

**ПОРА, ИЗМЕНЯЮЩАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ МИТОХОНДРИЙ, —
РЕГУЛЯТОР УСТОЙЧИВОСТИ СЕРДЦА К ДЕЙСТВИЮ
РЕПЕРФУЗИИ**

© Н. В. Нарыжная,¹ Л. Н. Маслов,¹ Ю. Б. Лишманов,^{1, 2}
Е. А. Нестеров,² А. С. Ягги,³ М. С. Сулейман⁴

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия
E-mail: natalynar@yandex.ru

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
Томск, Россия

³ Пенджабский университет Патталы, Паттала, Пенджаб, Индия

⁴ Бристольский университет, Бристоль, Великобритания

Установлено, что важнейшим событием при формировании реперфузионного повреждения сердца является открытие поры, изменяющей проницаемость митохондрий (mitochondrial permeability transition pore, mPTP). Открытие mPTP влечет за собой активацию апоптоза, некроптоза и гибель кардиомиоцита. Экспериментальные исследования показывают, что ингибирование открытия mPTP способствует уменьшению размера инфаркта, а кондиционирующие воздействия на миокард реализуются через снижение чувствительности mPTP к открывающим факторам. Настоящая статья посвящена обзору имеющихся данных о строении и регуляции mPTP в условиях реперфузионного повреждения сердца.

Ключевые слова: миокард, реперфузия, МРТ-пора, митохондрии.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 3. С. 272—290. 2018

N. V. Naryzhnaya,¹ L. N. Maslov,¹ Yu. B. Lishmanov,^{1, 2} E. A. Nesterov,² A. S. Jaggi,³ M. S. Suleiman.⁴ MITOCHONDRIAL PERMEABILITY TRANSITION PORE IS REGULATOR OF CARDIAC TOLERANCE TO IMPACT OF REPERFUSION. ¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the RAS, Tomsk, Russia, e-mail: natalynar@yandex.ru; ² National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia; ³ Punjabi University Patiala, Patiala, India; ⁴ Bristol University, Bristol, UK.

It is established that the most important event in the formation of reperfusion injury of the heart is the opening of the pore, which changes the permeability of mitochondria (mitochondrial permeability transition pore, mPTP). The mPTP opening results in the activation of apoptosis, necroptosis, and death of the cardiomyocyte. Experimental studies show that inhibition of mPTP opening promotes reducing the infarct size and conditioning effects on the myocardium are realized through a decrease in the sensitivity of mPTP to the opening factors. This article is devoted to an overview of available data on the structure and regulation of mPTP in conditions of reperfusion injury of the heart.

Key words: myocardium, reperfusion, mPTP — mitochondrial permeability transition pore.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 3. P. 272—290. 2018

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ — аденозиндифосфат;
ИР — ишемия-реперфузия;
ОИМ — острый инфаркт миокарда;
AIF — белок-индуктор апоптоза (apoptosis-inducing factor);
Akt-киназа — протеинкиназа В;
АМРК — 5'-аденозин монофосфат активируемая протеинкиназа (5' AMP-activated protein kinase);
ANT — адениннуклеотид транслоказа;
Bax (Bcl-2-associated X-protein), Bak (Bcl-2 homologous antagonist/killer) — проапоптотические белки;
Bcl-x(L), bcl-2 (B-cell lymphoma protein-2) — антиапоптотические белки;
C1qbp — белок, связывающий комплемент 1q;
сGMP — циклический гуанозинмонофосфат;
CsA — циклоспорин А;
CyD — циклофилин D;
Dcp1 — белок-регулятор деления митохондрий;
ERK1/2 — киназа, регулирующая внеклеточный сигнал;
GPCR — G-белок-связанные рецепторы;
GSK-3 α — киназа гликогенсинтазы-3 β ;
H3-DOG — меченная тритием глюкоза;
HIF1 — hypoxia induced factor — гипоксия-индуцируемый фактор;
JAK-киназа — Janus kinase;
JNK-киназы — (Jun terminal kinase);
MCU — митохондриальный Ca²⁺ унипортер;
MEK-киназа — mitogen-activated protein kinase;
MOMP — mitochondrial outer membrane penetration — проницаемость внешней митохондриальной мембраны;
mPTP — mitochondrial permeability transition pore — пора, изменяющая проницаемость митохондрий;
mTOR — mammalian target of rapamycin;
NCLX — митохондриальный Na⁺/Ca²⁺ обменник;
NO — оксид азота;
p70s6K — rat hepatoma 70-kDa insulin/mitogen-stimulated S6 protein kinase;
PDK1 — киназа пируватдегидрогеназы;
PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа;
PiC — митохондриальный фосфатный канал;
PKC — протеинкиназа C;
PKG — протеинкиназа G;
RISK — сигнальный механизм — Reperfusion-Induced Salvade Kinase;
SAFE — Survivor Activating Factor Enhancement;
siRNA — селективные ингибиторные молекулы РНК;
STAT-3 — активатор транскрипции (signal transducer and activator of transcription);
TNF- α — фактор некроза опухоли- α ;
TSPO — белок-транслокатор;
VDAC — потенциал-зависимый анионный канал митохондрий.

Известно, что важнейшим событием при формировании реперфузионного повреждения является открытие поры, изменяющей проницаемость митохондрий (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) [53]. Описание основных характеристик mPTP было получено еще в конце 70-х годов прошлого столетия [56, 57]. В этих пионерных исследованиях было выявлено, что повышение содержания ионов кальция в среде инкубации изолированных митохондрий приводит к резкому возрастанию их проницаемости для воды и низкомолекулярных соединений массой менее 1.5 кДа, падению трансмембранного потенциала, разобщению окислительного фосфорилирования. Было выдвинуто предположение о наличии в митохондриях неспецифического канала, открытие которого и обеспечивает указанную проводимость.

В настоящий момент принято считать, что mPTP — встроенная во внутреннюю и внешнюю мембрану митохондрий сложная белковая структура, регулирующая при строго определенных условиях проницаемость мембран для воды, ионов и некоторых белков [47]. Однако молекулярная структура этой поры до сих пор не раскрыта, строение mPTP вызывает широкую дискуссию среди исследователей.

СТРОЕНИЕ mPTP

В качестве одного из первых претендентов на роль структурного компонента mPTP была предложена адениннуклеотид-транслоказа (adenine nucleotide translocator, ANT), находящаяся на внутренней митохондриальной мембране. В 1979 г. D. R. Hunter и R. A. Haworth в исследовании на изолированных митохондриях обнаружили, что неспецифическая проницаемость митохондрий (открытие mPTP) ингибируется в присутствии АДФ и стимулируется при «вымывании» этого адениннуклеотида из митохондрий [56, 57]. Авторы предположили, что открытие mPTP зависит от взаимодействия АДФ и чувствительной к нему ANT. Однако в 2004 г. при исследовании на модели митохондрий печени мыши обнаружено, что делеция обоих генов, кодирующих ANT в клетках печени, не предупреждает открытие mPTP [67]. Эти данные свидетельствуют о том, что ANT, по-видимому, является не структурным, а регуляторным компонентом mPTP.

В течение длительного времени исследователи предполагали, что одним из структурных компонентов mPTP является находящийся на внешней митохондриальной мембране потенциал-зависимый анионный канал (Voltage-dependent anion-selective channel, VDAC) [117, 118]. Основанием для этого предположения явились исследования электрофизиологических характеристик VDAC, изолированного из митохондрий печени крысы и встроенного в липидный бислой лизосом [117, 118]. Было обнаружено, что димер VDAC обладает электрофизическими характеристиками, сходными с mPTP. Поскольку VDAC присутствует только на внешней митохондриальной мембране, считали, что эта структура осуществляет контакт между компонентами mPTP, локализованными на внешней и внутренней митохондриальной мембранах [22]. Однако в 2007 г. С. Р. Vaines и соавт. [6] опубликовали работу, в которой поставили под сомнение важную структурную роль VDAC в образовании mPTP. Они обнаружили, что делеция генов, кодирующих VDAC, не приводит к снижению проницаемости митохондриальной мембраны в ответ на воздействия, стимулирующие открытие mPTP: увеличение уровня Ca^{2+} , окислительный стресс. Эти, а также другие аналогичные данные [69] не позволяют считать VDAC конститутивным элементом mPTP.

Одним из первых открытых ингибиторов mPTP стал циклоспорин А (CsA) [21]. В 1990 г. исследование научной группы профессора А. Р. Halestrap [39, 46] выявили, что митохондриальной мишенью для ингибирующего действия CsA в отношении mPTP является циклофилин Д (CyD, Cyclophilin D) — пептидилпролил цис-трансизомераза митохондриального матрикса. Впоследствии обнаружили, что у мышей с делецией гена *Ppif*, кодирующему CyD, невозможно открытие mPTP, а миокард этих животных становится устойчивым к ИР-повреждению [5, 9, 91]. Было обнаружено, что CyD участвует в сигналинге апоптоза и некроптоза [2, 110] предположительно через открытие mPTP. Таким образом, в настоящее время принято считать, что CyD является облигатным структурным компонентом mPTP [72].

В одном из пионерных исследований изменения проницаемости митохондрий, обусловленной открытием mPTP, было установлено, что указанные явления могут происходить только в присутствии определенной концентрации (2.5—5 мМ) неорганического фосфата [1, 19]. Позднее было обнаружено, что митохондриальный фосфатный канал (PiC, phosphate ion channel) формирует участок неспецифической проницаемости в липидном слое митохондриальной мембраны

[42]. Выявлено, что делеция гена *PiC* увеличивает устойчивость мПТР к открытию под действием Ca^{2+} , а также способствует снижению размера инфаркта при моделировании у этих животных острой коронароокклюзии-реперфузии и снижению клеточной гибели на модели аноксии-реоксигенации изолированных кардиомиоцитов [71]. Обнаружена прямая структурная и функциональная взаимосвязь между *PiC* и *CyD* [42, 71]. Таким образом, ряд исследований подтверждает, что *PiC* является пораобразующим структурным элементом мПТР. Однако есть данные, противоречащие этому предположению. Так, «нокаут» гена, кодирующего *PiC*, с помощью специфических ингибиторных siRNA (small interfering RNA) в клетках линии HeLa не повлиял на чувствительность мПТР к открытию при действии ионов Ca^{2+} [121]. Эти данные подтверждаются результатами исследований на трансгенных животных. Группой исследователей под руководством С. Р. Vaines был выведен клон мышей с кардиоспецифической гиперэкспрессией *PiC* (селективно выделенный ген *PiC* был внедрен в участок генома, кодирующий тяжелую цепь α -миозина, таким образом гиперэкспрессия белка *PiC* выявлялась только в миокарде). Чувствительность мПТР митохондрий миокарда этих особей к Ca^{2+} не отличалась от таковой у контрольных мышей [42].

Недавние исследования позволили предположить, что одним из структурных компонентов мПТР может являться с-субъединица митохондриальной АТФ-синтазы (F_1F_0). Как известно, F_1F_0 АТФ-синтаза содержит две субъединицы, одна из которых (F_1) является протонным каналом между трансмембранным пространством и митохондриальным матриксом, а вторая (F_0) находится на внутренней митохондриальной мембране и имеет центральную и боковую (с-субъединица) части. В 2009 г. в работе V. Giorgio [32] обнаружено, что *CyD* может связываться с боковой цепью F_0 -субъединицы АТФ-синтазы. Этому взаимодействию способствует присутствие неорганического фосфата, а противодействует — циклоспорин А. В последующем исследовании на линии клеток HeLa М. Vonoga и соавт. [13] обнаружили, что нарушение экспрессии с-субъединицы F_0 АТФ-синтазы при помощи siRNA препятствует открытию мПТР, в то время как гиперэкспрессия этого белка, напротив, увеличивает чувствительность мПТР к действию Ca^{2+} . Последующие исследования показали, что димер F_1F_0 АТФ-синтазы, встроенный в искусственный липидный бислой, способен формировать кальций-активируемый канал, сходный по функциональным характеристикам с мПТР [15, 33]. В 2014 г. К. N. Alavian и соавт. [3] провели исследования на изолированных субмитохондриальных везикулах, обогащенных очищенной АТФ-синтазой. Они обнаружили, что выделенная очищенная с-субъединица F_1F_0 АТФ-синтазы способна формировать потенциал-зависимый канал, открытие которого приводит к быстрой деполаризации митохондриальной мембраны [3]. Нагрузка митохондриального матрикса Ca^{2+} приводит к расширению кольца с-субъединицы F_1F_0 АТФ-синтазы и расщеплению ее связи с *CyD*. Авторы предположили, что образующийся при этом канал и является открытой мПТР [3]. Однако эти результаты немедленно были подвергнуты критике со стороны одного из ведущих специалистов в исследовании мПТР профессора Бристольского университета А. Р. Halestrap [45], который указал на то, что образуемый АТФ-синтазой канал менее чувствителен к Ca^{2+} и адениннуклеотидам, чем мПТР. В 2017 г. W. Zhou и соавт. [128] была опубликована работа, в которой авторы приводят веские опровержения образования мПТР АТФ-синтазой. На модели встроенного в липидный бислой c_{10} -кольца бактериальной АТФ-синтазы *S. Cerevisiae* эти исследователи определили размер образуемой этим белком поры и проницаемость ее для ионов и воды. Их расчеты показали, что структура и биофизические свойства с-кольца АТФ-синтазы в «открытом» состоянии не совпадают с теми, которые характеризуют мПТР и не позволяют обеспечить необходимый уровень проводимости для воды и ионов, как это наблюдается при открытии мПТР [128]. Таким образом, идентичность с-кольца АТФ-синтазы и мПТР остается предметом дискуссии.

Приведенные данные красноречиво свидетельствуют о том, что строение мРТР остается окончательно не раскрытым и, что немаловажно, основная по-раобразующая белковая структура мРТР до настоящего времени не выявлена.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ мРТР И ЕЕ УЧАСТИЕ В МЕТАБОЛИЗМЕ МИТОХОНДРИЙ

Внимание исследователей привлечено к изучению роли мРТР в формировании различных патологий, в то время как физиологическая ее роль остается неясной.

Митохондрия является основным производителем энергии в клетке. Выявлено, что важные участники энергетического обмена митохондрий — ANT [67], PiC [71] и F_1F_0 АТФ-синтаза [3, 33] являются белковыми регуляторами мРТР. Эти белки связаны не только функционально, но и совместно локализованы на внутренней мембране митохондрий, что позволяет выделить их в отдельную структуру — синтасому [66, 72]. Потеря любого из этих белков нарушает окислительное фосфорилирование [7, 37] и продукцию АТФ [71, 119]. У мышей, лишенных одного из белков — PiC или ANT1, — развивается кардиомиопатия, которая выражена гипертрофией миокарда, дилатацией желудочков сердца, его сократительной дисфункцией и гиперпролиферацией митохондрий [37, 71, 93].

Пациенты, несущие мутацию мышечной изоформы PiC, подвержены мышечной слабости, у них наблюдается лактоацидоз, гипертрофическая кардиомиопатия и уменьшение продолжительности жизни [81, 82]. У пациентов с генетическим дефицитом ANT1 также наблюдают гипертрофическую кардиомиопатию, лактоацидоз и снижение толерантности к физической нагрузке [7, 104]. Гипотезу о вовлечении мРТР в энергетический метаболизм клетки подтверждают результаты исследования на мышцах, дефицитных по CyD. У этих животных увеличена активность двух ключевых матричных дегидрогеназ цикла Кребса — пируватдегидрогеназы и α -кетоглутаратдегидрогеназы [28] — и нарушен метаболизм аминокислот [86]. Эти данные свидетельствуют о вкладе компонентов мРТР в энергетический метаболизм.

Помимо производства энергии митохондрии являются важным звеном внутриклеточного Ca^{2+} сигналинга и аккумуляции этих ионов. Известно, что вход Ca^{2+} в митохондрии осуществляется через митохондриальный Ca^{2+} унипортер (mitochondrial calcium uniporter MCU) [10, 23], а выход контролируется митохондриальным Na^+/Ca^{2+} -обменником (NCLX) [105] и митохондриальным H^+/Ca^{2+} -обменником [59, 120]. Увеличение содержания Ca^{2+} в митохондриальном матриксе в пределах физиологических значений приводит к повышению активности пируватдегидрогеназы [24], изоцитратдегидрогеназы [25], α -кетоглутаратдегидрогеназы [83] и F_1F_0 АТФ-синтазы [8, 49, 50].

Предполагается, что при избытке Ca^{2+} в митохондриальном матриксе происходит краткосрочное открытие мРТР, направленное на регуляцию содержания этого иона [11]. Эта гипотеза подтверждается данными о том, что в матриксе митохондрий миокарда мышей, дефицитных по CyD, так же как и при действии ингибитора мРТР циклоспорина А, наблюдается повышенное накопление Ca^{2+} [28]. Более того, выявлено, что кратковременные асинхронные открытия мРТР приводят к временному снижению трансмембранного потенциала ограниченной популяции митохондрий, в то время как большинство этих органелл в клетке остается поляризованным и функционально состоятельным [68, 78]. При ишемии-реперфузии транспорт и накопление ионов Ca^{2+} митохондриями позволяет в значительной степени компенсировать кальциевую перегрузку саркоплазмы и снижает ишемическое-реперфузионное повреждение [36, 112]. Так, показано, что ингибирование захвата Ca^{2+} митохондриями путем блокирования Ca^{2+} -переносчика рутением красным во время ишемии приводит к усилению реперфузионного повреж-

дения кардиомиоцитов [36]. Однако уровень митохондриального $[Ca^{2+}]_i$ имеет максимум, выше которого его избыток способствует усугублению повреждающего действия ишемии и последующей реперфузии. Этот максимум митохондриального $[Ca^{2+}]_i$ обусловлен массивным открытием mPTP при определенном значении концентрации Ca^{2+} в митохондриях [44, 88]. Перегрузка ионами Ca^{2+} митохондриального матрикса провоцирует возникновение высокой проводимости через mPTP, дисфункцию митохондрий, возникновение апоптоза и некроптоза, гибель клетки.

В настоящее время принято считать, что митохондрии являются одним из основных продуцентов активных форм кислорода в клетке, и мнение, что mPTP является важным звеном клеточной редокс-сигналикации, можно считать достаточно устоявшимся [129]. Так, исследования последних лет с применением новых высокоселективных флуоресцентных детекторов супероксида (mt-cr-YFP) показали способность интактных митохондрий к спонтанному выбросу этого радикала [75, 123]. В 2008 г. W. Wang и соавт. [123] показали, что ингибирование mPTP циклоспорином А приводит к значительному снижению частоты спонтанного выброса супероксида из митохондрий миокарда. Сходный эффект наблюдали в митохондриях мышей, «нокаутных» по CyD [123]. Физиологическое значение выброса супероксида митохондриями не установлено, однако предполагают, что они могут быть регуляторами метаболической активности кардиомиоцита и его митохондриальных функций, поскольку обнаружена обратная взаимосвязь между амплитудой выброса супероксида и величиной трансмембранного потенциала митохондрий [29, 75]. Кроме того, в работе W. Wang и соавт. обнаружено возрастание частоты выбросов супероксида митохондриями изолированных кардиомиоцитов крысы при их реоксигенации (но не при аноксии) [123].

УЧАСТИЕ mPTP В ФОРМИРОВАНИИ ИШЕМИЧЕСКОГО И РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЦА

В конце 80-х годов группа исследователей под руководством профессора M. Crompton [1, 19, 20] провела ряд экспериментов, которые впервые позволили выдвинуть mPTP на роль потенциального медиатора ИР-повреждений. В этих исследованиях было продемонстрировано, что повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , неорганического фосфата или снижение содержания АДФ, а также усиление продукции активных форм кислорода (АФК) могут способствовать открытию mPTP [1, 19, 20]. К тому времени было известно, что эти факторы являются ключевыми для формирования ИР-повреждения. Сопоставив эти факты, исследователи пришли к выводу, что открытие mPTP является важным звеном в цепочке событий при ишемическом-реперфузионном повреждении клеток.

Доказательства этому предположению были получены этими же исследователями в 1991 г., когда впервые были проведены эксперименты с ингибированием открытия mPTP с помощью циклоспорина А при симулированной гипоксии-реоксигенации кардиомиоцитов крысы. Было обнаружено, что в присутствии циклоспорина А значительно уменьшается гибель кардиомиоцитов [94]. Немногим позже E. J. Griffiths и A. P. Halestrap сообщили, что предварительная перфузия изолированного миокарда крысы циклоспорином А улучшает восстановление сократимости миокарда при постишемической реперфузии и предупреждает при этом снижение содержания АТФ в ткани миокарда [40]. Подтверждение важной роли mPTP в формировании реперфузионного повреждения были получены при исследовании на мышах, дефицитных по гену, кодирующему облигатный компонент поры — CyD. Обнаружено, что у этих животных размер инфаркта меньше, чем у обычных мышей [5, 91].

В начале 90-х годов еще не было известно, что открытие mPTP происходит лишь в начале реперфузии, поэтому в ранних исследованиях 90-х годов цикло-

спорин А применяли до моделирования ишемии [40, 94]. В настоящее время считают, что mPTP остаются закрытыми во время ишемии миокарда и открываются только в первые минуты реперфузии. Впервые обоснование этому предположению было получено Е. J. Griffiths и А. Р. Halestrap [38] с использованием метода включения в митохондрии меченной тритием дезоксиглюкозы (H^3 -DOG-2-deoxy [3H]glucose). Известно, что H^3 -DOG в физиологическом состоянии накапливается в цитоплазме кардиомиоцитов и не проникает в митохондрии, однако дезоксиглюкоза способна свободно проходить через открытые mPTP [38]. Е. J. Griffiths и А. Р. Halestrap моделировали тотальную ишемию изолированного миокарда крысы, предварительно «нагрузив» клетки миокарда H^3 -DOG. Они обнаружили, что в митохондриях сердца при ишемии накопления H^3 -DOG не происходит. Однако, если митохондрии были выделены из миокарда, подвергнутого ишемии и последующей реперфузии, то содержание H^3 -DOG в них оказалось значительно большим. Эти факты позволили сделать вывод о том, что mPTP остаются закрытыми во время ишемии миокарда и открываются только при реперфузии. Окончательное доказательство открытия mPTP при наступлении реперфузии было дано в 2003 г. D. J. Hausenloy и соавт. [52]. Эти исследователи показали снижение размера инфаркта на модели изолированного сердца при воздействии на него ингибитором mPTP циклоспорином А в период реперфузии [52]. В дальнейшем ряд исследований подтвердили тот факт, что открытие mPTP происходит только с наступлением реперфузии [26, 80, 90].

Открытие mPTP при ишемии, вероятно, препятствует высокий уровень внутриклеточного H^+ , наблюдаемого при этом патологическом состоянии клетки. Известно, что нехватка кислорода при ишемии обуславливает ингибирование аэробного дыхания клетки, переключение энергетического метаболизма на анаэробный, что приводит к накоплению лактата и протонов [95]. В работе Р. Bernardi с соавт. было обнаружено, что повышение концентрации H^+ способствует ингибированию открытия mPTP, несмотря на присутствие таких факторов, как Ca^{2+} , неорганический фосфат или АФК [12]. В первые минуты реперфузии происходит быстрое удаление лактата, восстанавливается физиологическое значение рН, что способствует открытию mPTP [12, 112]. Важно отметить, что ингибирование открытия mPTP лишь в первые минуты реперфузии способствует эффективному уменьшению реперфузионного повреждения миокарда [38, 47, 52].

В 2007 г. L. Gomez и соавт. показали, что аналог циклоспорина А — препарат Debio-0125 — предупреждает реперфузионное повреждение миокарда *in vivo* у мышей [35]. Важно отметить, что в этой работе было обнаружено не только уменьшение размера инфаркта через 24 ч после моделирования острой коронаро-окклюзии-реперфузии, но и улучшение сократительной функции миокарда под действием этого препарата и снижение летальности животных за последующий 30-дневный период [35].

Некоторые исследования не подтвердили инфаркт-лимитирующий эффект циклоспорина А [55, 65]. Причина неэффективности циклоспорина А в указанных работах остается неясной. Тем не менее существует мнение о том, что клеточная гибель при ишемии-реперфузии может происходить и без участия mPTP. При этом важным фактором является продолжительность ишемии. Так, М. Ruiz-Meana и соавт. [113] обнаружили, что у мышей, «нокаутных» по гену, кодирующему *CypD*, гибель клеток при моделировании 25-минутной ишемии изолированных кардиомиоцитов меньше, чем у мышей дикого типа. Соответственно этому у мышей, «нокаутных» по гену, кодирующему белок *CypD*, в период реоксигенации кардиомиоцитов наблюдали снижение выхода маркера некроза клеток сердца лактатдегидрогеназы, более быстрое и полное восстановление сниженного при ишемии трансмембранного потенциала митохондрий и ингибирование открытия mPTP. В то же время при кратковременной 15-минутной ишемии «нокаут» по *CypD* не отражался на этих показателях реперфузионного повреждения [113]. В этой же работе на модели изолированного перфузируемого сердца отмечено

увеличение размера инфаркта и снижение сократимости миокарда при реперфузии у мышей, «нокаутированных» по *CyD* в условиях моделирования 30-минутной ишемии. Однако если время ишемии было увеличено до 60 мин, нокаут по *CyD* способствовал к снижению размера инфаркта и улучшению сократимости при реперфузии. С этим фактом согласуется и обнаруженное снижение размера инфаркта при 60-минутной ишемии и реперфузии под действием ингибитора mPTP циклоспорина А, кардиопротекторный эффект которого не обнаруживался при 30-минутной ишемии с последующей реперфузией [113]. Эти данные в совокупности говорят о том, что вовлечение mPTP в процесс формирования ИР-повреждения миокарда зависит от продолжительности ишемии.

РОЛЬ mPTP В АПОПТОТИЧЕСКОЙ И НЕКРОТИЧЕСКОЙ ГИБЕЛИ КАРДИОМИОЦИТОВ

Важнейшим этапом реализации путей программируемой клеточной гибели, таких как некроз, апоптоз или некроптоз, является увеличение проницаемости митохондриальных мембран, обусловленное открытием mPTP [70, 72]. В конце 90-х годов была обнаружена взаимосвязь между открытием mPTP и активацией проапоптотических факторов [92]. С применением модели искусственной мембраны выявлено, что только комплекс проапоптотического белка Вах с аденин-нуклеотид-трансферазой образует mPTP, но ни один из этих компонентов по отдельности не формирует пору [79]. В сходном исследовании на искусственных липосомах со встроенным VDAC обнаружено, что проапоптотические белки Вах (Bcl-2-associated X-protein) и Bak (Bcl-2 homologous antagonist/killer) способствуют формированию mPTP, а антиапоптотический белок Bcl-xL (B-cell lymphoma-extra large) предупреждает образование поры [114]. В работе группы исследователей под руководством J. D. Molkentin показано, что проапоптотические белки Вах/Bak могут участвовать в регуляции некротической гибели кардиомиоцита через открытие mPTP и увеличение неспецифической проницаемости внешней митохондриальной мембраны [64]. В работе, опубликованной в 2015 г. [16], было показано снижение содержания антиапоптотического белка bcl-2 (B-cell lymphoma protein-2) в митохондриях миокарда кроликов, подвергнутого ишемии. Ингибирование этого белка его селективным блокатором HA14-1 приводит к увеличению чувствительности mPTP к открытию под действием ионов Ca^{2+} как в интактных митохондриях, так и в митохондриях, выделенных из сердца после ишемии [16]. В этой же работе наблюдали снижение степени повреждения миокарда и чувствительности mPTP к Ca^{2+} при моделировании ишемии-реперфузии изолированного сердца у мышей с гиперэкспрессией bcl-2 по сравнению с обычными мышами. Эти данные подтвердили участие антиапоптотического белка bcl-2 в регуляции чувствительности mPTP к открывающим их факторам.

Обнаружено, что структурный компонент mPTP *CyD* участвует в сигналинге некроптоза [2, 110]. Показано, что *CyD*-опосредованное открытие mPTP приводит к набуханию митохондрий, выходу из них кальция и коллапсу окислительного фосфорилирования [2]. В работе S. Y. Lim и соавт. [76] обнаружено, что у мышей, «нокаутированных» по гену *CyD* при острой коронароокклюзии-реперфузии *in vivo* размер некроза значительно меньше такового у обычных мышей, что свидетельствует о важной роли белка *CyD* в реализации некроза миокарда.

Известно, что фрагментация митохондрий играет существенную роль в формировании ИР-повреждения миокарда [101]. Фрагментация митохондрий при ишемии-реперфузии происходит вследствие активации факторов деления митохондрий Dlp1 (dynamin-like protein-1), Fis1 (fission-1 protein) и Mff (митохондриального фактора деления, mitochondrial fission factor) [14, 48, 101, 115] и/или снижения интенсивности процессов слияния этих органелл — уменьшение активности факторов слияния — митофузинов Mfn 1 и 2 [106]. Обнаружено, что селективное

направленное ингибирование во время реперфузии белка-регулятора деления митохондрий миокарда Drp1 при помощи наночастиц, содержащих блокатор фактора деления Drp1 (Mdivi1), на модели изолированного перфузируемого сердца предупреждает выход цитохрома с из митохондрий в цитозоль при ИР, что свидетельствует о предупреждении открытия mPTP [58]. Этот эффект Mdivi1 сопровождается ингибированием транслокации в митохондрии белков Drp1 и Bax и снижением ИР повреждения миокарда [58]. Эти данные позволяют рассматривать mPTP как конечный эффектор для действия фактора митохондриального деления Drp1. Митохондрии мышей, «нокаутированных» по гену фактора слияния митохондрий *Mfn2*, обнаруживают большую устойчивость mPTP к открытию, меньшее падение трансмембранного потенциала митохондрий в ответ на активацию окислительного стресса [106]. В этой же работе на модели гипоксии-реоксигенации и окислительного стресса изолированных кардиомиоцитов взрослых мышей, нокаутных по гену, кодирующему белок *Mfn2*, обнаружили снижение гибели клеток и уменьшение проявления апоптоза (содержание каспазы-9) [106]. Эти данные позволяют считать mPTP эффекторным звеном действия белков митохондриальной динамики.

Наиболее важным событием, следующим за открытием mPTP, является выход в цитоплазму цитохрома с и белка AIF (apoptosis-inducing factor) [70]. Цитохром с участвует в формировании апоптосомы, обеспечивающей активацию прокаспазы-9, которая в свою очередь опосредует превращение прокаспазы-3 в каспазу-3. При этом путь гибели клетки, следующий за открытием mPTP, напрямую связан с исходным энергетическим статусом клетки, поскольку процесс образования апоптосомы помимо проапоптотических факторов требует наличия достаточного количества АТФ и dАТФ [70]. Белок AIF участвует в образовании апоптосомы, конденсации хроматина и фрагментации ДНК [70]. Считают, что факт открытия mPTP и падение трансмембранного потенциала митохондрий является «точкой невозврата», при этом процессы апоптоза или некроптоза становятся необратимыми [44, 47]. Открытие mPTP способствует выходу Ca^{2+} через mPTP в саркоплазму уже перегруженных Ca^{2+} кардиомиоцитов, что усиливает сократительную дисфункцию [111]. Образование mPTP ведет к разобщению окислительного фосфорилирования и усугублению энергетического дефицита клетки [44].

РЕГУЛЯЦИЯ ОТКРЫТИЯ mPTP

Первые исследования mPTP показали, что эта структура чувствительна к повышению содержания Ca^{2+} в окружающей митохондрии среде [1]. Однако вскоре М. Crompton и соавт. [20, 21] обнаружили, что окислительный стресс способствует потенцированию открытия mPTP в присутствии Ca^{2+} . Более поздние работы подтвердили ведущую роль окислительного стресса в открытии mPTP [129, 130]. Считают, что наблюдаемое при реперфузии повышение образования АФК митохондриями вызывает открытие mPTP в ограниченной популяции митохондрий, выброс из них супероксида [123], что приводит к еще большему распространению окислительного стресса [130].

Вместе с тем изменение чувствительности mPTP к открывающим факторам может происходить в физиологических и патологических условиях под действием различных регуляторных механизмов.

В результате многочисленных исследований механизмов кардиопротекции при ишемическом и фармакологическом пре- и посткондиционировании в настоящий момент возможно выделить два основных пути внутриклеточной реализации кардиопротекторных воздействий: RISK-сигнальный механизм и SAFE-сигнальный каскад. RISK включает фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K, phosphatidylinositol-3-kinase), Akt-киназу (протеинкиназу B), киназу, регулируемую внеклеточным сигналом (ERK1/2, extracellular signal-regulated kinase), эндоте-

лиальную синтазу оксида азота (eNOS), NO, протеинкиназы G (PKG) и C (PKC) [77, 100, 126]. Эти киназы фосфорилируют киназу гликогенсинтазы-3 β (GSK-3 β , glycogen synthase kinase 3 β) [61, 96, 100, 122, 126]. Киназа GSK-3 β находится в клетке в активном состоянии, а ее фосфорилирование по Ser⁹ приводит к инактивации и повышению устойчивости кардиомиоцитов к действию ишемии-реперфузии [61]. Кроме того, фосфорилирование (инактивация) GSK-3 β способствует открытию K_{ATФ}-каналов митохондрий [31, 41, 60]. Предполагают, что открытие митоK_{ATФ}-каналов приводит к повышению проницаемости внутренней мембраны для K⁺, разобщению окислительного фосфорилирования, кратковременному повышению выработки АФК митохондриями, с последующей за этим активацией PKC и фосфорилированием GSK-3 β [60].

О регуляторной роли GSK-3 β в открытии mPTP свидетельствуют результаты исследования L. Gomez и соавт. [34]. Этими авторами было обнаружено, что ингибитор GSK-3 β препарат SB216763 способствует увеличению устойчивости mPTP к открытию при действии Ca²⁺ и снижению размера инфаркта, формирующегося при коронароокклюзии-реперфузии *in vivo* у мышей [34]. Кроме того, в этой работе провели исследования с трансгенными мышами линии GSK3beta-S9A, у которых фермент GSK3 β в миокарде конститутивно находится в активной форме [34]. Было обнаружено, что у этой линии животных ни ингибитор GSK-3 β SB216763, ни ишемическое посткондиционирование миокарда не вызывают увеличения устойчивости mPTP к открытию и снижения размера инфаркта, как это наблюдается у обычных мышей [34]. Эти данные подтверждают предположение о регуляторной роли GSK3 β в отношении открытия mPTP при ишемии-реперфузии и кондиционировании.

Фосфорилирование GSK-3 β приводит к ингибированию открытия mPTP предположительно путем транслокации фосфорилированной формы GSK-3 β в митохондрии [122] и ее связывания с регуляторными и структурными белками mPTP: ANT, VDAC и CyD [60, 61, 96]. Кроме того, K. Ohori и соавт. в 2008 г. сообщили о том, что «нокаут» GSK-3 β специфическими ингибиторными siRNA приводит к уменьшению проявления апоптоза (оценивали по конденсации ядерного хроматина окраской флуоресцентным красителем Hoechst 33342) и снижению содержания проапоптотического белка Bax в митохондриальной фракции клетки на модели окислительного стресса клеток линии H9c2 [99]. Эти данные свидетельствуют о том, что фосфорилированная GSK-3 β предупреждает транслокацию в митохондрии проапоптотического белка Bax и замедляет возникновение апоптоза, вызванного окислительным стрессом.

Однако в работе S. J. Clarke и соавт. [18] обнаружено, что, несмотря на транслокацию протеинкиназы C, Akt-киназы, GSK3 β в митохондрии и увеличение содержания фосфорилированных форм этих белков при ишемии-реперфузии, не обнаружено корреляционных связей этих показателей с ингибированием mPTP и кардиопротекцией при ишемическом прекодиционировании. Авторы этой работы предполагают, что ингибирование mPTP в случае ишемического прекодиционирования скорее реализуется через снижение окислительного стресса, поскольку выявлена прямая корреляционная связь между открытием mPTP и карбонилированием клеточных белков, которое является косвенным показателем свободнорадикального окисления [18].

Известно, что рецепторное звено RISK-сигнального каскада представлено GPCR (G protein-coupled receptor, G-белок-сопряженные рецепторы). Об их участии в регуляции mPTP свидетельствует ряд публикаций. Так, в работе S. S. Park и соавт. [108] обнаружено, что посткондиционирование, смоделированное введением агониста GPCR брадикинина, способствовало снижению размера инфаркта на модели изолированного сердца крысы и сохранению мембранного потенциала митохондрий. Брадикинин увеличивал фосфорилирование Akt и GSK-3 β при реперфузии. При этом селективный ингибитор GSK-3 β (SB216763), примененный в период реперфузии, также способствовал к снижению размера инфаркта и мень-

шему падению трансмембранного потенциала [108]. Влияние брадикинина на фосфорилирование GSK-3 β предупреждалось ингибиторами PI3-киназы вортманнином и LY294002, ингибитором MEK-киназы PD98059, но не ингибитором киназы mTOR/p70s6K рапамицином [108]. Эти данные свидетельствуют о том, что протекторный эффект брадикинина в отношении реперфузионного повреждения реализуется через PI3K/Akt-механизм, фосфорилирование GSK-3 β и ингибирование открытия mPTP. Сходные данные были получены этими же авторами при исследовании кардиопротекторного действия агониста другого типа GPCR — аденозина [107]. Показана важная роль сигнального каскада PI3K/Akt-GSK-3 β -mPTP при активации дофаминовых D2-рецепторов [74].

Предполагают, что активация RISK-сигнального каскада является важным опосредующим механизмом при реализации кардиопротекторного действия морфина, конечным эффектором которого также считают mPTP [97]. Эти данные были подтверждены J. Xi и соавт., которые показали, что кардиопротекторное действие морфина на модели изолированных кардиомиоцитов опосредовано регуляторным каскадом, включающим активацию NO/cGMP/PKG сигнального пути, фосфорилирование (инактивацию) GSK-3 β и предупреждение открытия mPTP [124].

В работе Y. Yang и соавт. обнаружено, что инфаркт-лимитирующее действие агониста GPCR апелина связано с активацией PI3-киназы, MEK-киназы и увеличением устойчивости mPTP к открытию, т. е. через активацию RISK-сигнального механизма [125]. Так, на клетках H9c2 показано участие регуляторного каскада PKG-PI3K-GSK-3 β в увеличении устойчивости mPTP к открытию в ответ на действие натрийуретического фактора предсердий [54], где PKG — протеинкиназа G.

Второй путь кардиопротекции, именуемый SAFE, включает фактор некроза опухолей- α (TNF- α), JAK-киназу, предположительно интерлейкин-6 [109] и передает сигнал на активатор транскрипции STAT-3 [73]. Реализация этого сигнального пути также приводит к ингибированию mPTP [109]. Участие SAFE-киназного каскада в регуляции чувствительности mPTP к открывающим ее факторам впервые показано в работе C. C. Smith и соавт. [116]. Эти исследователи на модели изолированного сердца крысы продемонстрировали, что кардиопротекция и влияние лептина на устойчивость mPTP не проявляются при ингибировании JAK-киназы или STAT3 [116]. Подтверждение этому предположению было приведено в работе M. Dorsch и соавт. [27] на модели изолированного перфузируемого сердца крысы. Было обнаружено, что ингибирование STAT3 с помощью препарата Stattic полностью предупреждает развитие кардиопротекторного эффекта морфина, так же как и его влияние на устойчивость mPTP к открытию [27].

В работе V. G. Zaha и соавт. был исследован механизм регулирования mPTP с участием AMPK (АМФ-активируемая протеинкиназа)-ассоциированного киназного каскада [127]. Обнаружено, что у мышей, нокаутированных по гену АМР-активируемой киназы, митохондрии миокарда в период реперфузии имеют меньшую устойчивость mPTP к открытию, чем у интактных животных, что сопровождается увеличением размера инфаркта при коронароокклюзии-реперфузии *in vivo* [127]. В кардиомиоцитах нокаутированных по АМПК мышей обнаружена активация JNK-киназы, ингибирование которой снижало чувствительность mPTP к Ca²⁺ и приводило к уменьшению размера инфаркта [127]. Эти данные свидетельствуют об участии АМПК и связанных с ней киназ в регуляции mPTP при реперфузии. Другой группой исследователей выявлено, что активатор АМПК А-769662 способствует снижению размера инфаркта как у крыс линии Вистар, так и у животных с диабетом (линия Goto-Kakizaki) [103]. Этот эффект сопровождался активацией АМПК, фосфорилированием GSK-3 β и ингибированием открытия mPTP [103]. Эти данные позволяют расширить поиск среди активаторов АМПК новых кардиопротекторных средств, увеличивающих устойчивость mPTP к реперфузии.

Значимую роль в неспецифических защитных реакциях кардиомиоцита в ответ на ишемию и следующую за ней реперфузию играет активация факторов транскрипции. Помимо упомянутого фактора STAT3 регуляция устойчивости мПТР к открытию может осуществляться гипоксия-индуцируемым фактором HIF1 [102]. Активная форма этого белка образуется при объединении его α - и β -субъединиц, но в условиях нормоксии фермент пролил-4-гидроксилаза (prolyl hydroxylase, PHD) расщепляет и инактивирует α -субъединицу фактора транскрипции HIF-1 [63]. В 2014 г. S. G. Ong и соавт. [102] обнаружили, что ингибирование PHD препаратом GSK360A приводит к возрастанию содержания в миокарде димера HIF1, киназы пируватдегидрогеназы (PDK1) и гексокиназы II, а также способствует снижению чувствительности мПТР к воздействию кальция и выработке митохондриями АФК [102]. Выявленные изменения не проявлялись при ингибировании экспрессии HIF1 или гексокиназы II специфическими siRNA. Эти данные свидетельствуют о регуляции состояния мПТР через активацию HIF1-фактора.

В 2016 г. М. Mileroва и соавт. установили, что мПТР митохондрий, выделенных из миокарда самок крыс, более устойчивы к открытию при воздействии Ca^{2+} , чем у самцов [87]. При этом содержание предполагаемых компонентов мПТР — АТФ-синтазы, CyD, а также ферментов дыхательной цепи в митохондриях не имело половой дифференциации. Авторы сделали вывод о том, что чувствительность мПТР к кальцию в данном случае изменяется под влиянием регуляторных факторов, предположительно — эстрогенов. Это предположение подтверждается результатами исследования М. Е. Kabir и соавт. [62], которые обнаружили, что кардиопротекторный эффект эстрогенов на модели ишемии-реперфузии изолированного миокарда мыши реализуется через активацию GPCR-связанного эстрогенового рецептора Gper1, транслокацию ПКС, последовательное фосфорилирование ERK1/2/GSK-3 β и ингибирование открытия мПТР [62].

На роль регуляторных компонентов мПТР в свое время выдвигались белок-транслокатор (TSPO, mitochondrial translocator protein), известный как периферический рецептор бензодиазепинов [89, 98] и белок, связывающий комплемент 1q (C1qbp) [17]. Белок TSPO связан с VDAC и ANT и, таким образом, возможно, реализуется его регуляторное действие в отношении мПТР [84]. Так, инкубация изолированных митохондрий мозга крыс с антисывороткой к TSPO предупреждает открытие мПТР и следующую за ней активацию апоптоза [4]. Однако делеция гена, кодирующего этот белок, не приводит к изменению проницаемости мПТР. В отношении C1qbp имеются основания предполагать, что этот белок является эндогенным ингибитором мПТР [85], поскольку нарушение экспрессии этого белка селективными siRNA приводит к увеличению чувствительности мПТР к открытию под влиянием АФК, а его гиперэкспрессия, вызванная внедрением специфического аденовируса, напротив, ингибирует открытие мПТР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя приведенные сведения, следует отметить, что исследования, посвященные мПТР, их строению и регуляции, в настоящий момент являются одним из динамично развивающихся направлений молекулярной биологии. Так, за последние 15 лет представления о строении этой поры несколько раз кардинально менялись [70, 72]. Изначальные предположения о структурных элементах мПТР — ANT, VDAC или P1c — были пересмотрены [42, 43, 67, 69, 117, 118], выдвинуто и немедленно поставлено под сомнение предположение о роли АТФ-синтазы как пораобразующей структурной единицы мПТР [3, 13, 45, 128]. Еще более динамично развивается представление о регуляции открытия поры как в физиологических условиях, так и при реперфузии миокарда, ее взаимосвязь с белками-ин-

дукторами апоптоза, некроптоза и митохондриальной динамики [2, 4, 16, 27, 34, 58, 62, 64, 74, 85, 87, 96, 97, 102, 107, 108, 114, 122, 124, 127].

Важно отметить, что ингибирование открытия mPTP лишь в первые минуты реперфузии способствует эффективному уменьшению реперфузионного повреждения миокарда [38, 47, 52], что определяет ограниченное «окно» эффективности для достижения кардиопротекции. Таким образом, терапевтическая стратегия при использовании ингибиторов mPTP должна предусматривать их применение непосредственно перед реперфузией или сразу после ее начала [51].

Статья подготовлена при поддержке гранта РФФИ 16-15-10001.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] *Al Nasser I., Crompton M.* The reversible Ca^{2+} -induced permeabilization of rat liver mitochondria. *Biochem. J.* 239: 19—29. 1986.
- [2] *Alam M. R., Baetz D., Ovize M.* Cyclophilin D and myocardial ischemia-reperfusion injury: a fresh perspective. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 78: 80—89. 2015.
- [3] *Alavian K. N., Beutner G., Lazrove E., Sacchetti S., Park H. A., Licznerski P., Li H., Nabili P., Hockensmith K., Graham M., Porter G. A., jr., Jonas E. A.* An uncoupling channel within the c-subunit ring of the F1FO ATP synthase is the mitochondrial permeability transition pore. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 111: 10 580—10 585. 2014.
- [4] *Azarashvili T., Grachev D., Krestinina O., Evtodienko Y., Yurkov I., Papadopoulos V.* The peripheral-type benzodiazepine receptor is involved in control of Ca^{2+} -induced permeability transition pore opening in rat brain mitochondria. *Cell Calcium.* 42: 27—39. 2007.
- [5] *Baines C. P., Kaiser R. A., Purcell N. H., Blair N. S., Osinska H., Hambleton M.* Loss of cyclophilin D reveals a critical role for mitochondrial permeability transition in cell death. *Nature.* 434:658—662. 2005.
- [6] *Baines C. P., Kaiser R. A., Sheiko T., Craigen W. J., Molkenin J. D.* Voltage-dependent anion channels are dispensable for mitochondrial-dependent cell death. *Nat. Cell. Biol.* 9: 550—555. 2007.
- [7] *Bakker H. D., Scholte H. R., Van den Bogert C., Ruitenbeek W., Jeneson J. A., Wanders R. J., Abeling N. G., Dorland B., Sengers R. C., Van Gennip A. H.* Deficiency of the adenine nucleotide translocator in muscle of a patient with myopathy and lactic acidosis: a new mitochondrial defect. *Pediatr. Res.* 33:412—417. 1993.
- [8] *Balaban R. S.* The role of Ca^{2+} signaling in the coordination of mitochondrial ATP production with cardiac work. *Biochim. Biophys. Acta.* 1787:1334—1341. 2009.
- [9] *Basso E., Fante L., Fowlkes J., Petronilli V., Forte M. A., Bernardi P.* Properties of the permeability transition pore in mitochondria devoid of Cyclophilin D. *J. Biol. Chem.* 280: 18 558—18 561. 2005.
- [10] *Baughman J. M., Perocchi F., Girgis H. S., Plovanich M., Belcher-Timme C. A., Sancak Y., Bao X. R., Strittmatter L., Goldberger O., Bogorad R. L.* Integrative genomics identifies MCU as an essential component of the mitochondrial calcium uniporter. *Nature.* 476:341—345. 2011.
- [11] *Bernardi P., von Stockum S.* The permeability transition pore as a Ca^{2+} release channel: new answers to an old question. *Cell Calcium.* 52:22—27. 2012.
- [12] *Bernardi P., Vassanelli S., Veronese P., Colonna R., Szabó I., Zoratti M.* Modulation of the mitochondrial permeability transition pore. Effect of protons and divalent cations. *J. Biol. Chem.* 267(5):2934—2939. 1992.
- [13] *Bonora M., Bononi A., De M. E., Giorgi C., Lebedzinska M., Marchi S.* Role of the c subunit of the FO ATP synthase in mitochondrial permeability transition. *Cell Cycle.* 12: 674—683. 2013.
- [14] *Brady N. R., Hamacher-Brady A., Gottlieb R. A.* Proapoptotic BCL-2 family members and mitochondrial dysfunction during ischemia/reperfusion injury, a study employing cardiac HL-1 cells and GFP biosensors. *Biochim. Biophys. Acta.* 1757: 667—678. 2006.
- [15] *Carraro M., Giorgio V., Sileikyte J., Sartori G., Forte M., Lippe G.* Channel formation by yeast F-ATP synthase and the role of dimerization in the mitochondrial permeability transition. *J. Biol. Chem.* 289:15 980—15 985. 2014.

[16] *Chen Q., Xu H., Xu A., Ross T., Bowler E., Hu Y., Lesnefsky E. J.* Inhibition of Bcl-2 sensitizes mitochondrial permeability transition pore (MPTP) opening in ischemia-damaged mitochondria. *PLoS One.* 10(3):e0118834. 2015.

[17] *Chowdhury A. R., Ghosh I., Datta K.* Excessive reactive oxygen species induces apoptosis in fibroblasts: role of mitochondrially accumulated hyaluronic acid binding protein 1 (HABP1/p32/gC1qR). *Exp. Cell Res.* 314(3):651—667. 2008.

[18] *Clarke S. J., Khaliulin I., Das M., Parker J. E., Heesom K. J., Halestrap A. P.* Inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening by ischemic preconditioning is probably mediated by reduction of oxidative stress rather than mitochondrial protein phosphorylation. *Circ. Res.* 102(9):1082—1090. 2008.

[19] *Crompton M., Costi A.* Kinetic evidence for a heart mitochondrial pore activated by Ca^{2+} , inorganic phosphate and oxidative stress. A potential mechanism for mitochondrial dysfunction during cellular Ca^{2+} overload. *Eur. J. Biochem.* 178:489—501. 1988.

[20] *Crompton M., Costi A., Hayat L.* Evidence for the presence of a reversible Ca^{2+} -dependent pore activated by oxidative stress in heart mitochondria. *Biochem. J.* 245:915—958. 1987.

[21] *Crompton M., Ellinger H., Costi A.* Inhibition by cyclosporin A of a Ca^{2+} -dependent pore in heart mitochondria activated by inorganic phosphate and oxidative stress. *Biochem. J.* 255:357—360. 1988.

[22] *Crompton M., Virji S., Doyle V., Johnson N., Ward J. M.* The mitochondrial permeability transition pore. *Biochem. Soc. Symp.* 66:167—179. 1999.

[23] *De Stefani D., Raffaello A., Teardo E., Szabo I., Rizzuto R.* A forty-kilodalton protein of the inner membrane is the mitochondrial calcium uniporter. *Nature.* 476:336—340. 2011.

[24] *Denton R. M., Randle P., Martin B. R.* Stimulation by Ca^{2+} of pyruvate dehydrogenase phosphate phosphatase. *Biochem. J.* 128:163. 1972.

[25] *Denton R. M., Richards D. A., Chin J. G.* Calcium ions and the regulation of NAD^{+} -linked isocitrate dehydrogenase from the mitochondria of rat heart and other tissues. *Biochem. J.* 176:899. 1978.

[26] *Di Lisa F., Menabo R., Canton M., Barile M., Bernardi P.* Opening of the mitochondrial permeability transition pore causes depletion of mitochondrial and cytosolic NAD^{+} and is a causative event in the death of myocytes in postischemic reperfusion of the heart. *J. Biol. Chem.* 276:2571—2575. 2001.

[27] *Dorsch M., Behmenburg F., Raible M., Blase D., Grievink H., Hollmann M. W., Heinen A., Huhn R.* Morphine-induced preconditioning: involvement of protein kinase A and mitochondrial permeability transition pore. *PLoS One.* 11(3):e0151025. 2016.

[28] *Elrod J. W., Wong R., Mishra S., Vagnozzi R. J., Sakthivel B., Goonasekera S. A., Karch J., Gabel S., Farber J., Force T.* Cyclophilin D controls mitochondrial pore-dependent Ca^{2+} exchange, metabolic flexibility, and propensity for heart failure in mice. *J. Clin. Invest.* 120:3680—3687. 2010.

[29] *Fang H., Chen M., Ding Y., Shang W., Xu J., Zhang X., Zhang W., Li K., Xiao Y., Gao F.* Imaging superoxide flash and metabolism-coupled mitochondrial permeability transition in living animals. *Cell. Res.* 21:1295—1304. 2011.

[30] *Feng J., Lucchinetti E., Ahuja P., Pasch T., Perriard J. C., Zaugg M.* Isoflurane preconditioning prevents opening of the mitochondrial permeability transition pore through inhibition of glycogen synthase kinase 3beta. *Anesthesiology.* 103(5):987—995. 2005.

[31] *Garlid K. D., Dos Santos P., Xie Z. J., Costa A. D., Paucek P.* Mitochondrial potassium transport: the role of the mitochondrial ATP-sensitive K^{+} channel in cardiac function and cardioprotection. *Biochim. Biophys. Acta.* 1606:1—21. 2003.

[32] *Giorgio V., Bisetto E., Soriano M. E., Dabbeni-Sala F., Basso E., Petronilli V.* Cyclophilin D modulates mitochondrial F₀F₁—ATP synthase by interacting with the lateral stalk of the complex. *J. Biol. Chem.* 284:33 982—33 988. 2009.

[33] *Giorgio V., von Stockum S., Antoniel M., Fabbro A., Fogolari F., Forte M.* Dimers of mitochondrial ATP synthase form the permeability transition pore. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 110:5887—5892. 2013.

[34] *Gomez L., Paillard M., Thibault H., Derumeaux G., Ovize M.* Inhibition of GSK3beta by preconditioning is required to prevent opening of the mitochondrial permeability transition pore during reperfusion. *Circulation.* 117(21):2761—2768. 2008.

[35] *Gomez L., Thibault H., Gharib A., Dumont J. M., Vuagniaux G., Scalfaro P.* Inhibition of mitochondrial permeability transition improves functional recovery and reduces mortality

- following acute myocardial infarction in mice. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 293:H1654—H1661. 2007.
- [36] Gomez L., Thiebaut P. A., Paillard M., Ducreux S., Abrial M., Crola Da Silva C., Durand A., Alam M. R., Van Coppenolle F., Sheu S. S., Ovize M. The SR/ER-mitochondria calcium crosstalk is regulated by GSK3 β during reperfusion injury. *Cell. Death. Differ.* 22(11): 1890. 2015.
- [37] Graham B. H., Waymire K. G., Cottrell B., Trounce I. A., MacGregor G. R., Wallace D. C. A mouse model for mitochondrial myopathy and cardiomyopathy resulting from a deficiency in the heart/muscle isoform of the adenine nucleotide translocator. *Nat. Genet.* 16:226—234. 1997.
- [38] Griffiths E. J., Halestrap A. P. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion. *Biochem. J.* 307(Pt 1): 93—98. 1995.
- [39] Griffiths E. J., Halestrap A. P. Further evidence that cyclosporin A protects mitochondria from calcium overload by inhibiting a matrix peptidyl—prolyl cis—trans isomerase. Implications for the immunosuppressive and toxic effects of cyclosporin. *Biochem. J.* 274(Pt 2):611—614. 1991.
- [40] Griffiths E. J., Halestrap A. P. Protection by cyclosporin A of ischemia/reperfusion-induced damage in isolated rat hearts. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 25:1461—1469. 1993.
- [41] Gross E. R., Hsu A. K., Gross G. J. GSK3 β inhibition and KATP channel opening mediate acute opioid-induced cardioprotection at reperfusion. *Basic Res. Cardiol.* 102(4): 341—349. 2007.
- [42] Gutierrez-Aguilar M., Douglas D. L., Gibson A. K., Domeier T. L., Molkenkin J. D., Baines C. P. Genetic manipulation of the cardiac mitochondrial phosphate carrier does not affect permeability transition. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 72:316—325. 2014.
- [43] Gutierrez-Aguilar M., Perez-Martinez X., Chavez E., Uribe-Carvajal S. In: *Saccharomyces cerevisiae*, the phosphate carrier is a component of the mitochondrial unselective channel. *Arch. Biochem. Biophys.* 494:184—191. 2010.
- [44] Halestrap A. P. A pore way to die: the role of mitochondria in reperfusion injury and cardioprotection. *Biochem. Soc. Trans.* 38: 841—860. 2010.
- [45] Halestrap A. P. The C Ring of the F1Fo ATP synthase forms the mitochondrial permeability transition pore: A critical appraisal. *Front. Oncol.* 4:234. 2014.
- [46] Halestrap A. P., Davidson A. M. Inhibition of Ca²⁺-induced large-amplitude swelling of liver and heart mitochondria by cyclosporin is probably caused by the inhibitor binding to mitochondrial-matrix peptidyl—prolyl cis—trans isomerase and preventing it interacting with the adenine nucleotide translocase. *Biochem. J.* 268:153—160. 1990.
- [47] Halestrap A. P., Richardson A. P. The mitochondrial permeability transition: a current perspective on its identity and role in ischaemia/reperfusion injury. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 78:129—141. 2015.
- [48] Hall A. R., Hausenloy D. J. The shape of things to come, mitochondrial fusion and fission in the adult heart. *Cardiovasc. Res.* 94: 391—392. 2012.
- [49] Hansford R. G., Zorov D. Role of mitochondrial calcium transport in the control of substrate oxidation. *Mol. Cell. Biochem.* 184:359—369. 1998.
- [50] Harris D. A. Regulation of the mitochondrial ATP synthase in rat heart. *Biochem. Soc. Trans.* 21:778. 1993.
- [51] Hausenloy D. J., Boston-Griffiths E. A., Yellon D. M. Cyclosporin A and cardioprotection: from investigative tool to therapeutic agent. *Br. J. Pharmacol.* 165(5):1235—1245. 2012.
- [52] Hausenloy D. J., Duchon M. R., Yellon D. M. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening at reperfusion protects against ischaemia—reperfusion injury. *Cardiovasc. Res.* 60:617—625. 2003.
- [53] Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ. Res.* 116(4): 674—699. 2015.
- [54] Hong L., Xi J., Zhang Y., Tian W., Xu J., Cui X., Xu Z. Atrial natriuretic peptide prevents the mitochondrial permeability transition pore opening by inactivating glycogen synthase kinase 3 β via PKG and PI3K in cardiac H9c2 cells. *Eur. J. Pharmacol.* 695(1—3):13—19. 2012.
- [55] Huhn R., Heinen A., Hollmann M. W., Schlack W., Preckel B., Weber N. C. Cyclosporine A administered during reperfusion fails to restore cardioprotection in prediabetic Zucker obese rats in vivo. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 20:706—712. 2010.
- [56] Hunter D. R., Haworth R. A. The Ca²⁺-induced membrane transition in mitochondria. III. Transitional Ca²⁺ release. *Arch. Biochem. Biophys.* 195:468—477. 1979.

- [57] Hunter D. R., Haworth R. A. The Ca²⁺-induced membrane transition in mitochondria. I. The protective mechanisms. *Arch. Biochem. Biophys.* 195:453—459. 1979.
- [58] Ishikita A., Matoba T., Ikeda G., Koga J., Mao Y., Nakano K., Takeuchi O., Sadoshima J., Egashira K. Nanoparticle-mediated delivery of mitochondrial division inhibitor 1 to the myocardium protects the heart from ischemia-reperfusion injury through inhibition of mitochondria outer membrane permeabilization: a new therapeutic modality for acute myocardial infarction. *J. Am. Heart. Assoc.* 5(7). pii: e003872. 2016.
- [59] Jiang D., Zhao L., Clapham D. E. Genome-wide RNAi screen identifies Letm1 as a mitochondrial Ca²⁺/H⁺ antiporter. *Science.* 326:144—147. 2009.
- [60] Juhaszova M., Zorov D. B., Kim S. H., Pepe S., Fu Q., Fishbein K. W., Ziman B. D., Wang S., Ytrehus K., Antos C. L., Olson E. N., Sollott S. J. Glycogen synthase kinase-3beta mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J. Clin. Invest.* 113:1535—1549. 2004.
- [61] Juhaszova M., Zorov D. B., Yaniv Y., Nuss H. B., Wang S., Sollott S. J. Role of glycogen synthase kinase-3beta in cardioprotection. *Circ. Res.* 104(11):1240—1252. 2009.
- [62] Kabir M. E., Singh H., Lu R., Olde B., Leeb-Lundberg L. M., Bopassa J. C. G Protein-coupled estrogen receptor 1 mediates acute estrogen-induced cardioprotection via MEK/ERK/GSK-3β Pathway after Ischemia/Reperfusion. *PLoS One.* 10(9):e0135988. 2015.
- [63] Kaelin W. G., jr., Ratcliffe P. J. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol. Cell.* 30: 393—402. 2008.
- [64] Karch J., Kwong J. Q., Burr A. R., Sargent M. A., Elrod J. W., Peixoto P. M., Martinez-Caballero S., Osinska H., Cheng E. H., Robbins J., Kinnally K. W., Molkentin J. D. Bax and Bak function as the outer membrane component of the mitochondrial permeability pore in regulating necrotic cell death in mice. *Elife.* 2:e00772. 2013.
- [65] Karlsson L. O., Zhou A. X., Larsson E., Astrom-Olsson K., Mansson C., Akyurek L. M. Cyclosporine does not reduce myocardial infarct size in a porcine ischemia-reperfusion model. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 15:182—189. 2010.
- [66] Ko Y. H., Delannoy M., Hüllihen J., Chiu W., Pedersen P. L. Mitochondrial ATP synthasome. Cristae-enriched membranes and a multiwell detergent screening assay yield dispersed single complexes containing the ATP synthase and carriers for Pi and ADP/ATP. *J. Biol. Chem.* 278:12 305—12 309. 2003.
- [67] Kokoszka J. E., Waymire K. G., Levy S. E., Sligh J. E., Cai J., Jones D. P. The ADP/ATP translocator is not essential for the mitochondrial permeability transition pore. *Nature.* 427:461—465. 2004.
- [68] Korge P., Yang L., Yang J. H., Wang Y., Qu Z., Weiss J. N. Protective role of transient pore openings in calcium handling by cardiac mitochondria. *J. Biol. Chem.* 286:34 851—34 857. 2011.
- [69] Krauskopf A., Eriksson O., Craigen W. J., Forte M. A., Bernardi P. Properties of the permeability transition in VDAC1(-) mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta.* 1757(5—6): 590—595. 2006.
- [70] Kroemer G., Galluzzi L., Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiol. Rev.* 87(1): 99—163. 2007.
- [71] Kwong J. Q., Davis J., Baines C. P., Sargent M. A., Karch J., Wang X. Genetic deletion of the mitochondrial phosphate carrier desensitizes the mitochondrial permeability transition pore and causes cardiomyopathy. *Cell. Death Differ.* 21(8):1209—1217. 2014.
- [72] Kwong J. Q., Molkentin J. D. Physiological and pathological roles of the mitochondrial permeability transition pore in the heart. *Cell. Metab.* 21(2):206—214. 2015.
- [73] Lecour S. Activation of the protective survivor activating factor enhancement (SAFE) pathway against reperfusion injury: does it go beyond the RISK pathway? *J. Mol. Cell. Cardiol.* 47: 32—40. 2009.
- [74] Li H., Wei C., Gao J., Bai S., Li H., Zhao Y., Li H., Han L., Tian Y., Yang G., Wang R., Wu L., Xu C. Mediation of dopamine D2 receptors activation in post-conditioning-attenuated cardiomyocyte apoptosis. *Exp Cell Res.* 323(1):118—130. 2014.
- [75] Li K., Zhang W., Fang H., Xie W., Liu J., Zheng M., Wang X., Wang W., Tan W., Cheng H. Superoxide flashes reveal novel properties of mitochondrial reactive oxygen species excitability in cardiomyocytes. *Biophys. J.* 102:1011—1021. 2012.
- [76] Lim S. Y., Davidson S. M., Mocanu M. M., Yellon D. M., Smith C. C. The cardioprotective effect of necrostatin requires the cyclophilin-D component of the mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 21: 467—469. 2007.

- [77] Liu C. W., Yang F., Cheng S. Z., Liu Y., Wan L. H., Cong H. L. Rosuvastatin postconditioning protects isolated hearts against ischemia-reperfusion injury: The role of radical oxygen species, PI3K-Akt-GSK-3 β pathway, and mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovasc. Ther.* 35(1):3—9. 2017.
- [78] Lu X., Kwong J. Q., Molkentin J. D., Bers D. M. Individual cardiac mitochondria undergo rare transient permeability transition pore openings. *Circ. Res.* 118(5):834—841. 2016.
- [79] Marzo I., Brenner C., Zamzami N., Jurgensmeier J. M., Susin S. A., Vieira H. L. Bax and adenine nucleotide translocator cooperate in the mitochondrial control of apoptosis. *Science.* 281:2027—2031. 1998.
- [80] Matsumoto-Ida M., Akao M., Takeda T., Kato M., Kita T. Real-time 2-photon imaging of mitochondrial function in perfused rat hearts subjected to ischemia/reperfusion. *Circulation.* 114:1497—1503. 2006.
- [81] Mayr J. A., Merkel O., Kohlwein S. D., Gebhardt B. R., Bohles H., Fotschl U., Koch J., Jaksch M., Lochmuller H., Horvath R. Mitochondrial phosphate-carrier deficiency: a novel disorder of oxidative phosphorylation. *Am. J. Hum. Genet.* 80:478—484. 2007.
- [82] Mayr J. A., Zimmermann F. A., Horvath R., Schneider H. C., Schoser B., Holinski-Feder E., Czermin B., Freisinger P., Sperl W. Deficiency of the mitochondrial phosphate carrier presenting as myopathy and cardiomyopathy in a family with three affected children. *Neuromuscul. Disord.* 21:803—808. 2011.
- [83] McCormack J. G., Denton R. M. The effects of calcium ions and adenine nucleotides on the activity of pig heart 2-oxoglutarate dehydrogenase complex. *Biochem. J.* 180:533. 1979.
- [84] McEnery M. W., Snowman A. M., Trifiletti R. R., Snyder S. H. Isolation of the mitochondrial benzodiazepine receptor: association with the voltage-dependent anion channel and the adenine nucleotide carrier. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 89(8):3170—3174. 1992.
- [85] McGee A. M., Baines C. P., Complement 1q-binding protein inhibits the mitochondrial permeability transition pore and protects against oxidative stress-induced death *Biochem. J.* 433(1): 119—125. 2011.
- [86] Menazza S., Wong R., Nguyen T., Wang G., Gucek M., Murphy E. CypD(?) hearts have altered levels of proteins involved in Krebs cycle, branch chain amino acid degradation and pyruvate metabolism. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 56:81—90. 2013.
- [87] Milerova M., Drahota Z., Chytilova A., Tauchmannova K., Houstek J., Ostadal B. Sex difference in the sensitivity of cardiac mitochondrial permeability transition pore to calcium load. *Mol. Cell. Biochem.* 412(1—2):147—154. 2016.
- [88] Morciano G., Giorgi C., Bonora M., Punzetti S., Pavesini R., Wieckowski M. R., Campo G., Pinton P. J. Molecular identity of the mitochondrial permeability transition pore and its role in ischemia-reperfusion injury. *Mol. Cell. Cardiol.* 78: 142—153. 2015.
- [89] Morin D., Musman J., Pons S., Berdeaux A., Ghaleb B. Mitochondrial translocator protein (TSPO): From physiology to cardioprotection. *Biochem. Pharmacol.* 105:1—13. 2016.
- [90] Murata M., Akao M., O'Rourke B., Marban E. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels attenuate matrix Ca⁽²⁺⁾ overload during simulated ischemia and reperfusion: possible mechanism of cardioprotection. *Circ. Res.* 89:891—898. 2001.
- [91] Nakagawa T., Shimizu S., Watanabe T., Yamaguchi O., Otsu K., Yamagata H. Cyclophilin D-dependent mitochondrial permeability transition regulates some necrotic but not apoptotic cell death. *Nature.* 434:652—658. 2005.
- [92] Narita M., Shimizu S., Ito T., Chittenden T., Lutz R. J., Matsuda H. Bax interacts with the permeability transition pore to induce permeability transition and cytochrome c release in isolated mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95:14 681—14 686. 1998.
- [93] Narula N., Zaragoza M. V., Sengupta P. P., Li P., Haider N., Verjans J., Waymire K., Vannan M., Wallace D. C. Adenine nucleotide translocase 1 deficiency results in dilated cardiomyopathy with defects in myocardial mechanics, histopathological alterations, and activation of apoptosis. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 4:1—10. 2011.
- [94] Nazareth W., Yafei N., Crompton M. Inhibition of anoxia-induced injury in heart myocytes by cyclosporin A. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 23:1351—1354. 1991.
- [95] Neely J. R., Feuvray D. Metabolic products and myocardial ischemia. *Am. J. Pathol.* 102: 282—291. 1981.
- [96] Nishihara M., Miura T., Miki T., Tanno M., Yano T., Naitoh K., Otori K., Hotta H., Terashima Y., Shimamoto K. Modulation of the mitochondrial permeability transition pore complex in GSK-3beta-mediated myocardial protection. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 43(5):564—570. 2007.

[97] *Obame F. N., Plin-Mercier C., Assaly R., Zini R., Dubois-Randé J. L., Berdeaux A., Morin D.* Cardioprotective effect of morphine and a blocker of glycogen synthase kinase 3beta, SB216763 [3-(2,4-dichlorophenyl)-4(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione], via inhibition of the mitochondrial permeability transition pore. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 326(1):252—258. 2008.

[98] *Obame F. N., Zini R., Souktani R., Berdeaux A., Morin D.* Peripheral benzodiazepine receptor-induced myocardial protection is mediated by inhibition of mitochondrial membrane permeabilization. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 323: 336—345. 2007.

[99] *Ohori K., Miura T., Tanno M., Miki T., Sato T., Ishikawa S., Horio Y., Shimamoto K.* Ser9 phosphorylation of mitochondrial GSK-3beta is a primary mechanism of cardiomyocyte protection by erythropoietin against oxidant-induced apoptosis. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 295:H2079—H2086. 2008.

[100] *Ong S. B., Hall A. R., Dongworth R. K., Kalkhoran S., Pyakurel A., Scorrano L., Hausenloy D. J.* Akt protects the heart against ischaemia-reperfusion injury by modulating mitochondrial morphology. *Thromb. Haemost.* 113(3): 513—521. 2015.

[101] *Ong S. B., Subrayan S., Lim S. Y., Yellon D. M., Davidson S. M., Hausenloy D. J.* Inhibiting mitochondrial fission protects the heart against ischemia/reperfusion injury. *Circulation.* 121: 2012—2022. 2010.

[102] *Ong S. G., Lee W. H., Theodorou L., Kodo K., Lim S. Y., Shukla D. H., Briston T., Kiria-kidis S., Ashcroft M., Davidson S. M., Maxwell P. H., Yellon D. M., Hausenloy D. J.* HIF-1 reduces ischaemia-reperfusion injury in the heart by targeting the mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovasc. Res.* 104(1):24—36. 2014.

[103] *Paiva M. A., Rutter-Locher Z., Gonçalves L. M., Providência L. A., Davidson S. M., Yellon D. M., Mocanu M. M.* Enhancing AMPK activation during ischemia protects the diabetic heart against reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 300(6):H2123—2134. 2011.

[104] *Palmieri L., Alberio S., Pisano I., Lodi T., Meznaric-Petrusa M., Zidar J., Santoro A., Scarcia P., Fontanesi F., Lamantea E.* Complete loss-of-function of the heart/muscle-specific adenine nucleotide translocator is associated with mitochondrial myopathy and cardiomyopathy. *Hum. Mol. Genet.* 14:3079—3088. 2005.

[105] *Palty R., Silverman W. F., Hershfinkel M., Caporale T., Sensi S. L., Parnis J., Nolte C., Fishman D., Shoshan-Barmatz V., Herrmann S.* NCLX is an essential component of mitochondrial Na⁺/Ca²⁺ exchange. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 107:436—441. 2010.

[106] *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.* Mitofusin-2 maintains mitochondrial structure and contributes to stress-induced permeability transition in cardiac myocytes. *Mol. Cell. Biol.* 31: 1309—1328. 2011.

[107] *Park S. S., Zhao H., Jang Y., Mueller R. A., Xu Z.* N6-(3-iodobenzyl)-adenosine-5'-N-methylcarboxamide confers cardioprotection at reperfusion by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening via glycogen synthase kinase 3 beta. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 318(1):124—131. 2006.

[108] *Park S. S., Zhao H., Mueller R. A., Xu Z.* Bradykinin prevents reperfusion injury by targeting mitochondrial permeability transition pore through glycogen synthase kinase 3beta. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 40(5):708—716. 2006.

[109] *Penna C., Perrelli M. G., Pagliaro P.* Mitochondrial pathways, permeability transition pore, and redox signaling in cardioprotection: therapeutic implications. *Antioxid. Redox Signal.* 18(5): 556—599. 2013.

[110] *Rasola A., Bernardi P.* Mitochondrial permeability transition in Ca²⁺-dependent apoptosis and necrosis. *Cell. Calcium.* 50: 222—233. 2011.

[111] *Ruiz-Meana M., Abellán A., Miró-Casas E., Garcia-Dorado D.* Opening of mitochondrial permeability transition pore induces hypercontracture in Ca²⁺ overloaded cardiac myocytes. *Basic Res. Cardiol.* 102(6): 542—552. 2007.

[112] *Ruiz-Meana M., Garcia-Dorado D., Miro-Casas E., Abellan A., Soler-Soler J.* Mitochondrial Ca²⁺ uptake during simulated ischemia does not affect permeability transition pore opening upon simulated reperfusion. *Cardiovasc. Res.* 71: 715—724. 2006.

[113] *Ruiz-Meana M., Inserte J., Fernandez-Sanz C., Hernando V., Miro-Casas E., Barba I., Garcia-Dorado D.* The role of mitochondrial permeability transition in reperfusion-induced cardiomyocyte death depends on the duration of ischemia. *Basic Res. Cardiol.* 106(6):1259—1268. 2011.

- [114] Shimizu S., Narita M., Tsujimoto Y. Bcl-2 family proteins regulate the release of apoptogenic cytochrome c by the mitochondrial channel VDAC. *Nature*. 399:483—487. 1999.
- [115] Smirnova E., Griparic L., Shurland D. L., van der Bliek A. M. Dynamin-related protein Drp1 is required for mitochondrial division in mammalian cells. *Mol. Biol. Cell*. 12: 2245—2256. 2001.
- [116] Smith C. C., Dixon R. A., Wynne A. M., Theodorou L., Ong S. G., Subrayan S., Davidson S. M., Hausenloy D. J., Yellon D. M. Leptin-induced cardioprotection involves JAK/STAT signaling that may be linked to the mitochondrial permeability transition pore. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 299(4):H1265—H1270. 2010.
- [117] Szabo I., De Pinto V., Zoratti M. The mitochondrial permeability transition pore may comprise VDAC molecules. II. The electrophysiological properties of VDAC are compatible with those of the mitochondrial megachannel. *FEBS Lett.* 330:206—210. 1993.
- [118] Szabo I., Zoratti M. The mitochondrial permeability transition pore may comprise VDAC molecules. I. Binary structure and voltage dependence of the pore. *FEBS Lett.* 330:201—205. 1993.
- [119] Tatuch Y., Robinson B. H. The mitochondrial DNA mutation at 8993 associated with NARP slows the rate of ATP synthesis in isolated lymphoblast mitochondria. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 192:124—128. 1993.
- [120] Tsai M. F., Jiang D., Zhao L., Clapham D., Miller C. Functional reconstitution of the mitochondrial $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$ antiporter Letm1. *J. Gen. Physiol.* 143:67—73. 2014.
- [121] Varanyuwatana P., Halestrap A. P. The roles of phosphate and the phosphate carrier in the mitochondrial permeability transition pore. *Mitochondrion*. 12:120—125. 2012.
- [122] Wang S., Zhang F., Zhao G., Cheng Y., Wu T., Wu B., Zhang Y. E. Mitochondrial PKC- ϵ deficiency promotes I/R-mediated myocardial injury via GSK3 β -dependent mitochondrial permeability transition pore opening. *J. Cell. Mol. Med.* 3:13121. 2017.
- [123] Wang W., Fang H., Groom L., Cheng A., Zhang W., Liu J., Wang X., Li K., Han P., Zheng M. Superoxide flashes in single mitochondria. *Cell*. 134:279—290. 2008.
- [124] Xi J., Tian W., Zhang L., Jin Y., Xu Z. Morphine prevents the mitochondrial permeability transition pore opening through NO/cGMP/PKG/Zn $^{2+}$ /GSK-3 β signal pathway in cardiomyocytes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 298(2):H601—H607. 2010.
- [125] Yang S., Li H., Tang L., Ge G., Ma J., Qiao Z., Liu H., Fang W. Apelin-13 protects the heart against ischemia-reperfusion injury through the RISK-GSK-3 β -mPTP pathway. *Arch. Med. Sci.* 11(5):1065—1073. 2015.
- [126] Yao H., Han X., Han X. The cardioprotection of the insulin-mediated PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 14(6): 433—442. 2014.
- [127] Zaha V. G., Qi D., Su K. N., Palmeri M., Lee H. Y., Hu X., Wu X., Shulman G. I., Rabinovitch P. S., Russell R. R., 3rd, Young L. H. AMPK is critical for mitochondrial function during reperfusion after myocardial ischemia. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 91:104—113. 2016.
- [128] Zhou W., Marinelli F., Nief C., Faraldo-Gómez J. D. Atomistic simulations indicate the c-subunit ring of the F1/Fo ATP synthase is not the mitochondrial permeability transition pore. *Elife*. 6. pii: e23781. 2017.
- [129] Zorov D. B., Filburn C. R., Klotz L. O., Zweier J. L., Sollott S. J. Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes. *J. Exp. Med.* 192:1001—1014. 2000.
- [130] Zorov D. B., Juhaszova M., Sollott S. J. Mitochondrial ROS-induced ROS release: an update and review. *Biochim. Biophys. Acta*. 1757:509—517. 2006.

Поступила 6 VII 2017