

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ Ca^{2+} -ЗАВИСИМАЯ ПОРА ПЕРЕХОДА ПРОНИЦАЕМОСТИ (mPTP) И ЕЁ РОЛЬ В ПОДДЕРЖАНИИ КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗА КЛЕТКИ

Сайфиева Хамида Джураевна к.б.н. (PhD),

негосударственная образовательная организация высшего образования

Alfraganus University, Ташкент, Узбекистан

xamidadjurayevna81@gmail.com

***Аннотация:** В настоящей работе проанализированы функциональные особенности митохондриальной поры перехода проницаемости (mPTP), механизмы её открытия и значение в регуляции кальциевого гомеостаза клетки. Освещены взаимосвязь митохондриального энергетического обмена, образования активных форм кислорода (АФК) и транспорта ионов кальция, а также современные представления о молекулярной организации mPTP. Особое внимание уделено предполагаемой роли адениннуклеотидтранслоказы, АТФ-синтазы и циклофилина D в регуляции проницаемости внутренней мембраны митохондрий.*

***Ключевые слова:** митохондрии, mPTP, ионы кальция, кальциевый гомеостаз, окислительный стресс, митохондриальная мембрана, АТФ-синтаза, циклофилин D, клеточная гибель.*

***Введение:** Митохондрии являются важнейшими органеллами эукариотических клеток, обеспечивающими энергетический обмен, регуляцию кальциевого гомеостаза и участие в передаче внутриклеточных сигналов. В процессе окислительного фосфорилирования в митохондриях синтезируется аденозинтрифосфат (АТФ), который служит универсальным источником энергии для*

биохимических реакций, транспорта ионов и других энергозависимых процессов. Нарушение митохондриальных функций, избыточное образование активных форм кислорода и чрезмерное накопление ионов кальция в митохондриальном матриксе могут приводить к повреждению клеток. Важную роль в этих процессах играет митохондриальная пора перехода проницаемости (mitochondrial permeability transition pore — mPTP). Её открытие сопровождается повышением проницаемости внутренней мембраны митохондрий для ионов и низкомолекулярных веществ, снижением мембранного потенциала и нарушением окислительного фосфорилирования. Поэтому изучение механизмов активации mPTP имеет существенное значение для понимания регуляции кальциевого гомеостаза и развития митохондриальной дисфункции.

Митохондрии участвуют в регуляции цитозольной концентрации Ca^{2+} , поглощая кальциевые ионы и тем самым модулируя внутриклеточные кальциевые сигналы. При физиологических условиях поступление Ca^{2+} в митохондриальный матрикс способствует согласованию энергетического обмена с функциональными потребностями клетки. Однако чрезмерное накопление кальция, особенно в сочетании с повышением концентрации неорганического фосфата и развитием окислительного стресса, может повышать вероятность открытия mPTP. Открытие mPTP приводит к резкому увеличению проницаемости внутренней мембраны митохондрий для низкомолекулярных соединений. В результате нарушается осмотическое равновесие, развивается набухание митохондриального матрикса и при выраженных изменениях возможно повреждение наружной мембраны. Снижение мембранного потенциала нарушает синтез АТФ, а при определённых условиях может сопровождаться усилением его гидролиза. Длительное открытие поры способствует развитию энергетического дефицита и активации механизмов клеточной гибели. Исторические

представления о митохондриальной проницаемости формировались на основании исследований Raaflaub (1), а также Haworth и Hunter (2). В их работах были описаны кальций-зависимые изменения проницаемости внутренней мембраны, набухание митохондрий и нарушения окислительного фосфорилирования. Эти исследования заложили основу для дальнейшего изучения mPTP как отдельного механизма регуляции митохондриальной функции. В последующие годы значительное внимание уделялось установлению молекулярной организации mPTP. В первоначальных моделях в качестве предполагаемых компонентов поры рассматривались потенциалзависимый анионный канал (VDAC), адениннуклеотидтранслоказа (ANT) и циклофилин D (Cyp-D). Также обсуждалось возможное участие митохондриального переносчика неорганического фосфата (PiC), транслокаторного белка (TSPO), гексокиназы и митохондриальной креатинкиназы. Однако результаты генетических исследований показали, что не все перечисленные белки являются обязательными структурными компонентами mPTP. В частности, VDAC, PiC и TSPO могут участвовать преимущественно в регуляции митохондриальной проницаемости. Циклофилин D представляет собой важный регуляторный белок митохондриального матрикса, способный влиять на вероятность открытия поры, однако его не рассматривают как единственный структурный компонент mPTP.

В современных исследованиях особое внимание уделяется возможной роли АТФ-синтазы в формировании поры. Согласно одной из гипотез, mPTP может образовываться в области контакта димеров АТФ-синтазы (4). Другая модель предполагает участие с-кольца АТФ-синтазы в формировании проводящего пути (3; 5). Предполагается, что взаимодействие кальциевых ионов и циклофилина D с компонентами АТФ-синтазы может изменять их конформацию и олигомерное состояние. Вместе с тем окончательная молекулярная организация mPTP

и относительный вклад отдельных белков в формирование поры остаются предметом научных дискуссий. Функциональная активность mPTP тесно связана с взаимодействием кальциевого гомеостаза и окислительного стресса. Избыточное образование активных форм кислорода может повреждать компоненты дыхательной цепи и мембранные структуры митохондрий. Это, в свою очередь, способно усиливать нарушения кальциевого обмена и повышать вероятность открытия поры. Формируется патологический процесс, при котором митохондриальная дисфункция сопровождается дальнейшим нарушением энергетического обмена и внутриклеточного гомеостаза.

Заключение: Таким образом, митохондриальная пора перехода проницаемости является важным регуляторным механизмом, связывающим кальциевый гомеостаз, энергетический обмен и окислительный стресс. Её открытие сопровождается повышением проницаемости внутренней мембраны митохондрий, снижением мембранного потенциала, нарушением синтеза АТФ и повышением риска клеточного повреждения. Активность mPTP регулируется кальциевыми ионами, активными формами кислорода, циклофилином D и другими митохондриальными белками. Дальнейшее изучение молекулярной организации поры и механизмов её регуляции позволит углубить понимание патогенеза заболеваний, сопровождающихся митохондриальной дисфункцией, и определить перспективные молекулярные мишени для разработки новых фармакологических средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Raaflaub J. Über den Quellungszustand isolierter Lebermitochondrien und seine Beeinflussung durch physikalisch-chemische Faktoren // Helv. Physiol. Pharmacol. Acta. — 1953. — Vol. 11, No. 2. — P. 142–156.

2. Haworth R.A., Hunter D.R. The Ca^{2+} -induced membrane transition in mitochondria // *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*. — 1979. — Vol. 11. — P. 327–334.
3. Alavian K.N., Beutner G., Lazrove E., et al. An uncoupling channel within the c-subunit ring of the F_1F_0 ATP synthase is the mitochondrial permeability transition pore // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2014. — Vol. 111, No. 29. — P. 10580–10585. — DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1401591111> .
4. Bernardi P., Rasola A., Forte M., Lippe G. The mitochondrial permeability transition pore: channel formation by F_1F_0 ATP synthase, integration in signal transduction, and role in pathophysiology // *Physiological Reviews*. — 2015. — Vol. 95, No. 4. — P. 1111–1155. — DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00001.2015> .
5. Bonora M., Morganti C., Morciano G., et al. Mitochondrial permeability transition involves dissociation of F_1F_0 ATP synthase dimers and C-ring conformation // *EMBO Reports*. — 2017. — Vol. 18, No. 7. — P. 1077–1089. — DOI: <https://doi.org/10.15252/embr.201643602> .