

## РОЛЬ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО МОРФОГЕНЕЗА В РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА

© Д. Д. Орлова,<sup>1</sup> \* В. Г. Трибулович,<sup>1</sup> А. В. Гарабаджу,<sup>1</sup> Н. А. Барлев,<sup>1, 2</sup> Ш. Мартин<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> С.-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет),

<sup>2</sup> Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, и

<sup>3</sup> Тринити-колледж, Дублин, Ирландия;

\* электронный адрес: orlova.daria.d@gmail.com

Митохондрии — клеточные органеллы, отвечающие за энергетический баланс клетки. Эти органеллы находятся в состоянии динамического равновесия, которое поддерживается двумя противоположными процессами: регулируемым делением (фрагментацией), приводящим к образованию органелл меньшего размера, и слиянием, опосредующим образование трубчатых или сетчатых митохондриальных структур. Регуляция этих процессов оказалась более сложной, чем представлялось ранее, и, несмотря на уже обнаруженные белки, которые регулируют процессы деления (слияния), недавно были выявлены новые белки, контролирующие эти процессы. В дополнение к их ключевой роли в регуляции апоптоза исследования последних лет показали, что члены семейства Bcl-2 вовлечены в поддержание сетчатой структуры митохондрий. В данном обзоре мы обсуждаем механизмы регулирования деления (слияния) митохондрий и обобщаем имеющуюся информацию относительно роли членов семейства Bcl-2 в регулировании динамики митохондриального деления (слияния).

**Ключевые слова:** апоптоз, семейство Bcl-2, гибель клеток, деление (слияние) митохондрий.

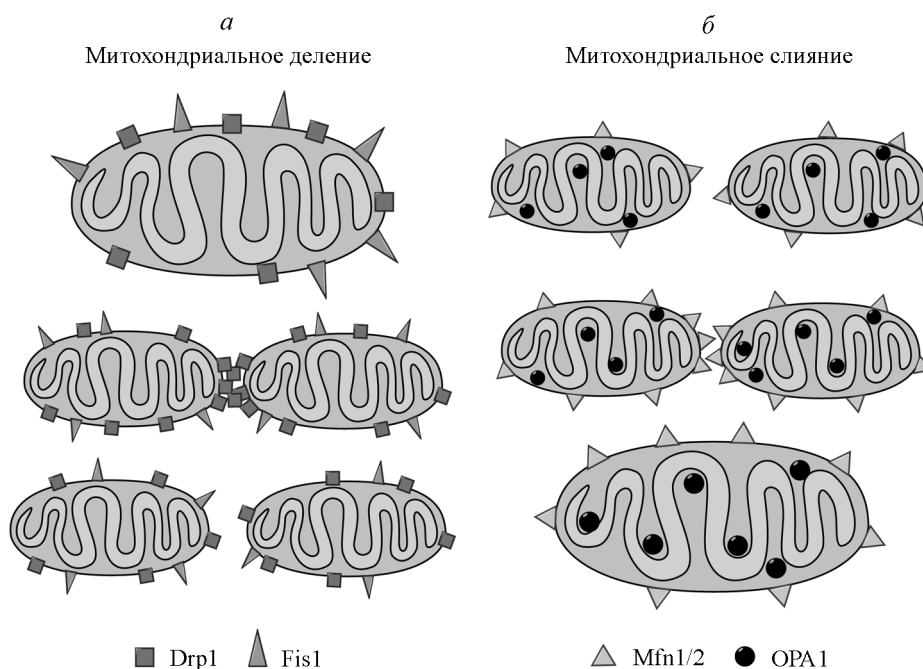
**Принятые сокращения:** ПВММ — пермеабилзация внешней мембраны митохондрий, СМТ — амиотрофия Шарко—Мари—Тута, DOA — аутосомно-доминантная атрофия зрительного нерва, IAP — ингибитор апоптозных белков, vMIA — вирусный ингибитор апоптоза, локализованный в митохондрии.

Роль митохондрий в энергетическом цикле клетки давно установлена, однако недавние исследования динамики митохондрий подтвердили, кроме того, их роль в ряде других физиологических процессов, протекающих на клеточном уровне в норме и патологии. Митохондрии — динамичные органеллы, подверженные регулируемому делению, слиянию, ветвлению, изменениям во внутриклеточной локализации, изменению состава, включая геном митохондрий, перестройке формы, а также увеличению или уменьшению их количества. Морфология митохондрий и их число зависят в первую очередь от баланса между интенсивностью деления и слияния. Сдвиг равновесия в сторону слияния делает возможным образование в клетке обширных взаимосвязанных митохондриальных сетей, тогда как сдвиг в сторону деления провоцирует производство большого количества морфологически и функционально различающихся небольших сферических органелл. Эти процессы регулируются белками, входящими в аппарат, контролирующий слияние и деление митохондрий, и играют важную роль в нормальной физиологии клеток.

Митохондрии выступают в качестве ключевых регуляторов апоптоза в клетках млекопитающих. В бесклеточной модели апоптоза обогащенные митохондриями фракции необходимы для активации каспаз. Степень участия митохондрий в апоптозе регулируется белком Bcl-2, который способен предохранять клетки от гибели и в

определенных условиях играет роль онкогена. Кроме того, митохондрии вносят свой вклад в клеточную гибель через каспазозависимые механизмы. Митохондрии при этом являются ключевыми регуляторами обоих процессов (Pradelli et al., 2010). Пермеабилзация внешней мембраны митохондрий (ПВММ) ведет к снижению митохондриального трансмембранного потенциала и высвобождению из митохондрии в цитозоль проапоптотических белков, включая цитохром С (Goldstein et al., 2000; Green, 2006). ПВММ с высокой точностью регулируется белками семейства Bcl-2. Некоторые члены семейства Bcl-2, такие как Bcl-2 и Bcl-xL, сохраняют целостность митохондрий и позволяют избежать высвобождения цитохрома С, в то время как другие, такие как Bax и Bak, а также Bid и Bim, провоцируют выход цитохрома С в цитозоль (Goldstein et al., 2000; Green, 2006). Однако механизм воздействия проапоптотических белков семейства Bcl-2 на митохондрии остается спорным и еще не до конца изученным. Недавно было высказано предположение о том, что обширная митохондриальная фрагментация, происходящая при апоптозе, вносит существенный вклад в высвобождение цитохрома С, но результаты последних исследований ставят под сомнение эту гипотезу (Pradelli et al., 2010).

В данной статье мы попытаемся описать механизмы регуляции белками семейства Bcl-2 слияния и деления митохондрий и роль этих процессов в апоптотической гибели клеток.



Белки, участвующие в процессах деления (а) и слияния (б) митохондрий.

Drp1 при участии трансмембранного белка Fis1 способствует построению митохондриальной мембраны. Белки Mfn1 и Mfn2 активируют слияние наружных мембран митохондрий, OPA1 отвечает за слияние внутренних мембран митохондрий.

### Аппарат регуляции процессов деления и слияния митохондрий

Основные компоненты аппаратов слияния и деления митохондрий эволюционно консервативны и весьма схожи у всех организмов, начиная от дрожжей и заканчивая человеком. Генетические исследования на дрожжах сыграли важную роль в определении молекулярных участников, отвечающих за процессы морфогенеза митохондрий. При этом функциональные гомологи многих таких генов выполняют аналогичные функции в клетках млекопитающих (Shaw, Nunnari, 2002).

Митохондриальное слияние подразумевает координированное слияние как наружной, так и внутренней митохондриальных мембран. В дрожжевых клетках в схему основного механизма слияния митохондрий вовлечены три белка: Fzo1 и Ugo1, располагающиеся в наружной мембране, и Mgm1, обладающий ГТФазной активностью, локализованный на внутренней мембране и имеющий сходство с динамином. В клетках дрожжей, в которых отсутствует один из этих компонентов, обнаруживаются фрагментированные митохондрии, имеющие серьезные дефекты в наследовании митохондриальной ДНК (Hermann et al., 1998; Rapaport et al., 1998; Sesaki, Jensen, 2001; Wong et al., 2003; Meeusen et al., 2006). В клетках млекопитающих процесс слияния регулируется ГТФазами, локализующимися в наружной мембране митохондрии и известными под названием митофузины. Два повсеместно экспрессирующихся гена митофузина — *Mfn1* и *Mfn2* — были обнаружены в клетках млекопитающих (Chen et al., 2003). В дополнение к *Mfn1* и *Mfn2* был также обнаружен еще один фермент — OPA1, ГТФаза из семейства динаминов, гомолог белка Mgm1, играющего у млекопитающих важнейшую роль в митохондриальном слиянии (см. рисунок) (Cipolat et al., 2004; Chen et al., 2005). Этот белок ассоциирован с внутренней мембраной и контролирует

ее структуру. Следует отметить, что установлена важная роль генов *Mfn2* и *OPA1* в возникновении нейродегенеративных заболеваний.

Противоположный процесс — митохондриальное деление — у дрожжей контролируется четырьмя белками: Fis1, расположенным на наружной мембране митохондрии, и тремя цитозольными белками — Dnm1, Mdv1 и Caf4. Клетки дрожжей с нарушенным механизмом митохондриального деления содержат обширные митохондриальные сети, образующиеся в результате отсутствия фактора, противодействующего их слиянию (Bleazard et al., 1999; Sesaki, Jensen, 1999; Mozdy et al., 2000; Tieu, Nunnari, 2000; Griffin et al., 2005). В клетках млекопитающих известны три белка, ответственных за митохондриальное деление: Drp1, Fis1 и эндофилин B1 (также называемый Bif-1). Белок Drp1, который представляет собой ГТФазу семейства динаминов, в основном расположен в цитозоле, при этом небольшое его количество локализовано на поверхности митохондрий (Smirnova et al., 2001). Fis1 равномерно распределен на наружной мембране митохондрий и может выступать рецептором Drp1, перемещающегося из цитозоля к наружной мембране митохондрии, где он управляет делением органеллы (см. рисунок) (James et al., 2004). Основываясь на сходстве с динамином, можно предположить, что Drp1 опосредует гидролиз ГТФ параллельно с образованием кольца вокруг митохондрий и последующим их делением (Smirnova et al., 2001). Другой белок — эндофилин B1 — ацилтрансфераза, которая участвует в поддержании нормальной митохондриальной морфологии. Как было показано, Drp1 и Эндофилин B1 участвуют в различных этапах регулирования митохондриальной динамики в клетках млекопитающих (Cuddeback et al., 2001; Pierrat et al., 2001).

Белки, вовлеченные в процесс транспортировки митохондрий и их пространственной локализации, также способны контролировать процессы их деления и слия-

ния. Например, подгруппа Rho-подобных генов, называемых *Miro* (от митохондриальной Rho), кодирует белки, подобные Rho ГТФаза, у которых ГТФазный домен располагается на аминоконце молекулы; дополнительно они содержат два сайта связывания кальция (EF-hand motif). Было показано, что экзогенно экспрессированные *Miro-1* и *Miro-2* присутствуют на наружной мембране митохондрий и вовлечены в поддержание их гомеостаза (Fransson et al., 2006). Более того, экспрессия конститутивно активного *Miro-1* (*Miro-1/Val-13*) стимулирует образование митохондриальных агрегатов, возможно в связи с повышением уровня митохондриального слияния (Fransson et al., 2006). Белок *Miro-1* в значительной степени участвует в обеспечении подвижности митохондрий в нейронах в качестве сенсора уровня кальция (Saotome et al., 2008; MacAskill et al., 2009; Wang, Schwarz, 2009). Таким образом, подвижность митохондрий может также модулировать динамику процессов митохондриального деления и слияния.

### Роль динамики процессов деления и слияния митохондрий в регуляции апоптоза

Митохондрии играют ключевую роль в процессе апоптоза. За пермеабиллизацию мембран этих органелл отвечают проапоптотические белки семейства Bcl-2, например Bax и Bak (Desagher et al., 1999; Wei et al., 2001; Kuwana et al., 2002). Bax существует в качестве неактивного мономера в цитозоле, а его активация требует некоторых шагов, включая конформационные изменения, транслокацию и олигомеризацию. В отличие от Bax белок Bak обычно расположен в наружной митохондриальной мембране и требует несколько иного механизма активации. Антиапоптотические белки семейства Bcl-2 (Bcl-2, Bcl-X<sub>L</sub> и Mcl-1) регулируют ПВММ, ингибируя активность Bax и Bak (Pradelli et al., 2010). ПВММ поддерживает апоптоз, способствуя высвобождению таких белков, как цитохром С, который может выступать в качестве вспомогательного фактора сборки Araf-1/casrase-9 апоптосомы и (или) поддерживать другие важные события в процессе апоптоза (Goldstein et al., 2000; Wei et al., 2001). Тем не менее, механизм, лежащий в основе ПВММ, до сих пор неясен. В последнее время предполагают, что в регуляции ПВММ задействованы процессы митохондриального деления. Эта гипотеза основана на результатах, показывающих, что ассоциированная с апоптозом фрагментация митохондрий очень близка по времени с высвобождением цитохрома С (Suen et al., 2008). Однако, несмотря на то что фрагментация митохондрий ассоциирована с апоптозом, в различных условиях может происходить чрезмерное митохондриальное деление, не зависящее от апоптотических процессов. Так, например, было показано, что фрагментация митохондрий, вызванная карбонилцианид-4-(трифторометокси)-фенилгидразоном (FCCP), обратима при удалении препарата и не приводит к обязательному высвобождению цитохрома С и клеточной гибели (Pletjushkina et al., 2006).

Следует отметить, что белки, участвующие в митохондриальном делении, такие как Drp1, Fis1 и эндофилин B1, или в митохондриальном слиянии, такие как OPA1 или Mfn2, способны непосредственно модулировать прогрессию клеточной гибели. Хотя и существуют данные о

том, что модуляция аппарата митохондриального слияния и деления влияет на апоптоз, эти наблюдения не были полностью подтверждены данными из независимых источников.

### Митохондриальное деление и клеточная гибель

В ответ на апоптотическое воздействие Drp1 накапливается на наружной мембране митохондрии, где солокализуется с Bax и Mfn2 (Karbowski et al., 2002). Интересно, что экспрессия доминантно-негативного мутанта динамин-подобной ГТФазы Drp1 (Drp1 K38A) или деактивация Drp1 с помощью РНК-интерференции не только замедляет митохондриальную фрагментацию, но и ингибирует высвобождение цитохрома С и клеточную гибель (Frank et al., 2001; Arnoult et al., 2005b; Neuspiel et al., 2005; Brooks et al., 2007). На основании этих наблюдений предполагают, что митохондриальная фрагментация ответственна за ПВММ, высвобождение цитохрома С и апоптоз. Однако некоторые недавние исследования ставят под сомнение данную гипотезу. Как было показано, РНК-опосредованная делеция Drp1, замедляющая деление митохондрий, не может блокировать апоптоз в сколь-нибудь значительной степени в ответ на ряд проапоптотических стимулов (Parone et al., 2006; Estaquier, Arnoult, 2007). Более того, использование низкомолекулярного ингибитора Drp1 задерживает митохондриальное высвобождение цитохрома С и клеточную гибель, что может свидетельствовать о независимости функции Drp1, связанной с высвобождением цитохрома С, от ее роли в процессе митохондриального деления (Cassidy-Stone et al., 2008). Также было показано, что оверэкспрессия Fis1, предполагаемого рецептора Drp1, инициирует фрагментацию митохондрий с последующим высвобождением цитохрома С и активацией апоптоза (James et al., 2004). Тем не менее митохондриальное деление, индуцированное Fis1, может проходить независимо от апоптоза. Доказательством этому служит тот факт, что мутантный Fis1 (K148R) хотя и стимулирует митохондриальное деление, но не способен запускать апоптоз (Alirol et al., 2006). Более того, делеция Fis1, как было показано, не оказывает большого влияния на клеточную гибель (Parone et al., 2006). Установлено, что эндофилин B1, участвующий в слиянии митохондрий, взаимодействует с проапоптотическим белком Bax (Takahashi et al., 2007). Соответственно подавление экспрессии за счет РНК-интерференции либо прямой генетической нокаут эндофилина B1 подавляет транслокацию Bax и высвобождение цитохрома С в процессе апоптоза. Имеются данные о том, что этот компонент механизма митохондриального морфогенеза влияет на проапоптотические функции, не зависящие от его роли в нормальной митохондриальной динамике (Etchebarria et al., 2009).

Недавно показали, что Bax- или Bak-индуцированная митохондриальная фрагментация может и не сопровождаться высвобождением цитохрома С и апоптозом (Sheridan et al., 2008). Действительно, хотя Bcl-xL и Mcl-1 подавляют высвобождение апоптотических маркеров, таких как цитохром С, в клетках оверэкспрессирующих Bax или Bak, сохраняется митохондриальная фрагментация, что свидетельствует о том, что ПВММ и митохондриальное деление являются независимыми событиями (Sheridan et al., 2008).

Таким образом, хотя и предполагалось, что митохондриальное деление является необходимым для естественного апоптоза, активированного проапоптотическими белками семейства Bcl-2, по крайней мере для нормального уровня высвобождения цитохрома С и каспазной активации, эти данные оспаривают роль митохондриальной фрагментации как основной причины ассоциированного апоптозом высвобождения цитохрома С, а, скорее, характеризуют ее как явление, которое сопровождает активацию Вах/Вак.

### Митохондриальное слияние и клеточная гибель

Результаты ряда исследований показали, что ингибирование митохондриального слияния может способствовать апоптозу. Делеция Mfn1 или Mfn2 приводит к митохондриальной фрагментации и повышает чувствительность к апоптотическим индукторам (Sugioka et al., 2004). При этом оверэкспрессия Mfn1 или Mfn2 усиливает взаимодействие между митохондриями и задерживает высвобождение цитохрома С и, соответственно, апоптоз клеток (Lee et al., 2004). Интересно, что мутантный Mfn2 — Mfn2 (RasG12V) — действует аналогично дикому типу и приводит к активации слияния и удлинению митохондрий, в то же время активированный мутантный Mfn2 (RasG12V) существенно повышает уровень защиты нейронов от клеточной гибели (Neuspiel et al., 2005; Jahani-Asl et al., 2007). Эти результаты свидетельствуют в пользу роли Mfn1 и Mfn2 в регулировании клеточной гибели. Тем не менее, не так давно были представлены доказательства того, что оверэкспрессия обоих митофузинов не защищает клетки от гибели, индуцированной проапоптотическими событиями, т. е. стимулированное митохондриальное слияние не влияет на уровень апоптоза (Sheridan et al., 2008). Цитохром С в основном расположен среди митохондриальных крист и описывается как «выпячивание» на внутренней мембране митохондрии в местах расположения дыхательных комплексов. Высказывалось предположение о том, что реструктурирование крист является необходимым шагом в быстром высвобождении цитохрома С. Эксперименты в подтверждение этой гипотезы показали, что снижение содержания OPA1, регулирующего перестройку крист внутренней мембраны, вызывает митохондриальное деление и самопроизвольный апоптоз (Arnoult et al., 2005a; Frezza et al., 2006). Более того, было показано, что устойчивый к разборке крист мутантный OPA1 Q297V блокирует полное высвобождение цитохрома С и апоптоз, в то же время активируя белок Вах (Yamaguchi et al., 2008). Совокупность полученных данных указывает на то, что изменения митохондриальной структуры являются более значимыми для высвобождения цитохрома С и клеточной гибели по сравнению с балансом между процессами митохондриального деления и слияния.

Не так давно было показано, что при стрессе происходят полное слияние митохондрий и формирование митохондриальной сети в клетках, вызываемые подавлением синтеза белка (Tondera et al., 2009). Авторы также показывают, что индуцированное полное слияние митохондрий, которое требует присутствия метаболически активных митохондрий, приводит к увеличению продукции АТФ и повышает устойчивость клеток к стрессу. Для слияния митохондрий, как указывалось выше, требуются

белки Mfn1 и OPA1. Таким образом, полное слияние митохондрий, опосредованное соответствующими белками, по-видимому, усиливает способность митохондрий защищать клетки от специфических индукторов клеточной гибели.

### Динамика митохондрий в здоровых клетках

Динамика морфогенеза митохондрий является критическим фактором, определяющим нормальное протекание физиологических процессов в клетке вне зависимости от их потенциальной роли в процессах клеточной гибели. К примеру, недавно было предположено, что динамика митохондрий играет ключевую роль в миграции лимфоцитов (Campello et al., 2006). Лимфоциты чувствительны к градиентам хемоаттрактантов и реагируют несимметричными изменениями в морфологии и подвижности клеток. Процессы деления и слияния митохондрий сдерживают процессы поляризации и миграции лимфоцитов. Также показано, что накопление митохондрий в уропode (тонком заднем придатке) мигрирующей клетки необходимо, чтобы обеспечить там высокий уровень АТФ, что является стратегически важным моментом (Campello et al., 2006). Стоит также отметить, что мутации в белках, регулирующих динамику митохондрий, являются причиной тяжелых невропатий. Мутации в Mfn2, которые находятся в основном внутри или рядом с ГТФазным доменом, вызывают болезнь Шарко—Мари—Тута (ШМТ) (Züchner et al., 2004). ШМТ — это группа заболеваний, характеризующихся патологией длинных двигательных и сенсорных нервов, которые иннервируют конечности. Наиболее распространенные формы ШМТ выражаются в демиелинизации периферических нервов. Другая невропатия, аутомно-доминантная атрофия зрительного нерва (DOA), приводит к потере зрительной активности и вызвана дегенерацией ганглиозных клеток сетчатки. Основная форма DOA вызвана мутацией в OPA1 (Delettre et al., 2002).

Заболевания, рассмотренные выше, показывают, что нейроны являются особенно уязвимыми в случаях нарушения митохондриальной динамики. Хорошо известно, что синаптические участки аксонов содержат избыток митохондрий. Это высокоспецифичное распределение митохондрий в нейронах, вероятно, отражает высокую потребность в АТФ активных нейронов, участвующих в синаптической передаче сигнала. Деление митохондрий может иметь решающее значение в перераспределении митохондрий в зону синапса и их пролиферации, в то время как конкурирующий процесс — слияние митохондрий — обеспечивает взаимодействие между митохондриями, облегчая митохондриальную подвижность.

Белковый аппарат, вовлеченный в подвижность митохондрий в нейронах, связан с динамикой слияния и деления митохондрий. Дальний транспорт митохондрий зависит от моторных белков, ассоциированных с микротрубочками. Для обеспечения специфической доставки митохондрий к аксонам и синапсам нейроны должны использовать механизмы прикрепления органелл к молекулярным моторам. Было показано, что несколько митохондриальных адаптерных белков, в том числе Miro и Milton, вовлечены в связывание митохондрии с моторными динеинами, что обеспечивает подвижность митохондрий (Saotome et al., 2008; Macaskill et al., 2009; Wang, Schwarz, 2009). Оба белка могут влиять на динамику деления и

слияния митохондрий, играющую ключевую роль в поддержании жизнеспособности нейронов. Например, было показано, что Miro усиливает процесс слияния митохондриальной сети при нормальных концентрациях кальция, но способствует фрагментации митохондрий при высоких концентрациях (Saotome et al., 2008). Такое влияние Miro на морфологию митохондрий, по-видимому, осуществляется через Drp1 соответственно путем его подавления либо активации (Saotome et al., 2008). Тем не менее потенциальное участие транспорта митохондрий в регуляции динамики их морфогенеза в нейронах еще предстоит установить.

### Белки семейства Bcl-2 и их роль в митохондриальной динамике

Как уже указывалось ранее, динамика митохондрий играет ключевую роль в поддержании жизнедеятельности нейронов. Недавно было продемонстрировано участие семейства белков Bcl-2 в регуляции морфологии митохондрий в нейронах. В частности, было показано, что антиапоптотический белок Bcl-w может регулировать деление и слияние митохондрий в клетках Пуркинью (Liu, Shio, 2008). Действительно, мыши Bcl-w<sup>-/-</sup> имеют значительные дефекты в дендритах, соматических шипах и синапсах клеток Пуркинью. Это исследование свидетельствует о том, что Bcl-w не контролирует количество клеток Пуркинью в церебральном отделе головного мозга, но способствует, скорее всего, митохондриальному делению в клетках Пуркинью, что необходимо для синапсов клеток Пуркинью и усвоения двигательных навыков. Bcl-w<sup>-/-</sup> мыши демонстрируют значительное увеличение длины митохондрий, что обусловлено влиянием Bcl-w на деление митохондрий *in vivo* (Liu, Shio, 2008). Некоторые авторы предполагают, что Bcl-xL — фактор семейства Bcl-2 — усиливает как слияние, так и деление митохондрий (Berman et al., 2009). Было показано, что кортикальные нейроны из Bcl-xL нокаутных мышей имеют более короткие митохондрии по сравнению с нейронами мышей дикого типа, для митохондрий которых характерны большие размеры и трубчатая форма. Предполагается также, что Bcl-xL повышает митохондриальную «биомассу». Интересно, что Bcl-xL, по-видимому, регулирует равновесие между процессами деления и слияния митохондрий Drp1-зависимым образом, в то время как его участие в регулировании митохондриальной «биомассы», т. е. в процессах биогенеза и деградации митохондрий, не зависит от Drp1 (Berman et al., 2009). Эти результаты подтверждаются тем фактом, что Bcl-xL стимулирует Drp1-зависимое формирование синапса в нейронах гиппокампа (Li et al., 2008). Таким образом, можно предположить, что гиперэкспрессия Bcl-xL повышает число синапсов, а также синаптическую локализацию митохондрий. Вероятно, действие Bcl-xL опосредовано Drp1, так как гиперэкспрессия Drp1 дикого типа повышает уровень синаптических маркеров, а гиперэкспрессия доминантно-негативного Drp1-K38A снижает их уровень (Li et al., 2008). Эти данные позволяют предположить, что Bcl-xL положительно регулирует Drp1, что приводит к стимулированию процессов формирования синапсов посредством изменения функций митохондрий.

Ранее уже отмечалась способность членов семейства Bcl-2 модулировать скорость деления и слияния митохондрий вне зависимости от их функции в процессе кле-

точной гибели. Например, несмотря на то что Bax и Bak обладают проапоптотическими свойствами, было показано, что они принимают участие в регулировании слияния митохондрий в здоровых клетках (Karbowski et al., 2006). Клетки двойным нокаутом Bax/Bak демонстрируют дефекты митохондриальной морфологии, в частности, содержат более короткие митохондрии по сравнению с нормальными клетками. Процесс слияния митохондрий в таких клетках происходит с меньшей интенсивностью. Это, вероятно, связано с тем, что сборка комплекса Mfn2, его подвижность и распределение вдоль митохондрии в здоровых клетках изменяются в присутствии Bax и Bak. В соответствии с тем, что Bax и Bak могут способствовать слиянию митохондрий посредством активации митофузина в здоровых клетках, было показано, что оба белка могут взаимодействовать с Mfn1 и Mfn2 (Karbowski et al., 2006). Другие члены семейства Bcl-2 также взаимодействуют с Mfn2. Белок CED-9, гомолог Bcl-2 из организма *C. elegans*, подавляет апоптоз, связываясь с CED-4, который в свою очередь является гомологом проапоптотического белка Araf-1. В процессе апоптоза EGL-1, другой белок из *C. elegans*, содержащий домен BH3 (так называемые BH3-only белки), связывается с CED-9, высвобождая CED-4 для последующей индукции клеточной гибели. В одной из работ (Delivani et al., 2006) показано, что экспрессия CED-9, так же как и Bcl-xL, приводит к слиянию митохондрий, вероятно посредством прямого взаимодействия с Mfn2. Более того, предполагают, что участие CED-9 в апоптозе и в динамике морфогенеза митохондрий не взаимосвязаны, так как гиперэкспрессия CED-9 может стимулировать слияние митохондрий в клетках млекопитающих, не блокируя клеточную гибель. Исследования *in vivo* также показали, что CED-9 играет важную роль в регулировании процессов деления и слияния митохондрий у нематод, мутантных по CED-9, клетки которых содержат митохондрии с аномальной морфологией (Delivani et al., 2006). Также было показано, что CED-9 участвует в регулировании процессов деления и слияния митохондрий в мышцах *C. elegans*. Действительно, некоторые авторы (Tan et al., 2008) сообщают, что хотя Drp1-опосредованное слияние митохондрий в мышцах *C. elegans* не требует наличия CED-9, CED-9 может усиливать активность Drp1 и процесс фрагментации митохондрий. Таким образом, считается, что CED-9 обеспечивает механизм регуляции, через который динамический баланс деления и слияния митохондрий координируется в зависимости от клеточных потребностей. Однако недавно высказанное мнение (Breckenridge et al., 2009) о том, что CED-9 не требуется ни для слияния, ни для деления митохондрий в мышечных клетках *C. elegans*, ставит под сомнение предыдущие выводы. Противоречивость данных может быть связана с тем, что в предыдущей работе (Breckenridge et al., 2009) исследования проводились только на эмбрионах *C. elegans*. Таким образом, существует вероятность того, что CED-9 регулирует координацию процессов деления и слияния митохондрий лишь на поздних этапах развития *C. elegans*.

Интересно, что продукт гена UL37 цитомегаловируса, vMIA (вирусный ингибитор апоптоза, локализованный в митохондриях), также регулирует динамику числа митохондрий в клетке (McCormick et al., 2003). vMIA обладает антиапоптотическими свойствами, взаимодействуя с двумя проапоптотическими членами семейства Bcl-2 — Bax (Arnoult et al., 2004; Poncet et al., 2004) и Bak (Karbowski et al., 2006). Кроме того, было показано, что

vMIA обладает сходным с Bcl-xL пространственным строением (Pauleau et al., 2007). Экспрессия vMIA приводит к распаду митохондриальных сетей, что проявляется появлением фрагментированных митохондрий. В одной из работ (Norris, Youle, 2008) было отмечено, что способность vMIA регулировать митохондриальную динамику связана со способностью инактивировать Bax и Bak, которые стимулируют процесс слияния митохондрий. В отличие от vMIA, вирусный белок m38.5 цитомегаловируса, связываясь с Bax, способствует его накоплению в митохондриях и блокирует Bax-, но не Bak-опосредованную ПВММ (Arnoult et al., 2008; Jurak et al., 2008). Важно, что m38.5 неспособен модулировать слияние и деление митохондрий (Norris, Youle, 2008). В связи с тем что m38.5 селективно взаимодействует с Bax, Bak может свободно регулировать слияние митохондрий, что приводит к образованию нормальной митохондриальной сети.

Необходимо отметить, что в клетках, экспрессирующих белки семейства Bcl-2, проявляются нарушения подвижности митохондрий (Sheridan et al., 2008). Ранее уже говорилось, что белки семейства Bcl-2 играют ключевую роль в формировании морфологических особенностей нейрональных митохондрий. Подвижность митохондрий также важна для поддержания жизнеспособности нейронов. Вероятно, что члены семейства Bcl-2 могут влиять на ассоциацию митохондрий и цитоскелета, взаимодействуя со специфичными белками, отвечающими за митохондриальную подвижность, такими как Milton и Miro, таким образом влияя на внутриклеточное перемещение митохондрий.

Приведенные здесь данные подтверждают роль антиапоптотических белков семейства Bcl-2 в регуляции деления и слияния митохондрий. Однако остается неясным, каким именно образом белки семейства Bcl-2 влияют на динамику образования митохондриальных сетей на молекулярном уровне.

## Заключение

Bax- и Bak-индуцированное ремоделирование митохондриальных сетей проявляется раньше высвобождения цитохрома C из митохондрий, и эти процессы независимы друг от друга. Следовательно, митохондриальная фрагментация, по всей видимости, является следствием, а не причиной апоптоза. Роль повышенной интенсивности деления митохондрий при апоптозе до сих пор остается неясной, и понимание значения этого процесса в условиях клеточной гибели требует дополнительных исследований. Существует множество доказательств того, что белки семейства Bcl-2 влияют на морфологические особенности и локализацию митохондрий в здоровых клетках. Динамика внутриклеточной локализации митохондрий важна для накопления этих органелл в областях, требующих высокой метаболической активности, и, таким образом, тесно связана с патогенезом таких заболеваний, как нейропатии. Необходимо выяснить, каким образом белки семейства Bcl-2 способствуют изменению морфологических особенностей и снижению подвижности митохондрий. Неожиданная роль белков семейства Bcl-2 в процессах, на первый взгляд несвязанных, таких как регулирование ПВММ и апоптоза, может частично объяснить, почему белки семейства Bcl-2 не регулируют апоптоз у дрозофил. Несмотря на то что у дрозофил найдены два белка семейства Bcl-2, оба они не играют критиче-

ской роли в инициации апоптоза в клетках этого организма. Таким образом, существует вероятность того, что эти белки в некоторых случаях служат для регуляции процессов деления и слияния митохондрий, а не клеточной гибели.

Работа выполнена при финансовой поддержке правительства РФ (постановление 220; проект 14.B25.31.0013).

## Список литературы

- Alirol E., James D., Huber D., Marchetto A., Vergani L., Martinou J. C., Scorrano L. 2006. The mitochondrial fission protein hFis1 requires the endoplasmic reticulum gateway to induce apoptosis. *Mol. Biol. Cell.* 17 : 4593—4605.
- Arnoult D., Bartle L. M., Skaletskaya A., Poncet D., Zamzami N., Park P. U., Sharpe J., Youle R. J., Goldmacher V. S. 2004. Cytomegalovirus cell death suppressor vMIA blocks Bax- but not Bak-mediated apoptosis by binding and sequestering Bax at mitochondria. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 101 : 7988—7993.
- Arnoult D., Grodet A., Lee Y. J., Estaquier J., Blackstone C. 2005a. Release of OPA1 during apoptosis participates in the rapid and complete release of cytochrome c and subsequent mitochondrial fragmentation. *J. Biol. Chem.* 280 : 35 742—35 750.
- Arnoult D., Rismanchi N., Grodet A., Roberts R. G., Seeburg D. P., Estaquier J., Sheng M., Blackstone C. 2005b. Bax/Bak-dependent release of DDP/TIMM8a promotes Drp1-mediated mitochondrial fission and mitoptosis during programmed cell death. *Curr. Biol.* 15 : 2112—2118.
- Arnoult D., Skaletskaya A., Estaquier J., Dufour C., Goldmacher V. S. 2008. The murine cytomegalovirus cell death suppressor m38.5 binds Bax and blocks Bax-mediated mitochondrial outer membrane permeabilization. *Apoptosis.* 13 : 1100—1110.
- Berman S. B., Chen Y. B., Qi B., McCaffery J. M., Rucker E. B., Goebels S., Nave K. A., Arnold B. A., Jonas E. A., Pineda F. J., Hardwick J. M. 2009. Bcl-xL increases mitochondrial fission, fusion, and biomass in neurons. *J. Cell Biol.* 184 : 707—719.
- Bleazard W., McCaffery J. M., King E. J., Bale S., Mozdy A., Tieu Q., Nunnari J., Shaw J. M. 1999. The dynamin-related GTPase Dnm1 regulates mitochondrial fission in yeast. *Nat. Cell Biol.* 1 : 298—304.
- Breckenridge D. G., Kang B. H., Xue D. 2009. Bcl-2 proteins EGL-1 and CED-9 do not regulate mitochondrial fission or fusion in *Caenorhabditis elegans*. *Curr. Biol.* 19 : 768—773.
- Brooks C., Wei Q., Feng L., Dong G., Tao Y., Mei L., Xie Z. J., Dong Z. 2007. Bak regulates mitochondrial morphology and pathology during apoptosis by interacting with mitofusins. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 104 : 11 649—11 654.
- Campello S., Lacalle R. A., Bettella M., Manes S., Scorrano L., Viola A. 2006. Orchestration of lymphocyte chemotaxis by mitochondrial dynamics. *J. Exp. Med.* 203 : 2879—2886.
- Cassidy-Stone A., Chipuk J. E., Ingeman E., Song C., Yoo C., Kuwana T., Kurth M. J., Shaw J. T., Hinshaw J. E., Green D. R., Nunnari J. 2008. Chemical inhibition of the mitochondrial division dynamin reveals its role in Bax/Bak-dependent mitochondrial outer membrane permeabilization. *Develop. Cell.* 14 : 193—204.
- Chen H. C., Chomyn A., Chan D. C. 2005. Disruption of fusion results in mitochondrial heterogeneity and dysfunction. *J. Biol. Chem.* 280 : 26 185—26 192.
- Chen H. C., Detmer S. A., Ewald A. J., Griffin E. E., Fraser S. E., Chan D. C. 2003. Mitofusins Mfn1 and Mfn2 coordinately regulate mitochondrial fusion and are essential for embryonic development. *J. Cell Biol.* 160 : 189—200.
- Cipolat S., de Brito O. M., Dal Zilio B., Scorrano L. 2004. OPA1 requires mitofusin 1 to promote mitochondrial fusion. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 101 : 15 927—15 932.
- Cuddeback S. M., Yamaguchi H., Komatsu K., Miyashita T., Yamada M., Wu C., Singh S., Wang H. G. 2001. Molecular cloning and characterization of Bif-1 — a novel Src homology 3 domain

- in-containing protein that associates with Bax. *J. Biol. Chem.* 276 : 20 559—20 565.
- Delettre C., Lenaers G., Pelloquin L., Belenguer P., Hamel C. P. 2002. OPA1 (Kjer type) dominant optic atrophy: a novel mitochondrial disease. *Mol. Gen. Metabolism.* 75 : 97—107.
- Delivani P., Adrain C., Taylor R. C., Duriez P. J., Martin S. J. 2006. Role for CED-9 and Egl-1 as regulators of mitochondrial fission and fusion dynamics. *Mol. Cell.* 21 : 761—773.
- Desagher S., Osen-Sand A., Nichols A., Eskes R., Montessutit S., Lauper S., Maundrell K., Antonsson B., Martinou J. C. 1999. Bid-induced conformational change of Bax is responsible for mitochondrial cytochrome c release during apoptosis. *J. Cell Biol.* 144 : 891—901.
- Estaquier J., Arnoult D. 2007. Inhibiting Drp1-mediated mitochondrial fission selectively prevents the release of cytochrome c during apoptosis. *Cell Death Differ.* 14 : 1086—1094.
- Etxebarria A., Terrones O., Yamaguchi H., Landajuela A., Landeta O., Antonsson B., Wang H. G., Basanez G. 2009. Endophilin B1/Bif-1 stimulates BAX activation independently from its capacity to produce large scale membrane morphological rearrangements. *J. Biol. Chem.* 284 : 4200—4212.
- Frank S., Gaume B., Bergmann-Leitner E. S., Leitner W. W., Robert E. G., Catez F., Smith C. L., Youle R. J. 2001. The role of dynamin-related protein 1, a mediator of mitochondrial fission, in apoptosis. *Develop. Cell.* 1 : 515—525.
- Fransson A., Ruusala A., Aspenstrom P. 2006. The atypical Rho GTPases Miro-1 and Miro-2 have essential roles in mitochondrial trafficking. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 344 : 500—510.
- Frezza C., Cipolat S., de Brito O. M., Micaroni M., Beznoussenko G. V., Rudka T., Bartoli D., Polishuck R. S., Danial N. N., De Strooper B., Scorrano L. 2006. OPA1 controls apoptotic cristae remodeling independently from mitochondrial fusion. *Cell.* 126 : 177—189.
- Goldstein J. C., Waterhouse N. J., Juin P., Evan G. I., Green D. R. 2000. The coordinate release of cytochrome c during apoptosis is rapid, complete and kinetically invariant. *Nat. Cell Biol.* 2 : 156—162.
- Green D. R. 2006. At the gates of death. *Cancer Cell.* 9 : 328—330.
- Griffin E. E., Graumann J., Chan D. C. 2005. The WD40 protein Caf4p is a component of the mitochondrial fission machinery and recruits Dnm1p to mitochondria. *J. Cell Biol.* 170 : 237—248.
- Hermann G. J., Thatcher J. W., Mills J. P., Hales K. G., Fuller M. T., Nunnari J., Shaw J. M. 1998. Mitochondrial fusion in yeast requires the transmembrane GTPase Fzo1p. *J. Cell Biol.* 143 : 359—373.
- Jahani-Asl A., Cheung E. C. C., Neuspiel M., MacLaurin J. G., Fortin A., Park D. S., Slack R. S. 2007. Mitofusin 2 protects cerebellar granule neurons against injury-induced cell death. *J. Biol. Chem.* 282 : 23 788—23 798.
- James D. I., Parone P. A., Mattenberger Y., Martinou J. C. 2004. hFis1, a novel component of the mammalian mitochondrial fission machinery. *J. Biol. Chem.* 279 : 36 166.
- Jurak I., Schumacher U., Simic H., Voigt S., Brune W. 2008. Murine cytomegalovirus m38.5 protein inhibits Bax-mediated cell death. *J. Virol.* 82 : 4812—4822.
- Karbowski M., Lee Y. J., Gaume B., Jeong S. Y., Frank S., Nechushtan A., Youle R. J. 2002. Spatial and temporal association of Bax with mitochondrial fission sites, Drp1, and Mfn2 during apoptosis. *J. Cell Biol.* 159 : 931—938.
- Karbowski M., Norris K. L., Cleland M. M., Jeong S. Y., Youle R. J. 2006. Role of Bax and Bak in mitochondrial morphogenesis. *Nature.* 443 : 658—662.
- Kuwana T., Mackey M. R., Perkins G., Ellisman M. H., Latterich M., Schneider R., Newmeyer D. D. 2002. Bid, Bax, and lipids cooperate to form supramolecular openings in the outer mitochondrial membrane. *Cell.* 111 : 331—342.
- Lee Y. J., Jeong S. Y., Karbowski M., Smith C. L., Youle R. J. 2004. Roles of the mammalian mitochondrial fission and fusion mediators Fis1, Drp1, and Opa1 in apoptosis. *Mol. Biol. Cell.* 15 : 5001—5011.
- Li H., Chen Y., Jones A. F., Sanger R. H., Collis L. P., Flannery R., Jonas E. A. 2008. Bcl-X-L induces Drp1-dependent synapse formation in cultured hippocampal neurons. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 105 : 2169—2174.
- Liu Q. A., Shio H. 2008. Mitochondrial morphogenesis, dendrite development, and synapse formation in cerebellum require both Bcl-w and the Glutamate Receptor delta 2. *PLoS. Genetics.* 4 : e1000097 DOI: 10.1371/journal.pgen.1000097.
- MacAskill A. F., Rinholm J. E., Twelvetrees A. E., Arancibia-Carcamo I. L., Muir J., Fransson A., Aspenstrom P., Attwell D., Kittler J. T. 2009. Miro1 is a calcium sensor for glutamate receptor-dependent localization of mitochondria at synapses. *Neuron.* 61 : 541—555.
- McCormick A. L., Smith V. L., Chow D., Mocarski E. S. 2003. Disruption of mitochondrial networks by the human cytomegalovirus UL37 gene product viral mitochondrion-localized inhibitor of apoptosis. *J. Virol.* 77 : 631—641.
- Meeusen S., DeVay R., Block J., Cassidy-Stone A., Wayson S., McCaffery J. M., Nunnari J. 2006. Mitochondrial inner-membrane fusion and crista maintenance requires the dynamin-related GTPase Mgm1. *Cell.* 127 : 383—395.
- Mozdy A. D., McCaffery J. M., Shaw J. M. 2000. Dnm1p GTPase-mediated mitochondrial fission is a multi-step process requiring the novel integral membrane component Fis1p. *J. Cell Biol.* 151 : 367—379.
- Neuspiel M., Zunino R., Gangaraju S., Rippstein P., McBride H. 2005. Activated mitofusin 2 signals mitochondrial fusion, interferes with Bax activation, and reduces susceptibility to radical induced depolarization. *J. Biol. Chem.* 280 : 25 060—25 070.
- Norris K. L., Youle R. J. 2008. Cytomegalovirus proteins vMIA and m38.5 link mitochondrial morphogenesis to Bcl-2 family proteins. *J. Virol.* 82 : 6232—6243.
- Parone P. A., James D. I., Da Cruz S., Mattenberger Y., Donze O., Barja F., Martinou J. C. 2006. Inhibiting the mitochondrial fission machinery does not prevent Bax/Bak-dependent apoptosis. *Mol. Cell. Biol.* 26 : 7397—7408.
- Pauleau A. L., Larochette N., Giordanetto F., Scholz S. R., Poncelet D., Zamzami N., Goldmacher V. S., Kroemer G. 2007. Structure-function analysis of the interaction between Bax and the cytomegalovirus-encoded protein vMIA. *Oncogene.* 26 : 7067—7080.
- Pierrat B., Simonen M., Cueto M., Mestan J., Ferrigno P., Heim J. 2001. SH3GLB, a new endophilin-related protein family featuring an SH3 domain. *Genomics.* 71 : 222—234.
- Pletjushkina O. Y., Lyamzaev K. G., Popova E. N., Nepryakhina O. K., Ivanova O. Y., Domnina L. V., Skulachev V. P. 2006. Effect of oxidative stress on dynamics of mitochondrial reticulum. *Biochim. biophys. acta.* 1757 : 518—524.
- Poncet D., Larochette N., Pauleau A. L., Boya P., Jalil A. A., Cartron P. F., Vallette F., Schnebelen C., Bartle L. M., Skaltskaya A., Boutolleau D., Martinou J. C., Goldmacher V. S., Kroemer G., Zamzami N. 2004. An anti-apoptotic viral protein that recruits bax to mitochondria. *J. Biol. Chem.* 279 : 22 605—22 614.
- Pradelli L. A., Beneteau M., Ricci J. E. 2010. Mitochondrial control of caspase-dependent and -independent cell death. *Cell Mol. Life Sci.* 67 : 1589—1597.
- Rapaport D., Brunner M., Neupert, W., Westermann B. 1998. Fzo1p is a mitochondrial outer membrane protein essential for the biogenesis of functional mitochondria in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.* 273 : 20 150—20 155.
- Saotome M., Safiulina D., Szabadkai G., Das S., Fransson A., Aspenstrom P., Rizzuto R., Hajnoczky G. 2008. Bidirectional Ca<sup>2+</sup>-dependent control of mitochondrial dynamics by the Miro GTPase. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 105 : 20 728—20 733.
- Sesaki H., Jensen R. E. 1999. Division versus fusion: Dnm1p and Fzo1p antagonistically regulate mitochondrial shape. *J. Cell Biol.* 147 : 699—706.
- Sesaki H., Jensen, R. E. 2001. UGO1 encodes an outer membrane protein required for mitochondrial fusion. *J. Cell Biol.* 152 : 1123—1134.
- Shaw J. M., Nunnari J. 2002. Mitochondrial dynamics and division in budding yeast. *Trends Cell Biol.* 12 : 178—184.

- Sheridan C., Delivani P., Cullen S. P., Martin S. J. 2008. Bax- or Bak-induced mitochondrial fission can be uncoupled from cytochrome *c* release. *Mol. Cell.* 31 : 570—585.
- Smirnova E., Griparic L., Shurland D. L., van der Bliek A. M. 2001. Dynamin-related protein Drp1 is required for mitochondrial division in mammalian cells. *Mol. Biol. Cell.* 12 : 2245—2256.
- Suen D. F., Norris K. L., Youle R. J. 2008. Mitochondrial dynamics and apoptosis. *Genes. Develop.* 22 : 1577—1590.
- Sugioka R., Shimizu S., Tsujimoto Y. 2004. Fzo1, a protein involved in mitochondrial fusion, inhibits apoptosis. *J. Biol. Chem.* 279 : 52 726—52 734.
- Takahashi Y., Coppola D., Matsushita N., Cualing H. D., Sun M., Sato Y., Liang C., Jung J. U., Cheng J. Q., Mulé J. J., Pledger W. J., Wang, H. G. 2007. Bif-1 interacts with Beclin 1 through UVRAG and regulates autophagy and tumorigenesis. *Nat. Cell Biol.* 9 : 1142—1151.
- Tan F. J., Husain M., Manlandro C. M., Koppenol M., Fire A. Z., Hill R. B. 2008. CED-9 and mitochondrial homeostasis in *C. elegans* muscle. *J. Cell Sci.* 121 : 3373—3382.
- Tieu Q., Nunnari J. 2000. Mdv1p is a WD repeat protein that interacts with the dynamin-related GTPase, Dnm1p, to trigger mitochondrial division. *J. Cell Biol.* 151 : 353—365.
- Tondera D., Grandemange S., Jourdain A., Karbowski M., Mattenberger Y., Herzig S., Da Cruz S., Clerc P., Raschke I., Merkwirth C., Ehses S., Krause F., Chan D. C., Alexander C., Bauer C., Youle R., Langer T., Martinou J. C. 2009. SLP-2 is required for stress-induced mitochondrial hyperfusion. *EMBO J.* 28 : 1589—1600.
- Wang X. N., Schwarz T. L. 2009. The mechanism of Ca<sup>2+</sup>-dependent regulation of kinesin-mediated mitochondrial motility. *Cell.* 136 : 163—174.
- Wei M. C., Zong W. X., Cheng E. H., Lindsten T., Panoutsakopoulou V., Ross A. J., Roth K. A., MacGregor G. R., Thompson C. B., Korsmeyer S. J. 2001. Proapoptotic BAX and BAK: a requisite gateway to mitochondrial dysfunction and death. *Science.* 292 : 727—730.
- Wong E. D., Wagner J. A., Scott S. V., Okreglak V., Holewinske T. J., Cassidy-Stone A., Nunnari J. 2003. The intramitochondrial dynamin-related GTPase, Mgm1p, is a component of a protein complex that mediates mitochondrial fusion. *J. Cell Biol.* 160 : 303—311.
- Yamaguchi R., Lartigue L., Perkins G., Scott R. T., Dixit A., Kushnareva Y., Kuwana T., Ellisman M. H., Newmeyer D. D. 2008. Opa1-mediated cristae opening is Bax/Bak and BH3 dependent, required for apoptosis, and independent of Bak oligomerization. *Mol. Cell.* 31 : 557—569.
- Züchner S., Mersiyanova I. V., Muglia M., Bissar-Tadmouri N., Rochelle J., Dadali E. L., Zappia M., Nelis E., Patitucci A., Senderek J., Parman Y., Evgrafov O., Jonghe P. D., Takahashi Y., Tsuji S., Pericak-Vance M. A., Quattrone A., Battaloglu E., Polyakov A. V., Timmerman V., Schröder J. M., Vance J. M. 2004. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot—Marie—Tooth neuropathy type 2A. *Nat. Gen.* 36 : 660—660.

Поступила 31 X 2014

## THE ROLE OF MITOCHONDRIAL DYNAMICS IN CELL DEATH

D. D. Orlova,<sup>1</sup> \* V. G. Tribulovich,<sup>1</sup> A. V. Garabadzhiu,<sup>1</sup> N. A. Barlev,<sup>1, 2</sup> S. Martin<sup>1, 3</sup><sup>1</sup> St. Petersburg State Technological Institute (Technical University),<sup>2</sup> Institute of Cytology RAS, St. Petersburg, Russia, and<sup>3</sup> Trinity College Dublin, Ireland;

\* e-mail: orlova.daria.d@gmail.com

Mitochondria are dynamic organelles whose homeostasis is defined by two opposite processes: fission (or fragmentation), or fusion. Fission of mitochondria results in generation of smaller organelles and fusion is when they produce tubular or net-like structures. Although a number of proteins are already known to control the process of fission/fusion additional regulators controlling these processes are being found. The Bcl-2 family members take part in the regulation of apoptosis and according to the current view are involved in the mitochondrial net-like structure maintenance. In this review we will discuss mechanisms of mitochondrial fission/fusion regulation and summarize the available information on the role of Bcl-2 family members in the regulation of mitochondrial fission/fusion dynamics.

Key words: apoptosis, Bcl-2 family, cell death, mitochondrial fission (fusion).