

Научные обзоры



© ЛЫЧКОВСКАЯ Е. В., ТРУФАНОВА Л. В., БЕЛОВА О. А., СЕМЕНЧУКОВ А. А., ГЕРЦОГ Г. Е.

УДК 616-092.18

РОЛЬ МИТОХОНДРИЙ В РЕГУЛЯЦИИ КАЛЬЦИЕВОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ ЛИМФОЦИТОВ

Е. В. Лычковская, Л. В. Труфанова, О. А. Белова, А. А. Семенчуков, Г. Е. Герцог

ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, зав. – д. м. н., проф. А. Б. Салмина; кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ с курсом ПО им. проф. Л. Л. Роднянского, зав. – д. м. н., проф. В. И. Трубников

Резюме. Митохондрии играют центральную роль в гомеостазе клеток. Одной из важных функций митохондрий является интеграция метаболических ответов с одним из крупнейших сигнальных путей – кальциевой сигнализации. В мембранах митохондрий существуют специфические механизмы захвата Ca^{2+} и его высвобождения, нарушения этих механизмов приводят к дисрегуляции гомеостаза клетки и ее гибели.

Ключевые слова: лимфоциты, внутриклеточный кальций, митохондрии, кальций-селективные каналы, потенциал-зависимые каналы.

THE ROLE OF MITOCHONDRIA IN THE REGULATION OF LYMPHOCYTE CALCIUM SIGNALING

E. V. Lychkovskaya, L. V. Trufanova, A. A. Semenchukov, O. A. Belova, G. E. Gertsog
Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky

Abstract. Mitochondria play a central role in the homeostasis of the cell. One of the important functions of mitochondria is to integrate the metabolic responses to one of the major signaling pathways – calcium signaling. In the membranes of mitochondria there exist specific mechanisms of Ca^{2+} capture and its release, violation of these mechanisms lead to dysregulation of cell homeostasis and its death.

Key words: lymphocytes, intracellular calcium, mitochondria, calcium-selective channels, potential-dependent channels.

В процессе эволюционного развития сформировалась сложная система ответных реакций организма на действие патогенных агентов – иммунная система. Ключевыми клетками адаптивного иммунитета являются лимфоциты. Они формируют специфическую защиту и иммунологическую память, а также являются продуцентами провоспалительных и иммуномодуляторных ответов [19, 33]. Центральным механизмом в реализации иммунного ответа является кальциевая сигнализация. Лимфоциты экспрессируют широкий спектр молекул, способных к специфической модуляции амплитуды, кинетики и субклеточному распространению кальциевых сигналов. В свою

очередь ионы Ca^{2+} опосредуют их дифференциацию, пролиферацию и образование провоспалительных цитокинов [24]. 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 [3,6,8,35]. 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). В настоящем обзоре нами рассмотрены некоторые механизмы участия митохондрий в кальциевой сигнализации в лимфоцитах.

Роль митохондрий в кальциевой сигнализации лимфоцитов

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 [21,39]. Особая роль при этом принадлежит митохондриям, так как способность митохондрий поглощать Ca^{2+} оказывает влияние на формирование кальциевых сигналов и их распространение [32]. Во время активации лимфоцитов митохондрии локализуются вблизи иммунологического синапса, образуют сложный структурный комплекс, связывающий мембраны эндоплазматического ретикула (ЭПР) с мембранами митохондрий и плазматической мембраной, так называемую «ассоциированную мембрану» [21,33]. Поглощая ионы из внутриклеточной среды, данные органеллы, накапливают их в матриксе митохондрий и высвобождают избыточное количество в цитозоль [2].

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 [12].

Гомеостаз Ca^{2+} в митохондриях

Гомеостаз Ca^{2+} в митохондриях является важным компонентом кальций - опосредованного клеточного ответа на внеклеточные стимулы, поскольку

контролирует ключевые функции митохондрий [9]. В последнее десятилетие, благодаря многочисленным исследованиям в области кальциевой сигнализации, достигнут значительный прогресс в понимании Ca^{2+} гомеостаза митохондрий [6].

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 – H^+/Ca^{2+} насос и проницаемая пора мембраны митохондрий. Ток Ca^{2+} через потенциал – зависимый канал и систему унипорта осуществляется за счет электрохимического протонного градиента [20].

Термодинамика Ca^{2+} транспорта в митохондриях

Известно, что электрон-транспортная цепь в матриксе митохондрий способствует переносу H^+ сквозь внутреннюю мембрану. При этом генерируется электрохимический протонный градиент ($\Delta\mu H^+$), основным компонентом которого является разность потенциалов ($\Delta\psi$) – 180 мВ [20]. 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 ($\Delta\mu Ca = 0$) составляет $[Ca^{2+}]_{мит} / [Ca^{2+}]_{цит} = 10^6$, 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 [43].

Митохондрии поглощают Ca^{2+} если уровень ионов в цитозоле превышает 400 нМ. Ток Ca^{2+} из матрикса в электроневозбудимых клетках зависит от механизма H^+/Ca^{2+} обмена. Система антипорта H^+/Ca^{2+}

представляет собой высококонсервативный трансмембранный белок, экспрессируемый внутренней мембраной митохондрии, который контролирует уровень кальция в митохондриях. Также антипорт именуется как (leucine zipper-EF-hand) LETM1 [11]. С-концевой домен содержит Ca^{2+} – связывающий мотив. Поглощая Ca^{2+} в энергезированных митохондриях через внутреннюю мембрану, одновременно высвобождает H^+ . LETM1 играет важную роль в сохранении морфологии митохондрий [28]. Следует отметить, что в процессе аккумуляции кальция митохондрии препятствуют ингибированию депо-зависимых каналов и продлевают депо-зависимый ток Ca^{2+} [19,37,46]. Таким образом, равномерное поглощение и высвобождение ионов за счет электрохимического градиента способствует сохранению гомеостаза Ca^{2+} в митохондриях и осуществлению физиологических и метаболических процессов в клетках.

Транспорт Ca^{2+} в митохондрии

Основные функциональные характеристики процесса поглощения Ca^{2+} были впервые установлены более чем 30 лет назад, однако идентификация молекулярных компонентов, участвующих в захвате и высвобождении Ca^{2+} , открыты недавно. Структура каналов, транспортеров, регуляторов Ca^{2+} тока исследовалась на протяжении нескольких десятков лет, и только в последние годы была проведена идентификация их молекулярных компонентов. Так, были определены белки, участвующие в контроле Ca^{2+} тока сквозь внутреннюю мембрану митохондрий [1]. 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 [21]. На основании проведенных исследований сложилась более четкая картина осуществления поглощения ионов кальция митохондриями и сохранении гомеостаза Ca^{2+} как внутри органеллы, так и клеточной системе, в целом [1,22].

Экспоненциальное поглощение Ca^{2+} митохондриями является одной из главных особенностей этих клеточных компартментов в механизме кальциевой сигнализации. Внутриклеточный кальций,

аккумулируясь в матриксе митохондрий, пересекает две мембраны: внешнюю и внутреннюю [36]. Наружная мембрана является проницаемой и на ее поверхности экспрессируется потенциал-зависимый анионный канал (voltage-dependent anion channel-VDAC) или порин [38]. Это крупный белок, который осуществляет диффузию ионов и метаболитов. Потенциал-зависимый анионный канал – это высококондуктивный и ионоселективный канал. В открытом состоянии он обеспечивает проникновение низкомолекулярных веществ и ионов. При взаимодействии с Ca^{2+} потенцируется активность этого канала. Наиболее изучена одна из изоформ данного канала – VDAC1. Известно, что N-концевой α - сегмент действует в качестве сенсора разности потенциалов и регулирует ток ионов и диффузию метаболитов. VDAC1 позволяет ионам Ca^{2+} проникать через наружную мембрану с высокой скоростью, что приводит к увеличению уровня ионов в митохондриях [18,23].

Внутренняя мембрана митохондрий является непроницаемой для кальция и требует специфических транспортеров для переноса Ca^{2+} из цитозоля в митохондрии [13]. 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 [10].

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 [27]. 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 [13,17]. Наибольшее значение в активации унипорта имеет субъединица MICU1. Регуляторная субъединица MICU1 – мембранный протеин, который содержит два высококонсервативных EF-hand кальций – связывающих домена.

Роль MICU1 заключается в лимитировании входа Ca^{2+} в унипорт, то есть является ингибитором унипорт-зависимой аккумуляции Ca^{2+} [16]. В инактивированном состоянии MICU1 не функционирует, тогда митохондрии осуществляют поглощение кальция [42]. Система унипорта включает в себя также регуляторные субъединицы MCUb и EMRE. MCUb является трансмембранным белком унипорта, высокая экспрессия которого уменьшает амплитуду ионов Ca^{2+} . Белок EMRE содержит трансмембранный домен, который активирует унипорт и опосредует взаимодействие между унипортом и регуляторными субъединицами MICU1 и MICU2. Следовательно, субъединицы MCUb обеспечивают ингибирующее, а EMRE активирующее влияние на работу унипорта [12,45].

Взаимосвязь эндоплазматического ретикулума и митохондрий: «митохондриальная ассоциированная мембрана»

Значительный ток Ca^{2+} в слабоаффинный унипорт обеспечивается за счет локализации митохондрий вблизи ЭПР и плазматической мембраны [14,15].

Активация лимфоцитов осуществляется через одновременное взаимодействие Т-клеточных рецепторов и костимуляторных рецепторов CD28 на антиген-представляющих клетках с последующим формированием иммунологического синапса. Ответом активированных лимфоцитов является индукция активности тирозинкиназ и семейства киназ ZAP70, которые стимулируют факторы транскрипции NF- κ B и AP1, а также Ca^{2+} /кальцинейрин – зависимую фосфатазу, мобилизующую фактор активации Т лимфоцитов NFAT [7,24]. Процесс инициации транскрипции генов, обеспечивающих долгосрочную пролиферацию активированных клеток, опосредован механизмами кальциевой сигнализации, в частности, фосфоинозитол-3-фосфат-зависимым опустошением депо (эндоплазматического ретикулума – ЭПР), которое приводит к стимуляции митохондрий, кальций – селективных каналов и взаимодействию с мембраной ЭПР. Активность митохондрий, ЭПР и кальций-селективных каналов взаимно контролируется [35]. 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 [20,26].

Взаимосвязь между ЭПР и митохондриями является ключевой детерминантой клеточных функций и контроля внутриклеточной сигнализации кальция. Ассоциация плазматической мембраны и мембраны ЭПР приводит к формированию специфической комплексной структуры ассоциированной мембраны митохондрий (АММ). Эта структура представляет собой высокоаффинный комплекс, который опосредует транспорт Ca^{2+} из ЭПР в митохондрии, плотно связывает и координирует потоки между ЭПР и митохондриями [35].

В АММ формируются высокомолекулярные компоненты, расположенные между митохондриями и каналами мембраны ЭПР или плазматической мембраны. Они необходимы для оптимального захвата Ca^{2+} митохондриями [26]. Среди таких соединений были определены шапероны, контролирующие слияние и деление митохондрий. 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 фосфоинозитол-3-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 [25].

Кроме того белок sigma-1 (sig-1), локализующийся в мембране ЭПР, обычно связан с шапероном GRP75 в митохондриально-ассоциированной мембране. Полимер sig-1 образует Ca^{2+} -чувствительный комплекс с шапероном Bip и пролонгирует ток Ca^{2+} из ЭПР в митохондрии, стабилизируя фосфоинозитол-3-фосфат-чувствительные рецепторы (IP_3R_3) с ассоциированной мембраной митохондрий. Интересно, что из трех изоформ фосфоинозитол-3-фосфат-чувствительных

рецепторов только третья участвует в ассоциации мембран. Когда депо истощены, белок sig-1 отделяется от GRP75 и стабилизирует взаимодействие АММ с фосфоинозитол-3-фосфат-чувствительными рецепторами ЭПР [41]. Повышение экспрессии sig-1 в клетке противодействует стрессу ЭПР и является ограничивающим фактором прогрессии апоптоза [25].

Большую роль в слиянии и делении митохондрий играют белки митофузины MFN1 и MFN2. Эти белки локализуются преимущественно в наружной мембране митохондрий. Белок MFN1 участвует в слиянии митохондрий, а MFN2 координирует взаимосвязь между митохондриями, обеспечивая стабилизацию ассоциированной мембраны митохондрий. Белок MFN2 фигурирует в формировании МАМ. Показано, что избыточная экспрессия MFN2 вызывает апоптоз, зато инактивация MFN2 уменьшает транспорт Ca^{2+} в митохондрии [31].

Роль митохондрий в апоптозе лимфоцитов

Известно, что выполнившие свою функцию лимфоциты подвергаются процессу запрограммированной клеточной гибели (апоптоз). Какую роль играет гомеостаз кальция в митохондриях и ЭПР в индукции и прогрессии апоптоза лимфоцитов?

Функциональное взаимодействие между ЭПР и митохондриями лежит в основе координации кальциевых сигналов. Эти компартменты организуют весьма динамичную сеть, внутри которой генерируются кальциевые сигналы. 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 [2].

Таким образом, буферизация ионов Ca^{2+} двояко влияет на митохондрии: либо активирует метаболизм, либо способствует гибели клетки. С одной стороны, потребление митохондриями Ca^{2+} , увеличивает скорость продукции НАДН, активность синтеза АТФ и трех ферментов: пируват-, кетоглутарат-, изоцитрат-дегидрогеназ [40,34]. С другой стороны, перегрузка

митохондрий Ca^{2+} индуцирует открытие высококондуктивного мегаканала внутренней мембраны митохондрий – проницаемой поры (МРТ). Этот процесс обычно сопряжен с фрагментацией органеллы [5, 30]. 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 [34,35]. 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 осмоларности; высвобождение в цитозоль проапоптотических белков [3, 4]. Последние инициируют три сигнальных каскада, в результате которых инициируется апоптоз. Так, высвобождение цитохрома с, совместно с фактором инициации апоптоза (АРАФ-1), приводит к формированию апоптосомы, активации каспазы-9 и других эффекторных каспаз [30, 44]. Апоптосома создает платформу для объединения молекул, активирующих каспазы внутреннего пути апоптоза, таких как Smac/DIABLO и Omi/HtrA2. Далее высвобождаются в цитозоль апоптоз-индуцирующий фактор (АИФ) и эндонуклеазы G, которые инициируют процесс фрагментации ДНК и конденсации хроматина [4,5,29].

Помимо апоптоза, кальциевые сигналы играют важную роль в регуляции аутофагии [23,29]. Активация этого процесса осуществляется в условиях блокады унипорта и ингибирования инозитол-чувствительных рецепторов. Повышение уровня Ca^{2+} и снижение продукции АТФ способствует некротической гибели клетки. Таким образом, изменение уровня Ca^{2+} в цитозоле во время активации лимфоцитов стимулирует кальций-селективные каналы внешней и внутренней мембраны митохондрий. Стимулированные митохондрии аккумулируют ионы Ca^{2+} . В зависимости от силы и амплитуды кальциевых сигналов либо гомеостаз Ca^{2+} сохраняется в митохондриях, либо инициируются каскады реакций, в результате которых индуцируются пути клеточной гибели: апоптотический, некротический или аутофагия [32, 34].

Кальциевые механизмы играют важную роль в реализации специфического ответа лимфоцитов. Митохондрии обеспечивают захват, аккумуляцию и высвобождение кальция в цитозоль, находясь в тесном взаимодействии с эндоплазматическим ретикулулом и кальциевыми каналами цитоплазматической мембраны. Гомеостаз кальция в лимфоцитах определяет их энергопродукцию, митохондриальную динамику, реализацию механизмов участия в иммунном ответе и клеточной гибели. Расшифровка механизмов митохондриального контроля уровня кальция в иммунокомпетентных клетках обеспечит достижение прогресса в разработке новых фармакотерапевтических стратегий при заболеваниях, связанных с нарушением иммунного ответа.

Литература

1. Becker T., Gebert M., Pfanner N., Laan M. Biogenesis of mitochondrial membrane proteins // *Current Opinion in Cell Biology*. – 2009. – № 21. – P. 484-493
2. Bhosale G., Sharpe J., Sundier S., Duchon M. Calcium signaling as a mediator of cell energy demand and a trigger to cell death // *Annals of the New-York academy of sciences*. – 2015. – Vol. 1350. – P. 107-116.
3. 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, № 1.3. – P. 461-471.
4. Booth D., Joseph S., Hajnoczky G. Subcellular ROS imaging methods relevance for study of calcium signaling // *Cell calcium*. – 2016. – Vol. 60. – P. 65-73.
5. Campello S., Scorrano L. Mitochondrial shape changes: orchestrating cell pathophysiology // *EMBO*. – 2010. – Vol. 11, № 9. – P. 678-684.
6. Chandel N.S. Mitochondria as signaling organelles // *BMC Biology*. – 2014. – № 2. – P. 2-7.
7. Capiod T. Cell proliferation, calcium influx and calcium channels // *Biochimie*. – 2011. – № 93. – P. 2075-2079.
8. Cloonan S.M., Choi A. Mitochondria: sensors and mediators of innate immune receptor signaling // *Current Opinion in Microbiology*. – 2013. – № 16. – P. 1-12.
9. Contreras L., Drago I., Zampese E., Pozzan I. Mitochondria: The calcium connection // *Biochimica et Biophysica*. – 2010. – A. 1797. – P. 607-618
10. Csords G., Vrnai P., Golenar T., Sheu-Shing S., Hajnoczky G. Calcium transport across the inner mitochondrial membrane: Molecular mechanisms and pharmacology // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2012. – № 353. – P. 109-113.
11. Doonan P.J., Mallilankaraman K., Chandramoorthy H., Madesh M. LETM1 as dependent mitochondrial calcium flux modulates cellular bioenergetics and proliferations // *The FASEB Journal*. – 2012. – Vol. 28, № 11. – P. 4936-4949.
12. Dupont G. Modeling the intracellular organization of calcium signaling // *Wiley Periodicals*. – 2014. – Vol. 6. – P. 227-237.
13. 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.
14. Giorgi C., Stefania D., Bononia A., Rizzuto R., Pinton P. Structural and functional link between the mitochondrial network and the endoplasmic reticulum // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. – 2009. – № 41. – P. 1817-1827.
15. Giorgi C., Misslori S., Patergnani S., Duszynski J., Wieckowski M., Pinton P. Mitochondria-Associated Membranes: Composition, Molecular Mechanisms, and Physiopathological Implications // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2015. – Vol. 22. – P. 995-1019.
16. Harrington J., Murphy E. The mitochondrial calcium uniporter MICU can live and die without // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2015. – Vol. 78. – P. 46-53.

17. Hoppe U. Mitochondrial calcium channels // *FEBS Letters*. – 2010. – № 584. – P. 1975-1981.
18. Huang H., Hu X., Eno C.O. An interaction between Bcl-xL and the voltage-dependent anion channel (VDAC) promotes mitochondrial calcium uptake // *The journal of biological chemistry*. – 2013. – Vol. 288, № 27. – P.19870-19881.
19. Joseph N., Reicher B., Barda-Saad M. The calcium feedback loop and T cell activation: How cytoskeleton networks control intracellular calcium flux // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2014. – A. 1838. – P. 557-568.
20. 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.
21. Kock R., Josefsan C., Hill G. Mitochondrial functions, ornamentation and immunocompetence // *Biol. Rev.* – 2016. – Vol. 456. – P. 1-12.
22. Leaza L., Zoraffi M., Szado I. Mitochondrial channels as ontological target // *Oncogene*. – 2014. – № 1. – P. 1-13.
23. Lim J., Li L. Kokhlon O., Myerowitz R., Raten N. Defect in calcium homeostasis and mitochondria can be reversed in poms disease // *Autophagy*. – 2015. – Vol. 11.-I.2. – P. 385-402.
24. Liu X., Berry C., Ruthel G., Madara J., MacGillivray K., Gray C., Madge L., McCorkell K., Beiting D., Hershberg U., May M., Freedman M. T Cell Receptor-Induced NF- κ B Signaling and Transcriptional Activation Are Regulated by STIM1- and Orai1-Mediated Calcium Entry // *JBC*. – 2016. – № 1. – P. 1-23.
25. Mammucari C, Patron M, Granatiero V, Rizzuto R. Molecules and roles of mitochondrial calcium signaling // *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*. – 2011. – Vol. 37, № 3. – P. 219-227.
26. Marchi S., Patergnani S., Pinton P. The endoplasmic reticulum – mitochondria connection: One touch, multiple functions // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2013. – № 7. – P. 1-9.
27. Marchi S., Pinton P. The mitochondrial calcium uniporter complex: molecular components, structure and physiopathological implications // *Journal Physiol.* – 2014. – Vol. 5, № 5. – P. 829-839.
28. Nowikovsky K, Bernardi P. LETM1 in mitochondrial cation transport // *Frontiers in physiology*. – 2014. – Vol. 5, № 83. – P. 1-3.
29. Ola M.S., Nawaz M., Ahsan H. Role of Bcl-2 family proteins and caspases in the regulation of apoptosis // *Mol. Cell Biochem.* – 2011. – № 351. – P. 41-58.
30. Orrenius S., Zhivotovsky B., Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link // *Nat. Rev. Mol Cell Biol.* – 2015. – № 7. – P. 552-565.
31. Patergnani S., Suski J.M., Agnoletto C., Bononi A., Bonora M., Marchi E. D., Giorgi C., Marchi S., Misiroli S., Poletti F., Rimessi A., Duszynski J., Wieckowski M.R., Pinton P. Calcium signaling around Mitochondria Associated Membranes (MAMs) // *Cell Communication and Signaling*. – 2011. – Vol. 9, № 19. – P. 2-10.
32. Pizzo P., Drago I., Filadi R., Pozzan T., Arch P. Mitochondrial Ca²⁺ homeostasis: mechanism, role, and tissue specificities // *Eur. Journal Physiol.* – 2012. – № 464. – P. 3-17.
33. Quintanaa A., Hothc M. Mitochondrial dynamics and their impact on T cell function // *Cell Calcium*. – 2012. – № 52. – P. 57-63.
34. Rasola A., Bernardi P. Mitochondrial permeability transition in Ca²⁺-dependent apoptosis and necrosis // *Cell Calcium*. – 2011. – Vol. 50. – P. 222-233.
35. Rizzuto R., De Stefani D., Raffaello A., Mammucari C. Mitochondria as sensors and regulators of calcium signaling // *Nature*. – 2012. – № 13. – P. 566-578.
36. Santo-Domingo J., Demaurex N. Calcium uptake mechanisms of mitochondria // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2010. – A. 1797. – P. 907-912.
37. Shao J., Fee Z., Ji Y., Guo S., Bing Z., Jang X., Cong Y., Shea Y. Leucine zipper – EF – hand

containing transmembrane protein1 (LETM1) form a calcium/proton antiporter // *Science reports*. – 2016. – № 6. – P. 1-9.

38. Shoskan-Barnatz V., Ben-Hail D. VDAC, a multi-functional mitochondrial protein as a pharmacological target // *Mitochondrion*. – 2012. – Vol. 12. – P. 24-34

39. Sena L., Li S., Jairman A., Prakriya M., Ezponda T., Hildermann D., Wang C., Schumacher P., Licht J., Perlman H., Bruce P., Chandel N.S. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling // *Immunity*. – 2013. – Vol. 38. – P. 1-12.

40. Sorano L., Campello S. Mitochondrial shape changes: orchestrating cell pathophysiology // *EMBO*. – 2010. – Vol. 11, № 9. – P. 678-684.

41. Su T., Hayashi T., Maurice T., Buch S., Ruoho A.E. The sigma-1 receptor chaperone as an inter-organelle signaling modulator // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2015. – Vol. 31, № 12. – P. 557-565.

42. Stefani P., Raffaello A., Teardo E., Szabo I., Rizzuto R. A forty-kilodalton protein of the inner membrane is the mitochondrial calcium uniporter // *Nature*. – 2011. – Vol. 476. – P. 336-342.

43. Stefani P., Rizzuto R., Pozzan T. Enjoy the Trip: calcium in mitochondria back and forth // *Ann. Rev. biochem.* – 2016. – Vol. 85. – P. 1-32.

44. Tait S., Green D.R. Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond // *Molecular cell Biology*. – 2010. – Vol. 11. – P. 621-632.

45. Tsai M., Phillips C., Ranaghan M., Tsai C., Wu Y., Williams C., Miller C. Dual functions of a small regulatory subunit in the mitochondria calcium uniporter complex // *eLife*. – 2016. – № 5. – P. 1-17.

46. Watson R., Parekh A.B. Mitochondrial regulation of CRAC channel-driven cellular responses // *Cell Calcium*. – 2012. – № 52. – P. 52-56.

References

1. Becker T., Gebert M., Pfanner N., Laan M. Biogenesis of mitochondrial membrane proteins // *Current Opinion in Cell Biology*. – 2009. – № 21. – P. 484-493

2. Bhosale G., Sharpe J., Sundier S., Duchene M. Calcium signaling as a mediator of cell energy demand and a trigger to cell death // *Annals of the New-York academy of sciences*. – 2015. – Vol. 1350. – P. 107-116.

3. 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.

4. Booth D., Joseph S., Hajnoczky G. Subcellular ROS imaging methods relevance for study of calcium signaling // *Cell calcium*. – 2016. – Vol. 60. – P. 65-73.

5. Campello S., Scorrano L. Mitochondrial shape changes: orchestrating cell pathophysiology // *EMBO*. – 2010. – Vol. 11, № 9. – P. 678-684.

6. Chandel N.S. Mitochondria as signaling organelles // *BMC Biology*. – 2014. – № 2. – P. 2-7.

7. Capiod T. Cell proliferation, calcium influx and calcium channels // *Biochimie*. – 2011. – № 93. – P. 2075-2079.

8. Cloonan S.M., Choi A. Mitochondria: sensors and mediators of innate immune receptor signaling // *Current Opinion in Microbiology*. – 2013. – № 16. – P. 1-12.

9. Contreras L., Drago I., Zampese E., Pozzan I. Mitochondria: The calcium connection // *Biochimica et Biophysica*. – 2010. – A. 1797. – P. 607-618

10. Csords G., Vrnai P., Golenar T., Sheu-Shing S., Hajnoczky G. Calcium transport across the inner mitochondrial membrane: Molecular mechanisms and pharmacology // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2012. – № 353. – P. 109-113.

11. Doonan P.J., Mallilankaraman K., Chandramoorthy H., Madesh M. LETM1 as dependent mitochondrial calcium flux modulates cellular bioenergetics and proliferations // *The FASEB Journal*. – 2012. – Vol. 28, № 11. – P. 4936-4949.

12. Dupont G. Modeling the intracellular organization of calcium signaling // *Wiley Periodicals*. – 2014. – Vol. 6. – P. 227-237.

13. Giorgi C., Agnoletto A., Bononi A., Bonora M., Marchi E.D., Marchi S., Missiroli S., Paternani 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.

14. Giorgi C., Stefania D., Bononia A., Rizzuto R., Pinton P. Structural and functional link between the mitochondrial network and the endoplasmic reticulum // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. – 2009. – № 41. – P 1817-1827.

15. Giorgi C., Misslori S., Patergnani S., Duszynski J., Wieckowski M., Pinton P. Mitochondria-Associated Membranes: Composition, Molecular Mechanisms, and Physiopathological Implications // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2015. – Vol. 22. – P. 995-1019.

16. Harrington J., Murphy E. The mitochondrial calcium uniporter MICU can live and die without // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2015. – Vol. 78. – P. 46-53.

17. Hoppe U. Mitochondrial calcium channels // *FEBS Letters*. – 2010. – № 584. – P. 1975-1981.

18. Huang H., Hu X., Eno C.O. An interaction between Bcl-xL and the voltage-dependent anion channel (VDAC) promotes mitochondrial calcium uptake // *The journal of biological chemistry*. – 2013. – Vol. 288, № 27. – P. 19870-19881.

19. Joseph N., Reicher B., Barda-Saad M. The calcium feedback loop and T cell activation: How cytoskeleton networks control intracellular calcium flux // *Biochimica et Biophysica*. – 2014. – A.1838. – P. 557-568.

20. 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.

21. Kock R., Josefsan C., Hill G. Mitochondrial functions, ornamentation and immunocompetence // *Biol. Rev.* – 2016. – Vol. 456. – P. 1-12.

22. Leaza L., Zoraffi M., Szado I. Mitochondrial channels as ontological target // *Oncogene*. – 2014. – № 1. – P.1-13.

23. Lim J., Li L. Kokhlon O., Myerowitz R., Raten N. Defect in calcium homeostasis and mitochondria can be reversed in poms disease // *Autophagy*. – 2015. – Vol. 11.-1.2. – P. 385-402.

24. Liu X., Berry C., Ruthel G., Madara J., MacGillivray K., Gray C., Madge L., McCorkell K., Beiting D., Hershberg U., May M., Freedman M. T Cell Receptor-Induced NF- κ B Signaling and Transcriptional Activation Are Regulated by STIM1- and Orai1-Mediated Calcium Entry // *JBC*. – 2016. – № 1. – P. 1-23.

25. Mammucari C, Patron M, Granatiero V, Rizzuto R. Molecules and roles of mitochondrial calcium signaling // *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*. – 2011. – Vol. 37, № 3. – P. 219-227.

26. Marchi S., Patergnani S., Pinton P. The endoplasmic reticulum – mitochondria connection: One touch, multiple functions // *Biochimica et Biophysica*. – 2013. – № 7. – P. 1-9.

27. Marchi S., Pinton P. The mitochondrial calcium uniporter complex: molecular components, structure and physiopathological implications // *Journal Physiol.* – 2014. – Vol. 5, № 5. – P. 829-839.

28. Nowikovsky K, Bernardi P. LETM1 in mitochondrial cation transport // *Frontiers in physiology*. – 2014. – Vol. 5, № 83. – P. 1-3.

29. Ola M.S., Nawaz M., Ahsan H. Role of Bcl-2 family proteins and caspases in the regulation of apoptosis // *Mol. Cell Biochem.* – 2011. – № 351. – P. 41-58.

30. Orrenius S., Zhivotovsky B., Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link // *Nat. Rev. Mol Cell Biol.* – 2015. – № 7. – P. 552-565.

31. Patergnani S., Suski J.M., Agnoletto C., Bononi A., Bonora M., Marchi E. D., Giorgi C., Marchi S., Missiroli S., Poletti F., Rimessi A., Duszynski J., Wieckowski M.R., Pinton P. Calcium signaling around Mitochondria Associated Membranes (MAMs) // *Cell Communication and Signaling*. – 2011. – Vol. 9, № 19. – P. 2-10.

32. Pizzo P., Drago I., Filadi R., Pozzan T., Arch P. Mitochondrial Ca²⁺ homeostasis: mechanism, role, and tissue specificities // *Eur. Journal Physiol.* – 2012. – № 464. – P. 3-17.

33. Quintanaa A., Hothc M. Mitochondrial dynamics and their impact on T cell function // *Cell Calcium*. – 2012. – № 52. – P. 57-63.

34. Rasola A., Bernardi P. Mitochondrial permeability transition in Ca²⁺-dependent apoptosis and

necrosis // *Cell Calcium*. – 2011. – Vol. 50. – P. 222-233.

35. Rizzuto R., De Stefani D., Raffaello A., Mammucari C. Mitochondria as sensors and regulators of calcium signaling // *Nature*. – 2012. – № 13. – P. 566-578.

36. Santo-Domingo J., Demarex N. Calcium uptake mechanisms of mitochondria // *Biochimica et Biophysica*. – 2010. – A. 1797. – P. 907-912.

37. Shao J., Fee Z., Ji Y., Guo S., Bing Z., Jang X., Cong Y., Shea Y. Leucine zipper – EF – hand containing transmembrane protein1 (LETM1) form a calcium/proton antiporter // *Science reports*. – 2016. – № 6. – P. 1-9.

38. Shoskan-Barnatz V., Ben-Hail D. VDAC, a multi-functional mitochondrial protein as a pharmacological target // *Mitochondrion*. – 2012. – Vol. 12. – P. 24-34

39. Sena L., Li S., Jairman A., Prakriya M., Ezponda T., Hildermann D., Wang C., Schumacher P., Licht J., Perlman H., Bruce P., Chandel N.S. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling // *Immunity*. – 2013. – Vol. 38. – P. 1-12.

40. Sorano L., Campello S. Mitochondrial shape changes: orchestrating cell pathophysiology // *EMBO*. – 2010. – Vol. 11, № 9. – P. 678-684.

41. Su T., Hayashi T., Maurice T., Buch S., Ruoho A.E. The sigma-1 receptor chaperone as an inter-organellar signaling modulator // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2015. – Vol. 31, № 12. – P. 557-565.

42. Stefani P., Raffaello A., Teardo E., Szabo I., Rizzuto R. A forty-kilodalton protein of the inner membrane is the mitochondrial calcium uniporter // *Nature*. – 2011. – Vol. 476. – P. 336-342.

43. Stefani P., Rizzuto R., Pozzan T. Enjoy the Trip: calcium in mitochondria back and forth // *Ann. Rev. biochem.* – 2016. – Vol. 85. – P. 1-32.

44. Tait S., Green D.R. Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond // *Molecular cell Biology*. – 2010. – Vol. 11. – P. 621-632.

45. Tsai M., Phillips C., Ranaghan M., Tsai C., Wu Y., Williams C., Miller C. Dual functions of a small regulatory subunit in the mitochondria calcium uniporter complex // *eLife*. – 2016. – № 5. – P. 1-17.

46. Watson R., Parekh A.B. Mitochondrial regulation of CRAC channel-driven cellular responses // *Cell Calcium*. – 2012. – № 52. – P. 52-56.

Сведения об авторах

Лычковская Елена Викторовна – старший преподаватель кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(962) 0697447; e-mail:lychk-elena@mail.ru.

Труфанова Людмила Васильевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail:trufanova@mail.ru.

Белова Ольга Анатольевна – ассистент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ с курсом ПО имени проф. А.Л. Роднянского, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail:ulyabelova@mail.ru.

Семенчуков Алексей Алексеевич – старший преподаватель кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail:semlex@yandex.ru.

Герцог Галина Евгеньевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail:gercog@mail.ru.

Authors

Lychkovskaya Elena Victorovna – Senior Lecturer of the Department of Biological Chemistry with the Course of Medical, Pharmaceutical & Toxicological Chemistry of Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, P. Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, RF, 660022, Phone: 8(391)2280769; e-mail:lychk-elena@mail.ru.

Trufanova Lyudmila Vasilyevna – Candidate of Biological Sciences, Assistant Professor of the Department of Biological Chemistry with the Course of Medical, Pharmaceutical & Toxicological Chemistry of Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, P. Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, RF, 660022, Phone: 8(391)2280769; e-mail:trufanova@mail.ru.

Belova Olga Anatolyevna – Assistant of the Department of Traumatology, Orthopedics of Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, P. Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, RF, 660022, Phone: 8(391)2280769; e-mail:ulyabelova@mail.ru.

Semenchukov Alexey Alexeevich – Senior Lecturer of the Department of Biological Chemistry with the Course of Medical, Pharmaceutical & Toxicological Chemistry of Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, P. Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, RF, 660022, Phone: 8(391)2280769; e-mail:semlex@yandex.ru.

Gertsog Galina Evgenyevna – Candidate of Biological Sciences, Assistant Professor of the Department of Biological Chemistry with the Course of Medical, Pharmaceutical & Toxicological Chemistry of Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 660022, Krasnoyarsk, 1, P. Zheleznyak Street; Phone: 8(391)2280769 e-mail:gercog@mail.ru.