

## МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ АППАРАТ КАРДИОМИОЦИТОВ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ: СТРУКТУРА, ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ И РОЛЬ КАЛЬЦИЯ

© *Е. В. Байдюк*,<sup>1,2</sup>*Д. Е. Бобков*,<sup>1,2</sup>*А. В. Степанов*,<sup>1,2</sup>*Ш. Дерке*,<sup>2,3</sup>*Г. А. Сакута*<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>*Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064,*

<sup>2</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, 194223,*

*и* <sup>3</sup>*Университет штата Огайо, Колумбус, США, 43210;*

\* *электронный адрес: sakuta@yandex.ru*

Митохондрии в эукариотической клетке, являясь основными продуцентами энергии в виде АТФ, необходимой для обеспечения жизнедеятельности, принимают участие и в регуляторных процессах, а также в апоптозе, производстве активных форм кислорода и дифференцировке. Кардиомиоциты, наиболее жестко структурированные и энергетически чрезвычайно емкие клетки, несомненно, сильно зависят от активности митохондрий. В обзоре проанализированы данные о связи структуры и функциональных особенностей митохондрия кардиомиоцитов млекопитающих в условиях нормальной работы сердечной мышцы и при сердечной недостаточности.

Ключевые слова: митохондрии, сопряжение возбуждения и сокращения, кальциевая сигнализация, динамика митохондрий, сердечно-сосудистые заболевания.

Принятые сокращения: АФК — активные формы кислорода, СР — саркоплазматический ретикулум, RyR — рианодинный рецептор.

По данным ВОЗ сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место среди причин смерти в мире (22 %). В России это 57 % от общего числа смертей (Шальнова, Деев, 2011). Ишемическая болезнь сердца, и в частности ее наиболее тяжелая клиническая форма — инфаркт миокарда, является основной причиной смертности во многих странах мира. У большинства людей, перенесших инфаркт, постоянными спутниками жизни становятся сердечная недостаточность, нарушение ритма сердца и стенокардия. Хроническая сердечная недостаточность характеризуется неспособностью сердца обеспечить адекватный сердечный выброс в соответствии с потребностями организма (Thiene, Basso, 2010). Естественно, понимание патофизиологии данного процесса в связи с проблемой восстановления сердечной мышцы после инфаркта является очень актуальным, и в данной области проводится огромное количество исследований. Однако, несмотря на успехи клинической медицины, ежегодная смертность, связанная с развитием сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда, остается близкой к 10 %. В связи с этим особую актуальность приобретает поиск новых целей терапевтического воздействия (Jessup, Brozena, 2003; Gyorko, Carnes, 2008). В последнее время множество работ направлено на изучение изменений, происходящих в кардиомиоцитах на клеточном, органелльном и молекулярном уровнях при различных патологиях сердца. Особое внимание уделяется структурным и функциональным перестройкам митохондриального аппарата кардиомиоцитов (Rosca, Norpel, 2010).

Как известно, сердечная мышца является одним из активных потребителей кислорода, недостаток которого вызывает значительные нарушения структуры и функции миокарда. Наиболее чувствительными к гипоксии структурами клетки являются митохондрии. Митохондрии, в течение длительного времени рассматривавшиеся лишь как продуценты энергии, в настоящее время признаны «перекрестьем» многих клеточных функций. Разумеется, они играют основную роль в производстве энергии в клетке, но помимо этого вовлечены и в другие процессы, такие как ионный гомеостаз, эмбриональное развитие, продукция свободных радикалов, апоптоз и аутофагия (Mannella, 2006, 2008; Murphy, 2009; Papanicolaou et al., 2012; Dorn, 2015). По современным представлениям, митохондрии являются динамичными структурами, способными за счет процессов слияния и деления изменять свою морфологию от единой митохондриальной сети до множества отдельных органелл и менять локализацию в клетке (Hirokawa, Takemura, 2005; Parra et al., 2011). Эти передвижения необходимы для передачи сигнальных молекул и обмена метаболитов внутри клетки. Изменения как расположения, так и внутреннего строения митохондрий могут влиять на энергетику клетки и как следствие на ее функцию (Twig et al., 2008; Saotome et al., 2014).

В настоящем обзоре проанализированы данные по организации митохондриального аппарата кардиомиоцитов в здоровом сердце и при хронической сердечной недостаточности, вызванной различными заболеваниями.

### Строение и пространственная организация митохондриального аппарата кардиомиоцитов

Все митохондрии независимо от локализации, размера и формы имеют двойную мембрану. В состав наружной мембраны входят белки порины, образующие гидрофильные каналы. Эти каналы позволяют проникать в межмембранное пространство белкам с мол. массой до 10 кДа. Внутренняя мембрана непроницаема для большинства молекул и отличается от наружной высоким содержанием белков (до 75 %), к числу которых относятся компоненты дыхательной цепи, АТФ-синтазы, транспортные белки и др. Внутренняя мембрана образует множество впячиваний, или крист, направленных в сторону матрикса. Структура внутренней мембраны митохондрий определяет оптимальное функционирование комплексов дыхательной цепи, образование АТФ и локальную регуляцию выработки энергии. Сопряжение окисления и фосфорилирования является необходимым условием для генерации локального протонного градиента и функционирования АТФ-синтазы (Davies et al., 2011). В образование крист вовлечено множество элементов. Показано, что олигомеры АТФ-синтазы и протеины, ответственные за митохондриальную динамику, такие как OPA1 и митофиллин, также могут играть роль в формировании и поддержании структуры крист (Saotomi et al., 2014; Song, Dorn, 2015).

Кристы — очень динамичные структуры, которые могут быстро и обратимо сливаться и делиться в зависимости от энергетического состояния, переходя при активации синтеза АТФ от ортодоксальной конформации (длинные узкие кристы и расширенный матрикс) к конденсированной (удлиненное нерегулярной формы межкристное пространство и высококонденсированный матрикс) (Mannella, 2006). Соответственно для оптимального функционирования митохондрий требуется морфологический контроль организации внутренних мембран. Это практически доказано для митохондрий взрослых кардиомиоцитов, плотность крист которых максимальна. Показано, что в условиях хронической сердечной недостаточности (6 мес после индукции инфаркта миокарда) у крыс происходят изменение формы крист (от пластинчатой к ячеистой) и снижение плотности упаковки внутренних мембран митохондрий (Степанов и др., 2016). Признается, что все явления, изменяющие морфологию митохондрий, могут изменять их активность и, возможно, клеточные функции в целом (Dorn, 2015).

Многие характеристики митохондрий, такие как морфология, расположение в клетке, соседство с другими органеллами, являются важнейшими параметрами, которые надо учитывать для понимания их функционирования (Mannella, 2008; Soubannier, McBride, 2009). Метаболический гомеостаз и плотное сопряжение между митохондриями и основными потребителями АТФ — миофибриллами — обеспечиваются за счет высокоупорядоченного строения кардиомиоцитов (рис. 1) (Balaban, 2012; Guzun et al., 2012). Большую часть цитоплазмы кардиомиоцита (до половины объема) занимает сократительный аппарат, представленный миофибриллами. Структурной единицей миофибрилл является саркомер, ограниченный с обеих сторон Z-дисками из  $\alpha$ -актина и представляющий собой систему продольно расположенных актина и миозина, а также других белков. Z-диски всех миофибрилл лежат на одном уровне, за счет чего создается картина поперечной исчерченности мышечных волокон. Оболочка кардиомиоцита — сарколема — состоит из плазмалеммы и базальной мембраны. За счет трубчатых инвагинаций сарколеммы на уровне Z-дисков образуются каналцы T-системы, формирующие контакты с каналцами L-системы (цистерны саркоплазматического ретикулума — СР) (рис. 1). Между миофибриллами располагаются ряды митохондрий. Они занимают около 30 % объема клетки и организованы в плотную и сложную сеть (рис. 2).

Эта жесткая, кристаллоподобная структура необходима для эффективного обеспечения молекулами АТФ сократительного аппарата, постоянно нуждающегося в быстрой и эффективной доставке энергии (Piquegeau et al., 2013). Внутриклеточное распределение митохондрий имеет большое значение для их функционирования (Черноиваненко и др., 2011; Voengler et al., 2012).

Различные популяции этих органелл обычно определяются по их местоположению: межмиофибрилярные, субсарколеммные и перинуклеарные. Эти митохондрии легко идентифицируются с помощью электронной микроскопии (рис. 3). Межмиофибрилярные митохондрии жестко упорядочены между рядами сократительных белков, отделяясь друг от друга чередующимися массивами T-трубочек. Они имеют вытянутую форму, и длина одного саркомера достигает в среднем 1.5—2.0 мкм (Hollander et al., 2014). Находясь в тесном контакте с миофибриллами и СР, они в основном обеспечивают энергоснабжение

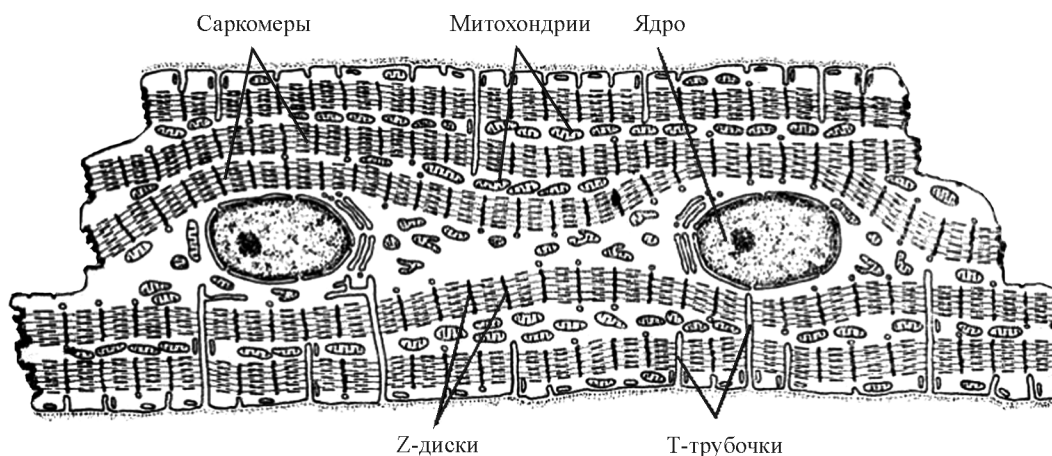


Рис. 1. Схематическое изображение кардиомиоцита желудочка взрослого млекопитающего.

миозина и АТФаз CP (De la Fuente et al., 2016). Субсарколеммные митохондрии расположены в кластерах хаотично, могут быть разной формы (овальные, сферические, полигональные или подковообразные) и более вариабельными по размеру (0.4—3.0 мкм в длину) (Hollander et al., 2014). Считается, что они участвуют в поддержании ионного гомеостаза клетки и сигнальных путей (Boengler et al., 2012).

Перинуклеарные митохондрии также организованы в кластеры и, наиболее вероятно, участвуют в энергообеспечении процессов трансляции и транскрипции (Holmuhamedov et al., 2012). Форма крист в разных субпопуляциях митохондрий также может различаться. Показано, что субсарколеммные митохондрии имеют обычно пластинчатые кристы. Межмиофибрилярные митохондрии демонстрируют большее разнообразие в строении внутренней мембраны. Встречаются органеллы с пластинчатыми кристами, с тубулярными кристами, а также органеллы с пластинчатыми и тубулярными кристами одновременно. Считается, что подобные особенности в строении крист отражают физиологические и функциональные различия митохондрий разных клеточных популяций. Полагают, что в митохондриях с тубулярными кристами активность синтеза АТФ выше (Riva et al., 2005).

В литературных источниках имеются многочисленные данные о существовании функциональных особенностей органелл различных субпопуляций. Показано, что процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях различных субпопуляций могут протекать с разной скоростью. Палмер с коллегами (Palmer et al., 1977, 1985) в своих работах показали, что активность сукцинатдегидрогеназы (II комплекс дыхательной цепи) и цитратсинтазы (фермент цикла трикарбоновых кислот) в митохондриях межфибрилярной субпопуляции выше, чем в митохондриях, расположенных у сарколеммы. Помимо этого, в ряде источников сообщается о том, что активность АТФ-синтазы митохондрий межфибрилярной субпопуляции выше, чем в митохондриях других групп, что обусловлено высокой потребностью сократительного аппарата в АТФ (Davies et al., 2011; Baseler et al., 2012; Croston et al., 2013). Субсарколеммные митохондрии считаются более чувствительными к ишемическому повреждению, так как кальций-индуцированное

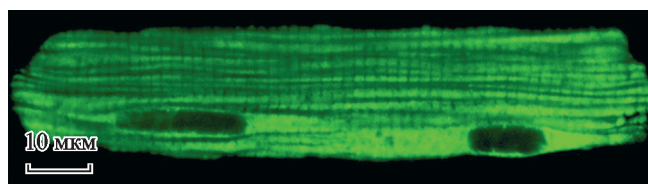


Рис. 2. Митохондриальный аппарат изолированного живого кардиомиоцита крысы.

Окраска потенциалзависимым митохондриальным красителем Rhodamine 123. Фото авторов.

открытие митохондриальной поры (mPTP) и повреждение митохондрий (снижение содержания кардиолипина в мембране и выход цитохрома *c* в цитоплазму) в них более выражены, чем в межмиофибрилярных (Hopfel et al., 2009; Holmuhamedov et al., 2012). Однако есть и обратные наблюдения (Hofer et al., 2009; Panasiuk et al., 2013).

Митохондрии различных субпопуляций могут образовывать контакты. Связь митохондрий сократительного аппарата с популяцией митохондрий, расположенных у плазматической мембраны, осуществляют митохондриальные филаменты — особые вытянутые митохондрии (Skulachev, 2001). Поскольку концентрация кислорода и органических субстратов у поверхности сарколеммы выше, чем внутри клетки, и окислительные процессы в митохондриях, расположенных в непосредственной близости от плазматической мембраны, должны идти активнее. Считается также, что низкая концентрация кислорода внутри клетки сводит к минимуму развитие окислительного стресса. Так как активные формы кислорода (АФК) образуются преимущественно по периферии, центральная часть кардиомиоцита менее подвержена повреждению (Бакеева, Ченцов, 1989; Skulachev, 2001; Murphy, 2009; Tepp et al., 2011). Наличие связи между субпопуляциями делает возможной передачу протонов к митохондриям сократительного аппарата, что компенсирует разность в концентрации кислорода и субстратов для окисления (Mannella, 2008; Nakano et al., 2011). Важную роль в обеспечении межмитохондриального взаимодействия играют также процессы слияния и деления митохондрий.

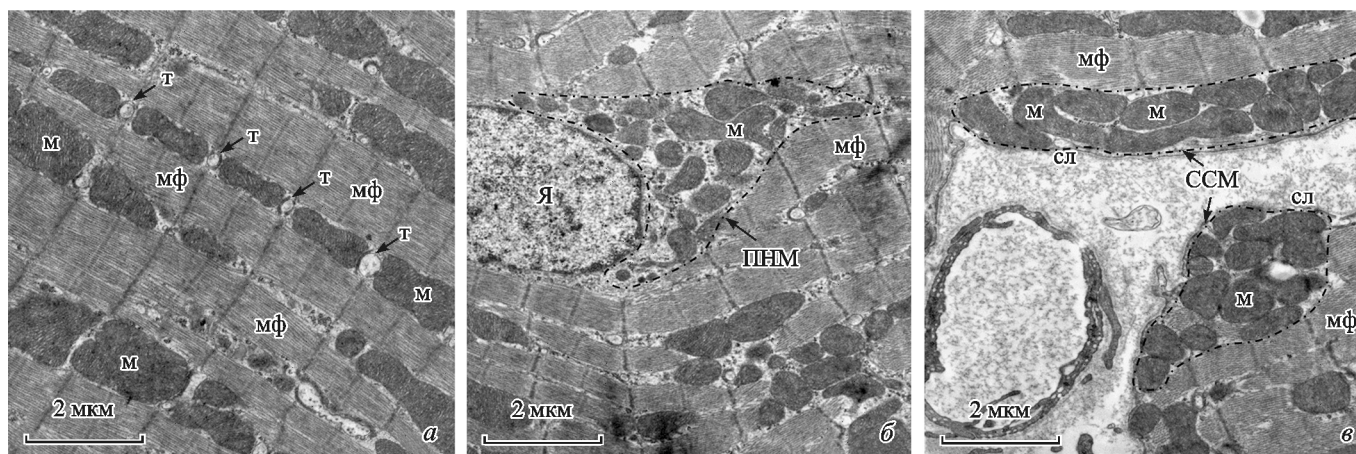


Рис. 3. Электронограммы межмиофибрилярной (а), перинуклеарной (б) и субсарколеммной (в) субпопуляций митохондрий в кардиомиоцитах левого желудочка сердца крысы.

м — митохондрии, МФ — миофибриллы, Я — ядро, т — Т-трубочки, сл — сарколемма. Стрелками и пунктиром указаны субпопуляции перинуклеарных (ПНМ) и субсарколеммных (ССМ) митохондрий. Фото авторов.

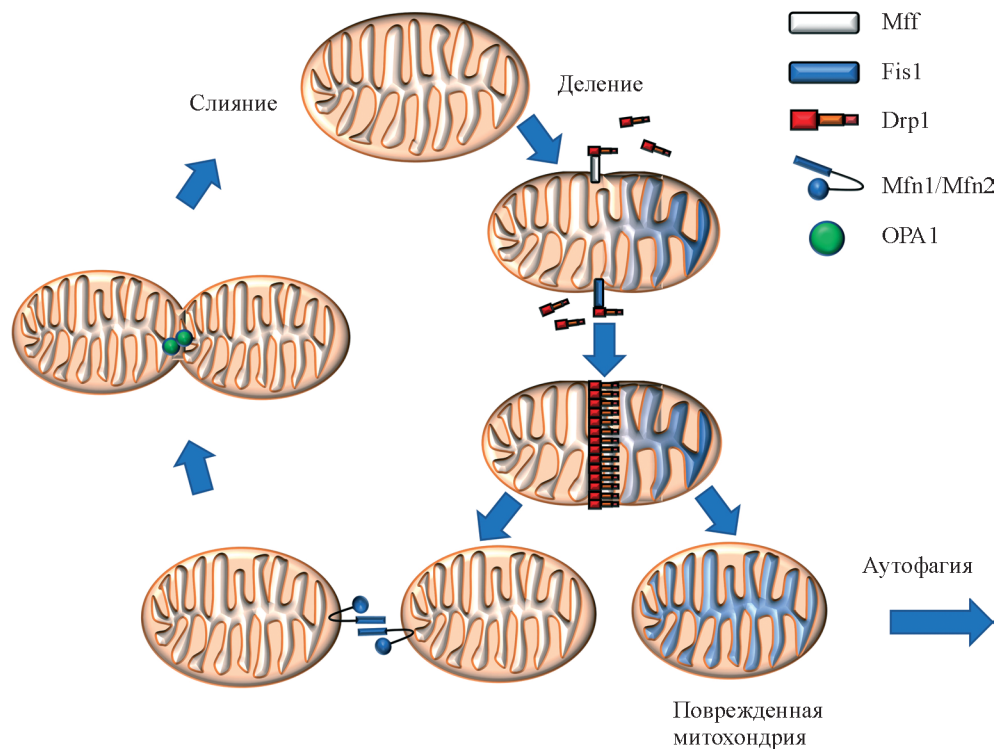


Рис. 4. Механизмы слияния и деления митохондрий (МТ).

В физиологических условиях МТ динамически изменяют свою морфологию путем слияния (*слева*) и деления (*справа*) для поддержания клеточного гомеостаза. Белки Mfn1, Mfn2 и OPA1 являются основными регуляторами слияния МТ. Белки Mfn1 и Mfn2 опосредуют слияние наружной митохондриальной мембраны, а белок OPA1 — внутренней. Процесс МТ-деления осуществляется преимущественно с помощью белков Drp1, Mff и Fis1. Drp1 обычно находится в цитозоле и привлекается к наружной МТ-мембране во время деления МТ с помощью адаптерных белков Fis1 и Mff на наружной МТ-мембране. Со временем в МТ накапливаются различные повреждения. Поврежденные (частично деполаризованные) МТ делятся на одну деполаризованную и одну гиперполаризованную дочерние МТ в результате асимметричного деления. Деполаризованная дочерняя МТ элиминируется, а гиперполаризованная возвращается в пул функционально активных МТ с помощью слияния. Здоровые МТ (гиперполаризованные) окрашены в бежевый цвет, а поврежденные (деполаризованные) — в голубой.

### Динамика митохондрий

В последнее время все большее количество исследований направлено на изучение процессов слияния и деления митохондрий кардиомиоцитов в норме и при различных патологиях сердца, а также возможное влияние данных процессов на течение заболевания. Митохондрии — это высокодинамичные структуры, в большинстве клеток способные менять свою морфологию, локализацию, количество и размер в клетке в зависимости от ее энергетических потребностей и метаболического состояния (Mannella, 2006; Soubannier, McBride, 2009). Структура митохондриальной сети является главным образом результатом процессов слияния и деления митохондрий. Нарушение баланса между данными процессами может приводить к увеличению числа митохондрий в одном случае либо к появлению крупных органелл — в другом.

В настоящее время достаточно хорошо исследованы молекулярные механизмы, обуславливающие процессы слияния и деления митохондрий, и описано большое количество белков, участвующих в этих процессах.

Важнейшую роль в процессе деления митохондрий у млекопитающих играет белок Drp1, находящийся в цитоплазме (Smirnova et al., 1998). Этот белок не имеет трансмембранного домена, поэтому для осуществления процесса деления он взаимодействует с другими белками — Fis1 и Mff, имеющими трансмембранный домен и закреп-

ленными на наружной мембране митохондрии. После связи с Fis1 или Mff белок Drp1 полимеризуется, стягивая митохондрию (рис. 4). Drp1 обладает ГТФазной активностью, поэтому деление митохондрий осуществляется за счет энергии гидролиза молекул ГТФ (Ong, Hausenloy, 2010).

Процесс слияния митохондрий можно подразделить на два этапа — слияние наружных мембран и слияние внутренних мембран (рис. 4). Ключевую роль на первом этапе играют белки митофузин 1 (Mfn1) и митофузин 2 (Mfn2). Оба эти белка имеют два трансмембранных домена, с помощью которых крепятся к наружной мембране митохондрии. Процесс слияния начинается с установления связи и олигомеризации белков Mfn1 и Mfn2 двух разных митохондрий. При этом могут образовываться как гетеродимеры (Mfn1—Mfn2), так и гомодимеры (Mfn1—Mfn1 или Mfn2—Mfn2). Этот процесс требует затрат энергии, поэтому белки Mfn также обладают ГТФазной активностью (Santel et al., 2003; Ong, Hausenloy, 2010).

Второй этап слияния митохондрий опосредован активностью белка OPA1. В зависимости от своей изоформы этот белок может находиться и в межмембранном пространстве митохондрии (S-OPA1), и быть прикрепленным к внутренней мембране митохондрии (L-OPA1) (Fulop et al., 2013). За счет взаимодействия белков OPA1 разных митохондрий происходит слияние их внутренних мембран (рис. 4). Так же как и описанные ранее белки,

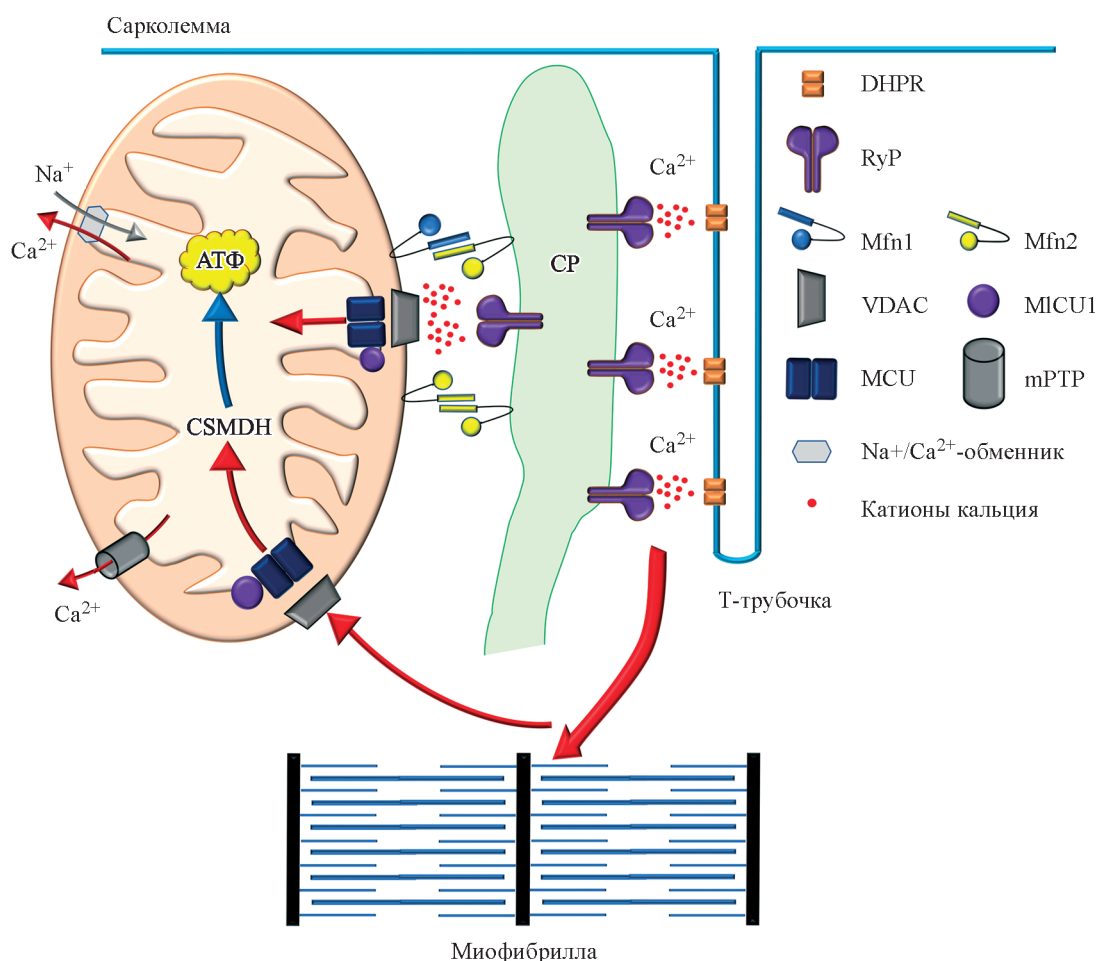


Рис. 5. Роль кальция в регуляции сопряжения процессов возбуждения и сокращения и активности митохондрий (MT).

Во время поступления потенциала действия небольшое количество  $\text{Ca}^{2+}$  поступает в цитоплазму кардиомиоцита через расположенные в Т-трубочках потенциалзависимые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы L-типа (дигидропиридиновые рецепторы — DHPR) и вызывает высвобождение большого количества  $\text{Ca}^{2+}$  из CP через RyR. Этот процесс (кальцийиндуцированное высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$ ) активирует сокращение миофиламентов. Высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из CP индуцирует его аккумуляцию в МТ-матриксе, что активирует матриксные  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые дегидрогеназы (CSMDH), а затем и синтез АТФ. Кроме того, мембрана CP присоединяется к наружной МТ-мембране с помощью белков Mfn1/Mfn2, облегчая межорганелльный  $\text{Ca}^{2+}$ -сигналинг. Поступление  $\text{Ca}^{2+}$  в МТ-матрикс происходит через потенциалзависимые анионные каналы (VDAC) (на наружной МТ-мембране) и МТ-кальциевый унипортер (MCU, на внутренней мембране). MCU регулируется белком MICU1, расположенным тоже на внутренней мембране МТ. Основную роль в экспорте ионов кальция играет Na/Ca-обменник. Кроме того, МТ-пора (mPTP) также может участвовать в выводе кальция из МТ в физиологических условиях.  $\text{Ca}^{2+}$ -потoki обозначены красными стрелками.

OPA1 обладает ГТФазной активностью (Ong, Hausenloy, 2010).

За счет передвижения и слияния митохондрий происходит распределение АТФ и мДНК ко всем участкам клетки. Считается, что митохондриальная динамика наиболее важна, когда сердце находится в условиях, требующих синтеза новых митохондрий. Это и период развития, и стрессовые условия, такие как ишемия, гипертония, старение, которые индуцируют повышенную потребность в энергии и повреждение митохондрий и соответственно требуют обновления их пула.

Кроме того, благодаря процессам слияния и деления осуществляется «контроль качества» митохондрий (рис. 4). Поскольку эти органеллы имеют ограниченный жизненный цикл, то благодаря процессу деления митохондрии подвергается не вся митохондрия целиком, а только «изношенная ее часть». Со временем в митохондриях накапливаются различные повреждения. Поврежденные (частично деполяризованные) митохондрии делятся на одну деполяризованную и одну гиперполяризованную

дочерние митохондрии в результате асимметричного деления. Деполяризованная дочерняя митохондрия элиминируется путем Mfn2-Parkin-опосредованной митофагии, а гиперполяризованная дочерняя митохондрия возвращается в пул функционально активных митохондрий с помощью слияния (рис. 4).

В большинстве случаев считается, что единая связанная митохондриальная сеть наблюдается в метаболически активных клетках, тогда как фрагментация митохондриальной сети — в менее активных, или в клетках, находящихся в условиях стресса (Joubert et al., 2008). Показано, что преобладание процессов деления митохондрий наблюдается при таких патологических состояниях клетки, как метаболический стресс, аутофагия и апоптоз (Twig et al., 2008). Однако нельзя данное утверждение переносить на все клеточные типы и ткани, поскольку в дифференцированных специализированных клетках могут быть свои структурные ограничения динамики митохондрий, связанные с цитоархитектоникой самой клетки. Во взрослых кардиомиоцитах митохондрии оказываются

плотно упакованными между миофибриллами, что несомненно затрудняет их передвижение. Более того, процессы слияния и деления во взрослых кардиомиоцитах представляются сильно сниженными по сравнению с кардиомиоцитами новорожденных. Было показано, что цикл слияния и деления митохондрий занимает во взрослых кардиомиоцитах 14—16 сут (Chen et al., 2011).

Таким образом, митохондриальная динамика может казаться несущественной во взрослых кардиомиоцитах, хотя белки митохондриальной динамики в этих клетках присутствуют в избытке. Возможно, это связано с плейотропными свойствами данных белков. Так, с помощью белка Mfn2 осуществляется стыковка митохондрий и СР (рис. 5). Они могут влиять также на функции клеток, в частности на процессы клеточного дыхания. Потеря белков Mfn и OPA1 приводит к угнетению дыхательной функции клеток. Напротив, сверхэкспрессия Mfn2 напрямую увеличивает активность дыхательных комплексов, процессы митохондриального окисления и утилизацию глюкозы. За счет олигомеризации разных изоформ белка OPA1 осуществляются ремоделирование и стабилизация крист митохондрий, что препятствует образованию АФК и выходу цитохрома *c* в цитоплазму клетки (Patten et al., 2014; Varanita et al., 2015).

Нарушение баланса между процессами деления и слияния часто наблюдается при различных патологиях сердца. Так, при хронической сердечной недостаточности многими авторами показаны увеличение числа митохондрий в клетках, редуцированный размер органелл и нарушения структурной целостности (Schaper et al., 1991; Beutner et al., 2001). Повреждения митохондрий, такие как истощение матрикса или разрыв мембраны, положительно коррелируют с тяжестью сердечной недостаточности. В ряде патологий могут появляться мегамитохондрии, длина которых достигает нескольких саркомеров (Wakabayashi, 2002; Norpell et al., 2009; Степанов и др., 2016). В большинстве случаев варибельность размеров и распределение митохондрий усиливаются при сердечной недостаточности, видимо вследствие дисбаланса процессов слияния и деления. Все больше накапливается данных в пользу гипотезы, согласно которой механизмы, контролируемые состоянием митохондрий, могут играть роль в патогенезе сердечных заболеваний. В частности, недавние исследования показали, что OPA1 может регулироваться по принципу обратной связи при сердечной недостаточности (Chen et al., 2009; Chen, Knowlton, 2010). В пробах сердец пациентов с ишемической кардиомиопатией наблюдали уменьшение концентрации OPA1 (Chen et al., 2009). Другие исследователи показали понижение Mfn2, повышение Fis1 и неизменную экспрессию OPA1 в крысиных сердцах через 12—18 нед после инфаркта миокарда (Javadov et al., 2011). Нарушения работы сердца, наблюдаемые у генетически модифицированных по белкам митохондриальной динамики мышей, ясно свидетельствуют о том, что эти протеины играют важную роль в физиологии кардиомиоцитов (Piquereau et al., 2013).

Эти факты послужили основанием для предположения о возможности коррекции функционального состояния миокарда за счет регуляции морфологических перестроек митохондрий кардиомиоцитов, которая может являться новым терапевтическим подходом при лечении сердечных заболеваний (Kuzmicsic et al., 2011). Несмотря на разную стратегию (используют как блокирование деления митохондрий, так и индукцию их слияния), во многих случаях защитное действие связывают с ингибированием

открытия митохондриальной поры, являющейся классической мишенью для кардиопротекторов (Elrod et al., 2010; Piquereau et al., 2012). На моделях *in vitro* и *in vivo* показано, что ингибирование деления митохондрий в кардиомиоцитах защищает клетки во время повреждения, вызванного ишемией-реперфузией. Лечение с помощью mdivi-1, фармакологического ингибитора Drp1, увеличивает количество кардиомиоцитов с удлинёнными митохондриями, ингибирует открытие митохондриальных транспортных пор, уменьшая в результате площадь повреждения миокарда при ишемии-реперфузии (Ong et al., 2010).

### **Важность цитоархитектуры кардиомиоцитов для переноса энергии и коммуникации между органеллами. Сопряжение возбуждения и сокращения**

На процессы сокращения в кардиомиоците требуется огромное количество энергии, вырабатываемое митохондриями в виде АТФ. На единичное сокращение нужно около 2 % АТФ, имеющейся в клетке, а полный оборот АТФ происходит менее чем за 1 мин. В регуляцию окислительного фосфорилирования и процессы передачи электронов в электрон-транспортной цепи во внутренней мембране митохондрий для поддержания уровня АТФ вовлечены многие факторы (Maack, O'Rourke, 2007). Из-за пространственных ограничений и изоляции митохондрий друг от друга энергетическая регуляция сокращения должна быть ограничена небольшим регионом вокруг каждого саркомера, где органеллы (Т-трубочка и СР, митохондрия и близлежащий саркомер) взаимодействуют друг с другом и образуют «внутриклеточные энергетические единицы» (Saks et al., 2001; Guzun et al., 2012) (рис. 5). Такая организация позволяет эффективно осуществлять локальный контроль над оборотом адениновых нуклеотидов и способствовать быстрой передаче энергии, подчеркивая важность субклеточной организации и компарментализации энергетического трансфера (Joubert et al., 2008; Papanicolaou et al., 2011; Ventura-Clapier et al., 2011).

Т-трубочки — это уникальная для поперечно-полосатых мышечных клеток система разветвленных взаимосвязанных между собой мембранных образований, представляющих собой инвагинации сарколеммы внутрь кардиомиоцита (Fu, Hong, 2016; Hong, Shaw, 2017). Сердечные Т-трубочки содержат мембранные микродомены, обогащенные ионными каналами и сигнальными молекулами. Эти микродомены служат в качестве ключевых сигнальных узлов в осуществлении сопряжения возбуждения и сокращения (Hong, Shaw, 2017). В местах стыковочных контактов формируются диады микродоменов между мембраной Т-трубочек и соседними цистернами СР (рис. 5).

Одним из важных компонентов регуляции сокращения является кальциевый сигналинг, основанный на токах ионов кальция через сарколемму, СР и митохондрии (Gyorke, Carnes, 2008; Liu, O'Rourke, 2009; Kohlhaas, Maack, 2013; Radwanski et al., 2013). В кардиомиоцитах в ответ на распространение потенциала действия вход  $Ca^{2+}$  в цитоплазму клетки осуществляется через потенциалзависимые кальциевые каналы, называемые дигидропиридиновыми рецепторами (DHPR), которые находятся в мембране Т-трубочек. Локальное повышение концентрации

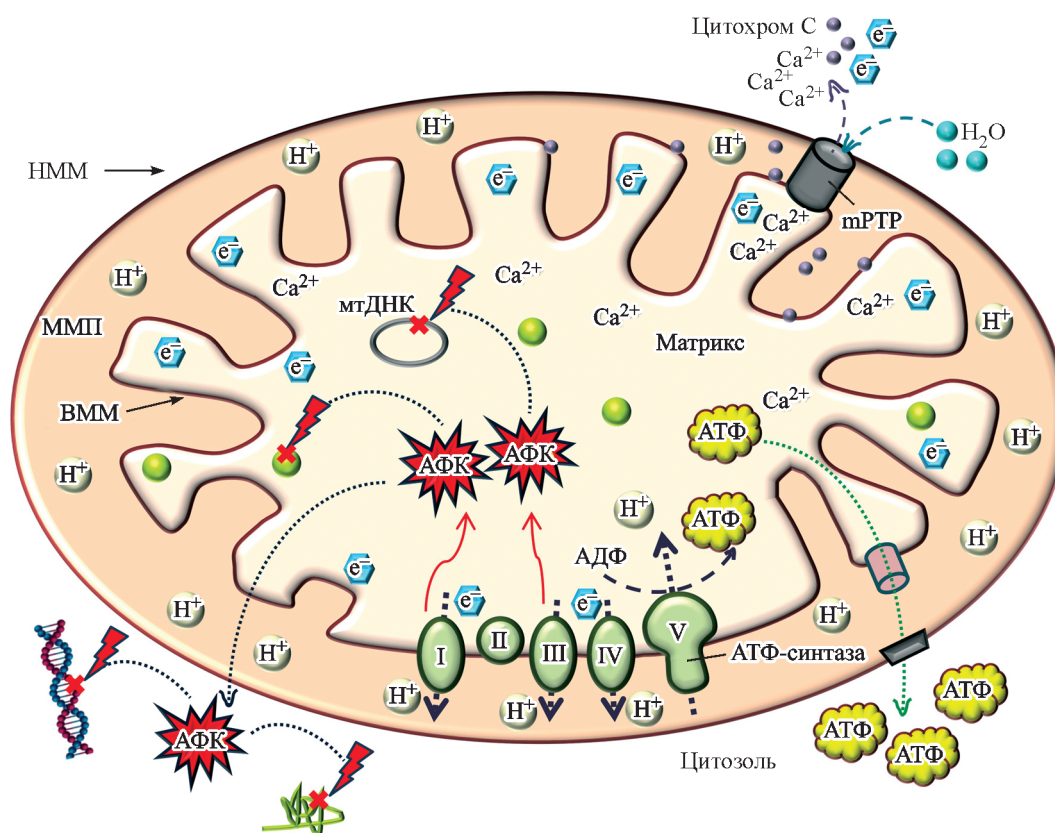


Рис. 6. Роль митохондрий (МТ) в жизнедеятельности клетки.

Компоненты электрон-транспортной цепи (I—IV и АТФ-синтаза) расположены на внутренней мембране МТ. АФК продуцируются I и III комплексами как побочные продукты синтеза АТФ и могут повреждать ДНК и белки внутри и вне МТ и активировать регуляторные сигнальные пути. Избыточная концентрация кальция в клетке может запускать открытие МТ-поры (mPTP) и приводить к утечке электронов, цитохрома *c* и поступлению воды внутрь МТ. НММ и ВММ — наружная и внутренняя мембраны МТ соответственно, ММП — межмембранное пространство.

$\text{Ca}^{2+}$  между Т-трубочкой и СР является триггером для высвобождения еще большего количества ионов кальция из ближайшего участка СР через рианодиновые рецепторы (RyR) (рис. 5). RyR — это огромная молекула, работающая как система усиления с положительной обратной связью (Beutner et al., 2001; Ho et al., 2016). В результате координации отдельных выходов кальция, которые синхронизируются с сердечным потенциалом действия, возникает глобальный кальциевый ток (Dorn, Maack, 2013; Boyman et al., 2015).

В то время как механизм кооперации этих двух систем (Т-трубочек и СР) довольно хорошо охарактеризован, участие митохондрий во внутриклеточном обороте кальция описано не столь детально и активно исследуется многими научными группами (Lukyanenko et al., 2009; Ruiz-Meana et al., 2009; Kohlhaas, Maack, 2013; Uchida et al., 2016). Несмотря на высокую способность митохондрий накапливать кальций (показано в экспериментах на изолированных митохондриях), его концентрация в митохондриальном матриксе при физиологических условиях относительно низкая, и вклад митохондрий в общую массу цитозольных потоков кальция во время сопряжения сердечного возбуждения и сокращения считается малым (<5 %) (DeLuca et al., 1962; O-Uchi et al., 2012). Однако митохондриальная кальциевая регуляция очень важна для различных физиологических процессов в клетке (Boyman et al., 2015).

Считается, что выход кальция из СР в процессе активации сокращения одновременно приводит к увеличению

его концентрации в матриксе митохондрий. Повышение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  активирует работу кальций-чувствительных митохондриальных дегидрогеназ (CSMDH), которые в свою очередь стимулируют цикл Кребса, увеличивая продукцию АТФ митохондрией (Saotome et al., 2014) (рис. 5). Эффективность описанного процесса достигается за счет стыковки (тетеринга) митохондрий с СР. В качестве связывающих белков могут выступать молекулы митофузинов, причем со стороны митохондрии в формировании контакта участвуют как Mfn1, так и Mfn2, а со стороны СР — только Mfn2 (Song, Dorn, 2015). Основные ионные потоки в митохондриях идут через потенциалзависимые анионные каналы (VDAC), митохондриальный кальциевый унипортер (MCU), через Na/Ca-обменник (NCLX) и через митохондриальную пору (mPTP) (рис. 5) (Liu, O'Rourke, 2009; Bick et al., 2012; O-Uchi et al., 2012; Boyman et al., 2013; Giorgio et al., 2013; Alavian et al., 2014; Luongo et al., 2015). Каналы VDAC расположены на наружной мембране митохондрий и регулируют потоки ионов кальция как в межмембранное пространство, так и из него (Shoshan-Barmatz, Gincel 2003). Прохождение  $\text{Ca}^{2+}$  через внутреннюю мембрану митохондрий осуществляется за счет белка MCU по градиенту концентрации. В свою очередь работа белка MCU регулируется белком MICU1, также расположенным на внутренней мембране митохондрии (рис. 5) (Saotome et al., 2014). Поступление  $\text{Ca}^{2+}$  в матрикс митохондрии приводит к снижению электрохимического градиента на ее внутренней мембране. Однако за счет способности каль-

ция интенсифицировать дыхательные процессы митохондрии происходит гиперкомпенсация снижения электрохимического градиента, что в итоге приводит к увеличению продукции молекул АТФ (Kirichok et al., 2004).

Для поддержания митохондриального гомеостаза важен баланс между процессами поступления и выхода кальция. Основную роль в экспорте ионов кальция в норме играет Na/Ca-обменник. Кроме того, в недавних работах показано, что пора mPTP тоже может участвовать в выходе кальция в физиологических условиях, осуществляя быстрый «сброс» кальция в состоянии низкой проводимости, открываясь на короткое время (Bernardi, von Stockum, 2012). Однако в условиях патологии происходит полное и необратимое открытие mPTP, которое приводит к утечке электронов, цитохрома *c* и поступлению воды внутрь митохондрии, что вызывает потерю мембранного потенциала, набухание митохондрии и может приводить к запуску процессов клеточной гибели (рис. 6). Одним из важнейших факторов, который ведет к открытию mPTP, является критическое увеличение концентрации кальция в митохондриальном матриксе. Другими факторами, влияющими на открытие mPTP, являются окислительный стресс и значительные изменения мембранного потенциала (Giorgio et al., 2013; Alavian et al., 2014; Kwong et al., 2015). Открытие этой поры играет важнейшую роль в гибели клеток в условиях повреждения миокарда, например при ишемии/реперфузии и при действии цитотоксических препаратов (Hofer et al., 2009; Elrod et al., 2010; Davidson et al., 2012).

### Внутриклеточный выброс кальция и сердечные заболевания

Митохондриальный редокс-статус тесно связан с регуляцией продукции АФК и сопряжения возбуждения и сокращения. Сложное взаимодействие между АДФ и кальцием обеспечивает регуляцию окислительного фосфорилирования и поддержание постоянным соотношения АТФ/АДФ и постоянным или даже повышенным соотношением NADH/NAD<sup>+</sup> при различных значениях нагрузки на сердце. Дисбаланс в транспорте ионов кальция в митохондриях транслируется в необратимые повреждения сократительной функции миокарда, а закрытие анионных каналов во внешней мембране приводит к окислительному стрессу, усилению повреждающего действия ионов Ca<sup>2+</sup>, проявляющегося в ускоренном набухании матрикса, к разрывам во внешней мембране митохондрий, высвобождению цитохрома *c* и других апоптогенных факторов (Holmuhamedov et al., 2001; Bick et al., 2012; Groenendyk et al., 2013). При хронической сердечной недостаточности дефекты сопряжения возбуждения и сокращения лежат в основе систолической и диастолической дисфункций.

В поврежденных кардиомиоцитах уменьшается заполняемость кальцием CP. Это происходит вследствие снижения активности Ca<sup>2+</sup>-АТФазы CP (SERCA), обеспечивающей обратную закачку ионов кальция в CP, а также за счет возникновения спонтанных утечек кальция (спарков) из CP через RyR (Bravo et al., 2011). Кроме того, трехмерная Т-тубулярная сеть, которая обеспечивает сопряжение потенциала действия с выходом кальция из CP, нарушается, вызывая пространственно-временную рассинхронизацию потоков кальция в цитозоле (Boyman et al., 2015; Hong, Shaw, 2017).

Показано, что причиной возникновения спарков, зачастую приводящих к аритмиям, может являться нарушение работы митохондрий (Slabaugh et al., 2013; Santulli et al., 2015). Выделяемые митохондриями АФК влияют на работу RyR, окисляя определенные сайты, что приводит к возникновению утечек Ca<sup>2+</sup> и провоцирует возникновение спарков. При этом частота кальциевых спарков зависит от уровня продукции АФК митохондриями (Gorlach et al., 2015). Аномальный выход кальция из CP через RyR может в свою очередь приводить к митохондриальной дисфункции, способствуя усилению сердечной недостаточности (Gyorke, Carnes, 2008). Выход кальция из CP повышается при сердечной недостаточности и тем самым создает патологическое повышение уровня кальция в митохондриальном матриксе одновременно с чрезмерным повышением продукции митохондриями АФК (рис. 6).

Таким образом, и локальный и глобальный кальциевые токи в кардиомиоцитах могут влиять на работу митохондрий. Соответственно митохондрии, будучи также источниками кальция, могут осуществлять локальный контроль концентрации этих ионов в цитоплазме (Pan et al., 2013; Kwong et al., 2015; Luongo et al., 2015). Во взрослых кардиомиоцитах комплекс кальциевого гомеостаза позволяет жестко контролировать сокращения и расслабления. Это сложная регуляторная система развивается в онтогенезе постепенно, с прогрессирующим созреванием специализированных структур и повышением мощности Ca<sup>2+</sup>-потоков (Kane et al., 2015). С другой стороны, при патофизиологических условиях кардиомиоциты демонстрируют поразительный регресс к незрелому состоянию кальциевого гомеостаза (Louch et al., 2015). Несмотря на то что изменение оборота внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> считается необходимым механизмом запуска гибели кардиомиоцитов, существуют и другие механизмы клеточной гибели, связанные главным образом с изменением проницаемости mPTP (Ruiz-Meana et al., 2009; Garcia-Dorado et al., 2012; Kwong et al., 2015; Luongo et al., 2015). Степень открытия поры определяет размер инфаркта и прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, даже если они были успешно подвергнуты коронарному шунтированию (Saotome et al., 2014).

Таким образом, данные многочисленных исследований не оставляют сомнений в ключевой роли митохондрий в обеспечении функционирования кардиомиоцитов и в их адаптации к условиям патологии. Однако многие вопросы, связанные с взаимодействием митохондрий с другими органеллами, участвующими в обеспечении электрохимического сопряжения, остаются пока открытыми и активно исследуются по следующим направлениям: разработка математических моделей сердечного кальциевого сигналинга между CP и митохондриями (Dash et al., 2009; Lukyanenko et al., 2009); исследования ультраструктурной основы кросс-сигналинга между CP и митохондриями (Dorn, Maack, 2013); исследование Ca<sup>2+</sup>-опосредованного взаимодействия между системой Т-трубочек, CP и прилегающими к нему митохондриями (Frisk et al., 2016; Uchida et al., 2016; Hong, Shaw, 2017).

Чрезвычайно важно для разработки адекватных терапевтических подходов к лечению инфаркта миокарда понять роль митохондрий в сопротивлении сердечной мышцы патологическому процессу и определении «точки переключения», когда они начинают усугублять развитие патологии, участвуя в регуляции процессов клеточной гибели.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 15-15-20008).

### Список литературы

- Бакеева Л. Е., Ченцов Ю. С. 1989. Митохондриальный ретикулум: строение и некоторые функциональные свойства. Итоги науки и техники. Актуальные проблемы биологии. 9 : 104—114 (Bakeeva L. E., Chenisov Yu. S. 1989. Mitochondrial reticulum: structure and some functional properties. The results of science and technology. Actual Problems Biol. 9 : 104—114).
- Степанов А. В., Байдюк Е. В., Сакута Г. А. 2016. Характеристики митохондрий кардиомиоцитов крыс с хронической сердечной недостаточностью. Цитология. 58 (11) : 875—882. (Stepanov A. V., Baidyuk E. V., Sakuta G. A. 2016. Characteristics of rat cardiomyocytes mitochondria in chronic heart failure. Tsitologiya. 58 (11) : 875—882.)
- Чернованенко И. С., Матвеева Е. А., Минин А. А. 2011. Виментиновые промежуточные филаменты увеличивают потенциал митохондрий. Биол. мембраны. 28 (3) : 43—51. (Chernovivanenko I. S., Matveeva E. A., Minin A. A. 2011. Vimentin intermediate filaments increase mitochondrial membrane potential. Biochemistry (Moscow). Supplement. Ser. A: Membrane Cell Biol. 5 : 21—28.)
- Шальнова С. А., Деев А. Д. 2011. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). Терапевт. арх. 83 (1) : 7—12. (Shalnova S. A., Deev A. D. 2011. Coronary heart disease in Russia: incidence rate and treatment (according to epidemiological data). Therapeutic Arch. 83 (1) : 7—12.)
- Alavian K. N., Beutner G., Lazrove E., Sacchetti S., Park H. A., Licznarski P., Li H., Nabili P., Hockensmith K., Graham M., Porter G. A. Jr., Jonasa E. A. 2014. An uncoupling channel within the c-subunit ring of the F1F0 ATP synthase is the mitochondrial permeability transition pore. PNAS. 111 : 10 580—10 585.
- Balaban R. S. 2012. Perspectives on: SGP symposium on mitochondrial physiology and medicine: metabolic homeostasis of the heart. J. General. Physiol. 139 : 407—414.
- Baseler W. A., Thapa D., Jagannathan R., Dabkowski E. R., Croston T. L., Hollander J. M. 2012. miR-141 as a regulator of the mitochondrial phosphate carrier (Slc25a3) in the type 1 diabetic heart. Amer. J. Physiol. Cell. Physiol. 303 : 1244—1251.
- Bernardi P., von Stockum S. 2012. The permeability transition pore as a Ca<sup>2+</sup> release channel: new answers to an old question. Cell Calcium. 52 : 22—27.
- Beutner G., Sharma V. K., Giovannucci D. R., Yule D. I., Sheu S. S. 2001. Identification of a ryanodine receptor in rat heart mitochondria. J. Biol. Chem. 276 : 21 482—21 488.
- Bick A. G., Calvo S. E., Mootha V. K. 2012. Evolutionary diversity of the mitochondrial calcium uniporter. Science. 336 : 886.
- Boengler K., Ruiz-Meana M., Gent S., Ungefug E., Soetkamp D., Miro-Casas E., Cabestrero A., Fernandez-Sanz C., Semenzato M., Di Lisa F., Rohrbach S., Garcia-Dorado D., Heusch G., Schulz R. 2012. Mitochondrial connexin 43 impacts on respiratory complex I activity and mitochondrial oxygen consumption. J. Cell Mol. Med. 16 : 1649—1655.
- Boyman L., Williams G. S., Khananshvilis D., Sekler I., Lederer W. J. 2013. NCLX: The mitochondrial sodium calcium exchanger. J. Mol. Cell Cardiol. 59 : 205—213.
- Boyman L., Williams G. S., Lederer W. J. 2015. The growing importance of mitochondrial calcium in health and disease. PNAS. 112 : 11 150—11 151.
- Bravo R., Vicencio J. M., Parra V., Troncoso R., Munoz J. P., Bui M., Quiroga C., Rodriguez A. E., Verdejo H. E., Ferreira J., Iglewski M., Chiong M., Simmen T., Zorzano A., Hill J. A., Rothermel B. A., Szabadkai G., Lavandro S. 2011. Increased ER-mitochondrial coupling promotes mitochondrial respiration and bioenergetics during early phases of ER stress. J. Cell Sci. 124 : 2143—2152.
- Chen L., Gong Q., Stice J. P., Knowlton A. A. 2009. Mitochondrial OPA1, apoptosis, and heart failure. Cardiovasc. Res. 84 : 91—99.
- Chen L., Knowlton A. A. 2010. Mitochondria and heart failure: new insights into an energetic problem. Minerva Cardioangiol. 58 : 213—229.
- Chen Y., Liu Y., Dorn G. W. 2011. Mitochondrial fusion is essential for organelle function and cardiac homeostasis. Circ. Res. 109 : 1327—1331.
- Croston T. L., Shepherd D. L., Thapa D., Nichols C. E., Lewis S. E., Dabkowski E. R., Jagannathan R., Baseler W. A., Hollander J. M. 2013. Evaluation of the cardiolipin biosynthetic pathway and its interactions in the diabetic heart. Life Sci. 93 : 313—322.
- Dash R. K., Qi F., Beard D. A. 2009. A biophysically based mathematical model for the kinetics of mitochondrial calcium uniporter. Biophys. J. 96 : 1318—1332.
- Davidson S. M., Yellon D. M., Murphy M. P., Duchon M. R. 2012. Slow calcium waves and redox changes precede mitochondrial permeability transition pore opening in the intact heart during hypoxia and reoxygenation. Cardiovasc. Res. 93 : 445—453.
- Davies K. M., Strauss M., Daum B., Kief J. H., Osiewicz H. D., Rycovska A., Zickermann V., Kuhlbrandt W. 2011. Macromolecular organization of ATP synthase and complex I in whole mitochondria. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 108 : 14 121—14 126.
- De la Fuente S., Fernandez-Sanz C., Vail C., Agra E. J., Holmstrom K., Sun J., Mishra J., Williams D., Finkel T., Murphy E., Joseph S. K., Sheu S. S., Csordas G. 2016. Strategic positioning and biased activity of the mitochondrial calcium uniporter in cardiac muscle. J. Biol. Chem. 291 : 23 343—23 362.
- Deluca H. F., Engstrom G. W., Rasmussen H. 1962. The action of vitamin D and parathyroid hormone in vitro on calcium uptake and release by kidney mitochondria. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 48 : 1604—1609.
- Dorn G. W., 2nd. 2015. Mitochondrial dynamism and heart disease: changing shape and shaping change. EMBO Mol. Med. 7 : 865—877.
- Dorn G. W., 2nd, Maack C. 2013. SR and mitochondria: calcium cross-talk between kissing cousins. J. Mol. Cell Cardiol. 55 : 42—49.
- Elrod J. W., Wong R., Mishra S., Vagnozzi R. J., Sakthivel B., Goonasekera S. A., Karch J., Gabel S., Farber J., Force T., Brown J. H., Murphy E., Molkenin J. D. 2010. Cyclophilin D controls mitochondrial pore-dependent Ca (2+) exchange, metabolic flexibility, and propensity for heart failure in mice. J. Clin. Invest. 120 : 3680—3687.
- Frisk M., Ruud M., Espe E. K. S., Aronsen J. M., Roe A. T., Zhang L., Norseng P. A., Sejersted O. M., Christensen G. A., Sjaastad I., Louch W. E. 2016. Elevated ventricular wall stress disrupts cardiomyocyte t-tubule structure and calcium homeostasis. Cardiovasc. Res. 112 : 443—451.
- Fu Y., Hong T. 2016. BIN1 regulates dynamic t-tubule membrane. Biochim. biophys. acta 1863 (7 Pt B) : 1839—1847.
- Fülöp L., Rajki A., Katona D., Szanda G., Spät A. 2013. Extra-mitochondrial OPA1 and adrenocortical function. Mol. Cell. Endocrinol. 381 : 70—79.
- Garcia-Dorado D., Ruiz-Meana M., Inverte J., Rodriguez-Sinovas A., Piper H. M. 2012. Calcium-mediated cell death during myocardial reperfusion. Cardiovasc. Res. 94 : 168—180.
- Giorgio V., von Stockum S., Antoniel M., Fabbro A., Fogolari F., Forte M., Glick G. D., Petronilli V., Zoratti M., Szabo I., Lippe G., Bernardi P. 2013. Dimers of mitochondrial ATP synthase form the permeability transition pore. PNAS. 110 : 5887—5892.
- Görlach A., Bertram K., Hudecova S., Krizanova O. 2015. Calcium and ROS: a mutual interplay. Redox Biol. 6 : 260—271.
- Groenendyk J., Agellon L. B., Michalak M. 2013. Coping with endoplasmic reticulum stress in the cardiovascular system. Annu. Rev. Physiol. 75 : 49—67.
- Guzun R., Gonzalez-Granillo M., Karu-Varikmaa M., Grichine A., Usson Y., Kaambre T., Guerrero-Roesch K., Kuznetsov A., Schlattner U., Saks V. 2012. Regulation of respiration in muscle cells in vivo by VDAC through interaction with the cytoskeleton

- and MtCK within mitochondrial interactosome. *Biochim. biophys. acta.* 1818 : 1545—1554.
- Gyorke S., Carnes C. 2008. Dysregulated sarcoplasmic reticulum calcium release: potential pharmacological target in cardiac disease. *Pharmacol. Ther.* 119 : 340—354.
- Hirokawa N., Takemura R. 2005. Molecular motors and mechanisms of directional transport in neurons. *Nat. Rev. Neurosci.* 6 : 201—214.
- Ho H. T., Belevych A. E., Liu B., Bonilla I. M., Radwanski P. B., Kubasov I. V., Valdivia H. H., Schober K., Carnes C. A., Gyorke S. 2016. Muscarinic stimulation facilitates sarcoplasmic reticulum Ca release by modulating ryanodine receptor 2 phosphorylation through protein kinase G and Ca/calmodulin-dependent protein kinase II. *Hypertension.* 68 : 1171—1178.
- Hofer T., Servais S., Seo A. Y., Marzetti E., Hiona A., Upadhyay S. J., Wohlgenuth S. E., Leeuwenburgh C. 2009. Bioenergetics and permeability transition pore opening in heart subsarcolemmal and interfibrillar mitochondria: effects of aging and lifelong calorie restriction. *Mech. Ageing Develop.* 130 : 297—307.
- Hollander J. M., Thapa D., Shepherd D. L. 2014. Physiological and structural differences in spatially distinct subpopulations of cardiac mitochondria: influence of cardiac pathologies. *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 307 : H1—H14.
- Holmuhamedov E. L., Oberlin A., Short K., Terzic A., Jahangir A. 2012. Cardiac subsarcolemmal and interfibrillar mitochondria display distinct responsiveness to protection by diazoxide. *PLoS ONE.* 7 : e44667.
- Holmuhamedov E. L., Ozcan C., Jahangir A., Terzic A. 2001. Restoration of Ca<sup>2+</sup>-inhibited oxidative phosphorylation in cardiac mitochondria by mitochondrial Ca<sup>2+</sup> unloading. *Mol. Cell. Biochem.* 220 : 135—140.
- Hong T. T., Shaw R. M. 2017. Cardiac T-tubule microanatomy and function. *Physiol. Rev.* 97 : 227—252.
- Hoppel C. L., Tandler B., Fujioka H., Riva A. 2009. Dynamic organization of mitochondria in human heart and in myocardial disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 41 : 1949—1956.
- Javadov S., Rajapurohitam V., Kilic A., Hunter J. C., Zeidan A., Said Faruq N., Escobales N., Karmazyn M. 2011. Expression of mitochondrial fusion-fission proteins during postinfarction remodeling: the effect of NHE-1 inhibition. *Basic Res. Cardiol.* 106 : 99—109.
- Jessup M., Brozena S. 2003. Heart failure. *N. Engl. J. Med.* 348 : 2007—2018.
- Joubert F., Wilding J. R., Fortin D., Domergue-Dupon V., Novotov M., Ventura-Clapier R., Veksler V. 2008. Local energetic regulation of sarcoplasmic and myosin ATPase is differentially impaired in rats with heart failure. *J. Physiol.* 586 : 5181—5192.
- Kane C., Couch L., Terracciano C. M. 2015. Excitation-contraction coupling of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Front. Cell Develop. Biol.* 3 : 1—9.
- Kirichok Y., Krapivinsky G., Clapham D. E. 2004. The mitochondrial calcium uniporter is a highly selective ion channel. *Nature.* 427 : 360—364.
- Kohlhaas M., Maack C. 2013. Calcium release microdomains and mitochondria. *Cardiovasc. Res.* 98 : 259—268.
- Kuzmicic J., del Campo A., López-Crisosto C., Morales P. E., Pennanen C., Bravo-Sagua R., Hechenleitner J., Zepeda R., Castro P. F., Verdejo H. E., Parra V., Chiong M., Lavandero S. 2011. Mitochondrial dynamics: a potential new therapeutic target for heart failure. *Rev. Esp. Cardiol.* 64 : 916—923.
- Kwong J. Q., Lu X., Correll R. N., Schwanekamp J. A., Vagnozzi R. J., Sargent M. A., York A. J., Zhang J., Bers D. M., Molkenkin J. D. 2015. The mitochondrial calcium uniporter selectively matches metabolic output to acute contractile stress in the heart. *Cell Reports.* 12 : 15—22.
- Liu T., O'Rourke B. 2009. Regulation of mitochondrial Ca<sup>2+</sup> and its effects on energetics and redox balance in normal and failing heart. *J. Bioenerg. Biomembr.* 41 : 127—132.
- Louch W. E., Koivumaki J. T., Tavi P. 2015. Calcium signaling in developing cardiomyocytes: implications for model systems and disease. *J. Physiol.* 593 : 1047—1063.
- Lukyanenko V., Chikando A., Lederer W. J. 2009. Mitochondria in cardiomyocyte Ca<sup>2+</sup> signaling. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 41 : 1957—1971.
- Luongo T. S., Lambert J. P., Yuan A., Zhang X., Gross P., Song J., Shanmughapriya S., Gao E., Jain M., Houser S. R., Koch W. J., Cheung J. Y., Madesh M., Elrod J. W. 2015. The mitochondrial calcium uniporter matches energetic supply with cardiac workload during stress and modulates permeability transition. *Cell Reports.* 12 : 23—34.
- Maack C., O'Rourke B. 2007. Excitation-contraction coupling and mitochondrial energetics. *Basic Res. Cardiol.* 102 : 369—392.
- Mannella C. A. 2006. Structure and dynamics of the mitochondrial inner membrane cristae. *Biochim. biophys. acta.* 1763 : 542—548.
- Mannella C. A. 2008. Structural diversity of mitochondria: functional implications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1147 : 171—179.
- Murphy M. P. 2009. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem. J.* 417 : 1—13.
- Nakano M., Imamura H., Nagai T., Noji H. 2011. Ca<sup>2+</sup> regulation of mitochondrial ATP synthesis visualized at the single cell level. *ACS Chem. Biol.* 6 : 709—715.
- Ong S.-B., Hausenloy D. J. 2010. Mitochondrial morphology and cardiovascular disease. *J. Cardiovasc. Res.* 88 : 16—29.
- Ong S. B., Subrayan S., Lim S. Y., Yellon D. M., Davidson S. M., Hausenloy D. J. 2010. Inhibiting mitochondrial fission protects the heart against ischemia/reperfusion injury. *Circulation.* 121 : 2012—2022.
- O-Uchi J., Pan S., Sheu S.S. 2012. Molecular identities of mitochondrial Ca<sup>2+</sup> influx mechanism: updated passwords for accessing mitochondrial Ca<sup>2+</sup>-linked health and disease. *J. Gen. Physiol.* 139 : 435—443.
- Palmer J. W., Tandler B., Hoppel C. L. 1977. Biochemical properties of subsarcolemmal and interfibrillar mitochondria isolated from rat cardiac muscle. *J. Biol. Chem.* 252 : 8731—8739.
- Palmer J. W., Tandler B., Hoppel C. L. 1985. Biochemical differences between subsarcolemmal and interfibrillar mitochondria from rat cardiac muscle: effects of procedural manipulations. *Arch. Biochem. Biophys.* 236 : 691—702.
- Pan X., Liu J., Nguyen T., Liu C., Sun J., Teng Ya., Ferguson M. M., Rovira I. I., Allen M., Springer D. A., Aponte A. M., Gucsek M., Balaban R. S., Murphy E., Finkel T. 2013. The physiological role of mitochondrial calcium revealed by mice lacking the mitochondrial calcium uniporter. *Nat. Cell Biol.* 15 : 1464—1472.
- Panaszuk O., Shysh A., Bondarenko A., Moibenko O. 2013. Omega-3 polyunsaturated fatty acid-enriched diet differentially protects two subpopulations of myocardial mitochondria against Ca (2+)-induced injury. *Exp. Clin. Cardiol.* 18 : e60—e64.
- Papanicolaou K. N., Khairallah R. J., Ngoh G. A., Chikando A., Luptak I., O'Shea K. M., Riley D. D., Lugus J. J., Colucci W. S., Lederer W. J., Stanley W. C., Walsh K. 2011. Mitofusin-2 maintains mitochondrial structure and contributes to stress-induced permeability transition in cardiac myocytes. *Mol. Cell. Biol.* 31 : 1309—1328.
- Papanicolaou K. N., Ngoh G. A., Dabkowski E. R., O'Connell K. A., Ribeiro R. F. Jr., Stanley W. C., Walsh K. 2012. Cardiomyocyte deletion of mitofusin-1 leads to mitochondrial fragmentation and improves tolerance to ROS-induced mitochondrial dysfunction and cell death. *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 302 : H167—H179.
- Parra V., Verdejo H., del Campo A., Pennanen C., Kuzmicic J., Iglewski M., Hill J. A., Rothermel B. A., Lavandero S. 2011. The complex interplay between mitochondrial dynamics and cardiac metabolism. *J. Bioenerg. Biomembr.* 43 : 47—51.
- Patten D. A., Wong J., Khacho M., Soubannier V., Mailloux R. J., Pilon-Larose K., MacLaurin J. G., Park D. S., McBride H. M., Trinkle-Mulcahy L., Harper M. E., Germain M., Slack R. S. 2014. OPA1-dependent cristae modulation is essential for cellular adaptation to metabolic demand. *EMBO J.* 33 : 2676—2691.
- Piquereau J., Caffin F., Novotova M., Lemaire C., Veksler V., Garnier A., Ventura-Clapier R., Joubert F. 2013. Mitochondrial

dynamics in the adult cardiomyocytes: which roles for a highly specialized cell. *Front. Physiol.* 102 : 1—13.

Piquereau J., Caffin F., Novotova M., Prola A., Garnier A., Mateo P., Fortin D., Huynh le H., Nicolas V., Alavi M. V., Brenner C., Ventura-Clapier R., Veksler V., Joubert F. 2012. Down-regulation of OPA1 alters mouse mitochondrial morphology, PTP function, and cardiac adaptation to pressure overload. *Cardiovasc. Res.* 94 : 408—417.

Radwański P. B., Belevykh A. E., Brunello L., Carnes C. A., Györke S. 2013. Store-dependent deactivation: cooling the chain-reaction of myocardial calcium signaling. *J. Mol. Cell Cardiol.* 58 : 77—83.

Riva A., Tandler B., Loffredo F., Vazquez E., Hoppel C. 2005. Structural differences in two biochemically defined populations of cardiac mitochondria. *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 289 : H868—H872.

Rosca M. G., Hoppel C. L. 2010. Mitochondria in heart failure. *Cardiovasc. Res.* 88 : 40—50.

Ruiz-Meana M., Abellán A., Miró-Casas E., Agulló E., Garcia-Dorado D. 2009. Role of sarcoplasmic reticulum in mitochondrial permeability transition and cardiomyocyte death during reperfusion. *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 297 : H1281—H1289.

Saks V. A., Kaambre T., Sikk P., Eimre M., Orlova E., Paju K., Piirsoo A., Appaix F., Kay L., Regitz-Zagrosek V., Fleck E., Seppet E. 2001. Intracellular energetic units in red muscle cells. *Biochem. J.* 356 : 643—657.

Santel A., Frank S., Gaume B., Herrler M., Youle R. J., Fuller M. T. 2003. Mitofusin-1 protein is a generally expressed mediator of mitochondrial fusion in mammalian cells. *J. Cell Sci.* 116 : 2763—2774.

Santulli G., Xie W., Reiken S. R., Marks A. R. 2015. Mitochondrial calcium overload is a key determinant in heart failure. *PNAS.* 112 : 11 389—11 394.

Saotome M., Hajnóczky G., Katoh H., Satoh H., Hayashi H. 2014. «Mitochondrial remodeling» in coronary heart disease. *Res. Rep. Clinic. Cardiol.* 5 : 111—122.

Schaper J., Froede R., Hein S., Buck A., Hashizume H., Speiser B., Friedl A., Bleese N. 1991. Impairment of the myocardial ultrastructure and changes of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 83 : 504—514.

Shoshan-Barmatz V., Gincel D. 2003. The voltage-dependent anion channel: characterization, modulation, and role in mitochondrial function in cell life and death. *Cell Biochem. Biophys.* 39 : 279—292.

Skulachev V. P. 2001. Mitochondrial filaments and clusters as intracellular power-transmitting cables. *J. Trends Biochem. Sci.* 26 : 23—29.

Slabaugh J. L., Ho H. T., Chen Q. L. H., Napolitano C., Lodaola F., Priori S. G., Fedorov V. V., Volpe P., Fill M., Janssen P. M. L., Györke S. 2013. Decreased RyR2 refractoriness determines myocardial synchronization of aberrant Ca<sup>2+</sup> release in a genetic model of arrhythmia. *PNAS.* 110 : 10 312—10 317.

Smirnova E., Shurland D. L., Ryazantsev S. N., van der Bliek A. M. 1998. A human dynamin-related protein controls the distribution of mitochondria. *J. Cell Biol.* 143 : 351—358.

Song M., Dorn G. W. II. 2015. Mitoconfusion: noncanonical functioning of dynamism factors in static mitochondria of the heart. *Cell Metabolism.* 21 : 195—205.

Soubannier V., McBride H. M. 2009. Positioning mitochondrial plasticity within cellular signaling cascades. *Biochim. biophys. acta.* 1793 : 154—170.

Tepp K., Shevchuk I., Chekulayev V., Timohhina N., Kuznetsov A. V., Guzun R., Saks V., Kaambre T. 2011. High efficiency of energy flux controls within mitochondrial interactosome in cardiac intracellular energetic units. *Biochim. biophys. Acta.* 1807 : 1549—1561.

Thiene G., Basso C. 2010. Myocardial infarction: a paradigm of success in modern medicine. *Cardiovasc. Pathol.* 19 : 1—5.

Twig G., Elorza A., Molina A. J., Mohamed H., Wikstrom J. D., Walzer G., Stiles L., Haigh S. E., Katz S., Las G., Alroy J., Wu M., Py B. F., Yuan J., Deeney J. T., Corkey B. E., Shirihai O. S. 2008. Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy. *EMBO J.* 27 : 433 — 446.

Uchida K., Moench I., Tamkus G., Lopatin A. N. 2016. Small membrane permeable molecules protect against osmotically induced sealing of t-tubules in mouse ventricular myocytes. *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 311 : H229—H238.

Varanita T., Soriano M. E., Romanello V., Zaglia T., Quintana-Cabrera R., Semenzato M., Menabo R., Costa V., Civiletto G., Pesce P., Viscomi C., Zeviani M., Di Lisa F., Mongillo M., Sandri M., Scorrano L. 2015. The OPA1-dependent mitochondrial cristae remodeling pathway controls atrophic, apoptotic, and ischemic tissue damage. *Cell Metab.* 21 : 834—844.

Ventura-Clapier R., Garnier A., Veksler V., Joubert F. 2011. Bioenergetics of the failing heart. *Biochim. biophys. acta.* 1813 : 1360—1372.

Wakabayashi T. 2002. Mega-mitochondria formation — physiology and pathology. *J. Cell Mol. Med.* 6 : 497—538.

Поступила 6 VII 2017

## MITOCHONDRIA IN NORMAL AND DISEASED HEART: STRUCTURE, SPATIAL ORGANIZATION AND ROLE IN CALCIUM HANDLING

E. V. Baidyuk,<sup>1,2</sup> D. E. Bobkov,<sup>1,2</sup> A. V. Stepanov,<sup>1,2</sup> S. Györke,<sup>2,3</sup> G. A. Sakuta<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Institute of Cytology RAS, St. Petersburg, 194064,

<sup>2</sup> I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, St. Petersburg, 194223,

and <sup>3</sup> Ohio State University, Columbus, USA, 43210;

\* e-mail: sakuta@yandex.ru

Being the main producers of energy in the form of ATP for the life of the cell, mitochondria in the eukaryotic cells participate as well in regulatory processes such as apoptosis, the production of active oxygen species and differentiation. Cardiomyocytes, the most rigidly structured and energetically capacious cells, are undoubtedly strongly dependent on mitochondrial activity. In the review, data on the relationship between the structure and functional features of mitochondrion of mammalian cardiomyocytes in normal cardiac muscle and in heart failure were analyzed.

Key words: mitochondria, excitation-contraction coupling, calcium signaling, mitochondrial dynamics, cardiovascular diseases.