sensors and mediators of innate immune receptor signaling // Current Opinion in Microbiology. – 2013. – № 16. – P. 1-12.

11. Crow M.T. Hypoxia, BNip3 proteins, and the mitochondrial death pathway in cardiomyocytes / M.T. Crow // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 92. – P. 183–185.
12. Csords G., Vrnai P., Golenar T., Sheu-Shing S., Hajnyczky G. Calcium transport across the inner mitochondrial membrane: Molecular mechanisms and pharmacology // *Molecular and Cellular Endocrinology.* – 2012. – № 353. – P. 109-113.
13. Dupont G. Modeling the intracellular organization of calcium signaling // *Wiley Periodicals.* – 2014. – Vol. 6. – P. 227-237.
14. Erazo-Oliveras, A. Proteindelivery into live cells by incubation with an endosomolytic agent / A. Erazo-Oliveras // *Nat Methods.* – 2014. – V. 56. – P. 112-118.
15. Giorgi C., Agnoletto A., Bononi A., Bonora M., Marchi E.D., Marchi S., Missiroli S., Patergnani S., Poletti F., Rimessi A., Suski J.M., Wieckowski M.R., Pinton P. Mitochondrial calcium homeostasis as potential target for mitochondrial medicine // *Mitochondrion.* – 2012. – № 12. – P. 77-85.
16. Guimaraes C.A. Programmed cell death: apoptosis and alternative death styles / C.A. Guimaraes, R. Linden // *Eur. J. Biochem.* – 2004. – Vol. 217. – P. 1638–1650.
17. Joseph N., Reicher B., Barda-Saad M. The calcium feedback loop and T cell activation: How cytoskeleton networks control intracellular calcium flux // *Biochemica et Biophysica.* – 2014. – A. 1838. – P. 557-568
18. Kaufman R. J., Malhotra J. D. Calcium trafficking integrates endoplasmic reticulum function with mitochondrial bioenergetics // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 2014. – Vol. 1843. – P. 2233-2239
19. Kock R., Josefsan C., Hill G. Mitochondrial functions, ornamentation and immunocompetence // *Biol. Rev.* – 2016. – Vol. 456. – P. 1-12.
20. Levine B. Autophagy in cell death: an innocent convict? / B. Levine, J. Yuan // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 2679– 2688.
21. Logan D.C. The mitochondrial compartment // *J. Exp. Bot.* 2006. V. 57. P. 1225-1243

22. Role of the mitochondrial permeability transition in myocardial disease / J.N. Weiss, P. Korge, H.M. Honda et al. // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 93. – P. 292–301
23. Serricchio, M. Cardiolipin synthesizing enzymes form a complex that interacts with cardiolipin-dependent membrane organizing proteins / Serricchio M., Vissa A., Kim P. K., Yip C. M., McQuibban G. A. // *Acta Molecular Cell Biology Lipids.* – 2018. – V. 4. – P. 447-457
24. Xu C. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions / C. Xu, B. Bailly-Maitre, J.C. Reed // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 2656–2664.