

ЦИТОЛОГИЯ

УДК 576.311.347

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ СЕТЬ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН

И.С. Виноградская*, Т.Г. Кузнецова*, Е.А. Супруненко

(кафедра эмбриологии, e-mail: irina_www@mail.ru)

Высокая морфофункциональная специализация мышечных волокон требует уникальной пространственной организации их митохондриальной сети. Морфология митохондрий в значительной степени определяется процессами слияния и деления этих органелл. В обзоре обобщены современные представления о механизмах митохондриальной динамики и структурных особенностях митохондриальной сети в поперечно-полосатых мышечных тканях. Обсуждается также роль митохондрий и их динамики в физиологии мышечных волокон.

Ключевые слова: митохондриальная сеть мышечного волокна, митохондриальная динамика.

Длительное время митохондрии представлялись в образе “клеточных электростанций” — дискретных и стабильных органелл, специализированных на производстве АТФ. Их удвоение путем перетяжки связывалось исключительно с клеточным делением. Однако на сегодняшний день хорошо известно, что митохондрии не только обеспечивают клетку энергией, но и участвуют в самых разнообразных внутриклеточных процессах [1].

Благодаря современным методам трехмерной визуализации митохондрий наш взгляд на их морфологию и распределение значительно изменился. Оказалось, что в большинстве клеток они представлены не изолированными структурами, а организованы в трехмерную сеть из цепочек вытянутых митохондрий (прямых или разветвленных) или даже объединены в одну или несколько разветвленных органелл [2–4]. Стало очевидно, что то, что мы называли митохондрией, подразумевая отдельную органеллу, является лишь профилем одной из таких цепочек. Поэтому термин “митохондриальная сеть” или “митохондриальный ретикулум” все чаще используется вместо привычного названия “митохондрия” и подчеркивает сложность, а также функциональную и структурную целостность энергетического аппарата клетки.

Новый взгляд на митохондриальную морфологию инициировал новые методологические и технические подходы, позволяющие реконструировать динамику трехмерной организации этой системы даже в живых клетках [5]. В частности, определены наиболее информативные морфометрические параметры для описания митохондриальной сетевой архитектуры [6].

Митохондриальная сеть оказалась очень динамичной системой, которая модифицируется в зависимости от энергетических потребностей и метаболи-

ческих условий [7–12]. Адаптационная перестройка в структуре этой системы достигается балансом между несколькими взаимосвязанными процессами: биогенезом и митофагией, слиянием и делением митохондрий, а также их движением внутри клетки, которое обеспечивается цитоскелетом.

Процессы слияния и деления митохондрий были объединены под названием “митохондриальная динамика”. Они формируют важный механизм клеточной адаптации и во многом определяют судьбу клетки, поскольку между морфологией митохондрий и их функциональной состоятельностью существует тесная взаимосвязь [8, 13–16]. Установлено, что не только продукция АТФ и реакции окислительного стресса, но и другие базисные процессы, например регуляция кальциевого потока, клеточное старение и апоптоз, зависят от слияния и деления митохондрий [12, 17, 18]. Продемонстрировано, что митохондрии включены в несколько сигнальных внутриклеточных каскадов через белки (прежде всего ГТФазы, киназы и фосфатазы), которые обеспечивают взаимную связь между митохондриальной сетью и остальной частью клетки. Благодаря этим белкам митохондриальная динамика и функция тесным образом вовлечены в регуляцию обмена веществ, контроль клеточного цикла, развитие, противовирусные ответы клеток и многие другие процессы [1]. Это объясняет, почему нарушения в структуре митохондриального комплекса клетки часто ассоциированы с тяжелыми патологиями [19–21].

Хотя митохондриальная динамика лишь недавно стала темой исследований в области физиологии и патологии зрелых скелетных мышц, она вызывает особый интерес. Высокоспециализированные мышечные волокна характеризуются большими энергетическими запросами и уникальной многоядерной струк-

* ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

турной организацией, которая ограничивает движение митохондрий и исключает митозы.

В этом обзоре обобщаются и анализируются особенности митохондриальной сети скелетных мышечных волокон и обсуждается роль митохондриальной динамики в реализации ее функций.

Митохондриальная динамика

Митохондриальная динамика — относительно новая концепция. Чаще всего этим термином обозначают изменения в морфологии и локализации митохондрий, которые обеспечиваются двумя разнонаправленными процессами — слиянием и фрагментацией (или делением) этих органелл [22].

Феномен митохондриального деления был известен давно и ему отводилась роль обеспечения дочерних клеток митохондриями после митоза, однако слияние митохондрий известно лишь с 1970-х гг. [23, 24]. За прошедшее время динамика обоих процессов признана важной характеристикой не только делящихся, но и интерфазных клеток, включая высококодифференцированные клетки таких стационарных тканей, как нервная и поперечно-полосатые мышечные ткани.

На сегодняшний день расшифрованы основные молекулярные механизмы и регуляторные пути, управляющие динамикой митохондрий, и очевидна ее разносторонняя роль в митохондриальной и клеточной физиологии. Интерфазное деление органелл как один из способов митохондриального биогенеза обеспечивает растущие энергетические потребности клетки, например в условиях стресса или при высокой функциональной нагрузке. Оно также контролирует качество митохондрий и мтДНК, поскольку фрагментация позволяет избирательно уничтожать путем аутофагии (митофагии) те органеллы, чьи нуклеотиды содержат мутации [25, 26], а также митохондрии с низким мембранным потенциалом, количество которых возрастает при интенсивном делении [27]. Но быстрая фрагментация может также приводить к частичной потере мтДНК, дыхательным дефектам и увеличению уровня активных форм кислорода, провоцируя развитие апоптоза [28].

Слияние митохондрий регулирует их количество и морфологию, является механизмом контроля за обновлением и качеством митохондриальной популяции в течение интерфазы путем “перемешивания” мтДНК, белков и других молекул этих органелл [29, 30].

Молекулярные механизмы митохондриальной динамики

Молекулярные механизмы слияния и деления митохондрий, а также контролирующие их сигнальные пути оказались довольно консервативны [31, 32]. В разных филогенетических группах, как и в разных клеточных типах, используются очень похожие сценарии, которые могут быть применимы и к скелетной мышечной ткани человека.

Как слияние, так и разделение митохондрий контролируют белковые комплексы, связанные с митохондриальными мембранами. Главными среди них оказались ГТФазные белки семейства динаминов. Это Drp1, опосредующий деление, а также митофузины (Mfn1, Mfn2) и OPA1, участвующие в слиянии митохондрий. Оба процесса являются многоступенчатыми и находятся под влиянием множества дополнительных регуляторных факторов [33].

Мутации в генах, кодирующих эти белки, являются причиной различных патологий, в том числе наследственных мышечных дистрофий [22].

Слияние митохондрий

При объединении двух митохондрий происходит координированное слияние сначала наружных мембран, которое опосредуется митофузинами [34, 35], а затем при помощи OPA1 сливаются внутренние мембраны (рис. 1) [36, 37]. Оба вида белков имеют сходное строение. Их трансмембранные домены закрепляются в наружных (митофузины) либо во внутренних (OPA1) митохондриальных мембранах. Внемембранные домены типа “coiled—coil” образуют гомоолигомерные (Mfn1—Mfn1, Mfn2—Mfn2 или OPA1—OPA1) или гетероолигомерные (Mfn1—Mfn2) связи, которые обеспечивают физическое сближение мембран двух соседних органелл. ГТФазные домены этих белков ответственны за гидролиз ГТФ. Это необходимо, чтобы завершить слияние сближенных мембран [38—40].

Митофузины (Mfn 1/2) — совместно работающие белки. В клетках, где мутантные формы Mfn2 лишены ГТФазной активности, митохондрии не могут пройти процесс слияния даже после сближения [41]. Эти белки слияния являются многофункциональными и вовлечены также в регуляцию других важных митохондриальных функций. Так, в клетках, которые не экспрессируют Mfn 1/2, нарушается не только морфология митохондрий, но и их подвижность [40, 42]. Снижение уровня Mfn2 приводит к нарушению окислительного фосфорилирования [43]. Mfn2 также необходим для формирования контактов между эндоплазматической сетью (ЭПС) и митохондриями. Его избыток приводит к нарушению поступления кальция из ЭПС в митохондрии [44], что особенно значимо для мышечных волокон. Известно несколько митофузинсвязывающих белков, в различной степени вовлеченных в контроль митохондриальной динамики, в том числе проапоптотические белки Bax и Bak [45].

Влияние OPA1 на морфологию митохондриальной сети неоднозначно и модифицируется в зависимости от количества, ГТФазной активности и С-концевой структуры этого белка [14]. OPA1 существует в нескольких формах, определяющихся альтернативным сплайсингом кодирующей его мРНК. В результате протеолиза в митохондриях образуются разные по длине изоформы OPA1. Короткие формы слабее прикреплены к внутренней мембране митохондрий, чем длинные, у которых сохраняется гидрофобный

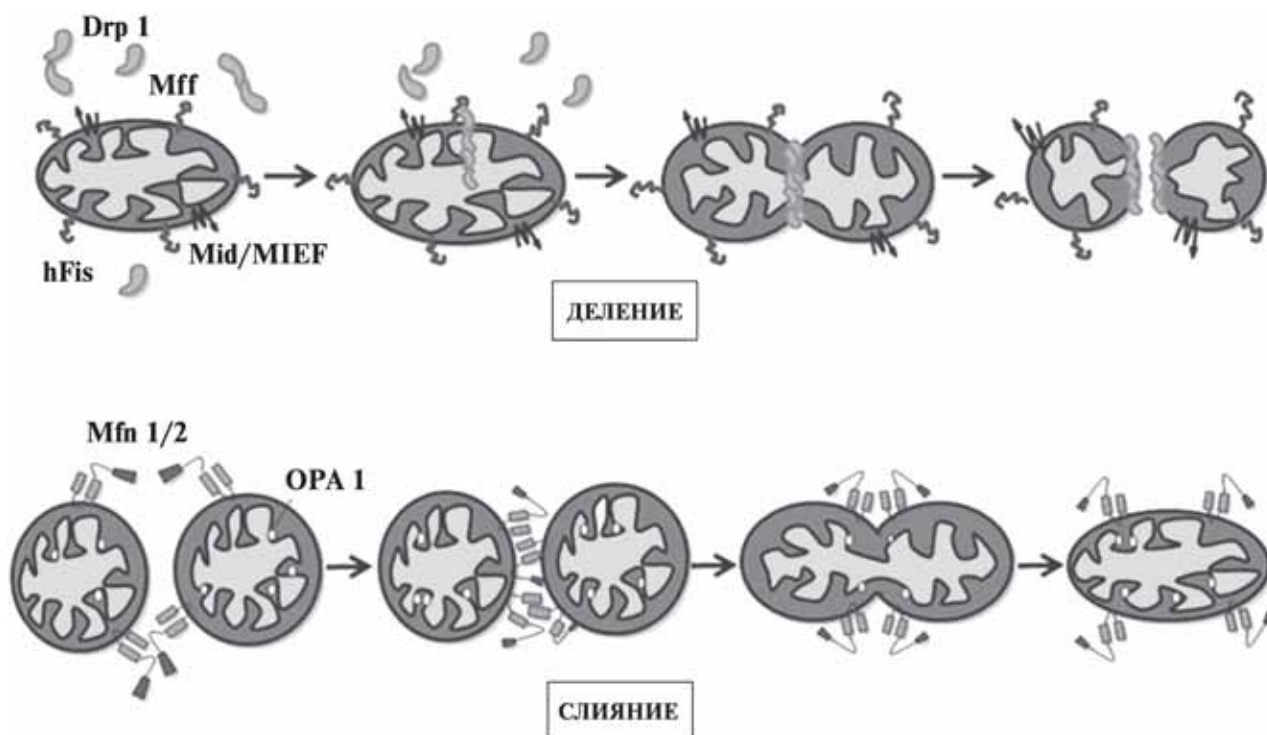


Рис. 1. Модель митохондриального деления и слияния у млекопитающих

домен. Установлено, что различные варианты этого белка оказывают разное влияние на морфологию и мембранный потенциал митохондрий [46]. Было также показано, что экспрессия определенных форм OPA1 органоспецифична [31].

Кроме участия в митохондриальной динамике OPA1 вовлечен в поддержание структуры крист путем образования особых комплексов. При нокауте этого белка кристы становятся бесформенными, а между двумя мембранами появляется значительное пространство. Этот процесс сопровождается протеолизом интегральной мембранной протеазы PARL, расположенной во внутренней мембране митохондрий, выходом цитохрома C в цитоплазму и завершается клеточной гибелью [47–50].

Предположительно OPA1 принимает также участие в синхронизации слияния внешних и внутренних мембран, поскольку установлено, что между митофузинами и OPA1 возможны молекулярные взаимодействия [51]. Кроме того, известна одна из изоформ OPA1, способная взаимодействовать и с внешней мембраной митохондрий [46]. Однако механизм синхронизации остается пока неизвестным.

Деление митохондрий

Ключевым белком деления митохондрий в клетках млекопитающих считается цитозольный белок Drp1 (dynamin-related protein) [52, 53]. Из цитозоля он переносится на поверхность митохондрий с использованием цитоскелета и обнаруживается на линии будущей перетяжки [54, 55]. Олигомеры Drp1 путем ГТФ-зависимой самосборки формируют кольцо, ко-

торое при гидролизе ГТФ сжимается и моделирует перетяжку, после чего белок постепенно диссоциирует обратно в цитозоль [53, 56–58].

Поскольку Drp1 не имеет трансмембранного домена, то для его закрепления на поверхности митохондрий необходимы рецепторы. В составе наружной митохондриальной мембраны у млекопитающих обнаружено несколько Drp1-связывающих белков. Наиболее изученными являются Mitochondrial fission factor (Mff) и Mitochondrial fission 1 белок, который у человека получил название hFis1 (рис. 1).

Mff — главный кандидат на роль обязательного рецептора для Drp1. Его нокаут приводит к удлинению митохондрий [59] и уменьшает количество Drp1 на их поверхности [60]. Возможно Mff выполняет функции не только рецептора Drp1, но и служит адапторным белком, который инициирует олигомеризацию захваченного Drp1 в спиральные комплексы [60, 61].

hFis1 имеет обращенный в цитозоль домен в виде пучка α -спиралей, которые обеспечивают взаимодействие с Drp1 и способствуют его олигомеризации [62]. Роль hFis1 в делении митохондрий неоднозначна. Наряду с многочисленными работами о его участии в этом процессе показано, что митохондриальная локализация Drp1 возможна и в отсутствие hFis1 [63, 64]. Установлено также, что hFis1 распределен в митохондриальной мембране равномерно, поэтому остается неясным, как он участвует в локальном захвате Drp1. Выдвигаются предположения, что либо перед связыванием с Drp1 рецептор должен быть активирован и эта активация идет избирательно, либо, по аналогии с дрожжами, связывание Drp1 и hFis1 осуществляют

специальные адапторные белки, пока неизвестные для клеток позвоночных [52, 61, 63, 65].

Можно предположить, что эти два рецептора связываются с Drp1 независимо друг от друга. И хотя Mff отводится ведущая роль [61], функциональная значимость этих двух рецепторов, по-видимому, может быть различна для разных видов клеток, а также зависеть от того, какие сигнальные пути были активированы в момент эксперимента.

Обнаружены еще два белка наружной мембраны, участвующие в локализации Drp1 на митохондриях. Это белок митохондриальной динамики MiD49 и белок MiD51, известный также как mitochondrial elongation factor 1 (MIEF1). Рецепторный комплекс Mid49/51 выступает как конкурент Fis1 и Mff, который связывает и инактивирует Drp1 (рис. 1) [65, 66]. Комплекс MiD49/51 может также взаимодействовать с Fis1. В этом случае Drp1 связывающая функция комплекса ослабляется, способствуя делению митохондрий [67]. Полагают, что активность этого комплекса зависит от физиологического состояния клетки и регулирует митохондриальную динамику [60, 65].

На сегодняшний день очевидно, что регуляция мембранной локализации Drp1 — это сложный многовариантный механизм, который еще предстоит до конца расшифровать.

Механизмы разделения внутренней митохондриальной мембраны также остаются пока неизвестными. Предполагаемые участники этого процесса — белок OPA1, участвующий в слиянии [41], и митохондриальный белок человека MTP18 [68, 69]. MTP18 — интегральный белок внутренней мембраны митохондрий, очевидно заякоренный также и в наружной мембране. Полагают, что он вовлечен в митохондриальное рекрутирование Drp1 [68, 69].

Митохондриальная сеть мышечного волокна

Структура митохондриальной сети отличается тканевой специфичностью, которая в первую очередь зависит от метаболических особенностей конкретных клеток. Морфологические различия касаются не только общей архитектуры сети, но и внутренней организации органелл — формы и числа крист, плотности матрикса и т.д. [32]. Кроме того, морфология митохондрий изменяется и в ходе клеточной дифференцировки. Поэтому нужно с осторожностью относиться к прямой экстраполяции результатов, полученных в клеточных культурах, на зрелые специализированные клетки *in vivo*, а также с одних клеточных типов на другие. Это обстоятельство приобретает особую важность, когда речь идет о высокоспециализированных мышечных тканях. Например, для большинства метаболически активных клеток выявлена тенденция к объединению митохондрий [70], а для метаболически неактивных клеток характерны фрагментированные органеллы [71]. Однако зрелые кардиомиоциты, будучи метаболически активными, имеют зоны фрагментированных митохондриальных

сетей [32]. Миобласты и зрелые мышечные волокна демонстрируют существенные различия как в организации митохондрий, так и в уровнях экспрессии и функциях белков митохондриальной динамики [72].

Особенности структурной организации митохондриальных сетей в зрелых мышечных волокнах

1. Зональная гетерогенность. В зависимости от локализации митохондриальной сети в мышечных волокнах принято выделять три популяции митохондрий: субсарколеммальную, околоядерную и межфибрилярную, которые отличаются по уровню ключевых ферментов и морфологии [73]. Межфибрилярные митохондрии специализированы на энергоснабжении миозина и АТФазы саркоплазматической сети. Здесь самая строгая пространственная организация. В субсарколеммальной и перинуклеарной зонах сеть менее упорядочена, и ее элементы, помимо основной функции, вовлечены во внутриклеточные сигнальные пути. Субсарколеммальные митохондрии также участвуют в поддержании ионного гомеостаза, а перинуклеарные — в процессах транскрипции и трансляции [74]. Эти две популяции имеют более низкий окислительный потенциал, производят больше активных форм кислорода и более устойчивы к повышению концентрации ионов кальция, чем межфибрилярные митохондрии [75].

2. Зависимость от типа мышечных волокон. Митохондриальные системы также различаются в соответствии с механическими и метаболическими свойствами трех типов мышечных волокон. В медленных окислительных волокнах около 15% саркоплазмы занято крупными органеллами с многочисленными кристами. В быстрых гликолитических волокнах митохондрии мельче и занимают всего 7% объема саркоплазмы. В зависимости от субстрата, используемого для получения АТФ, различны и биохимические показатели этих органелл [73, 76].

Однако необходимо помнить о феномене “метаболической гибкости”, когда волокна могут переключаться с одного субстрата на другой в зависимости от доступности и потребности в энергии [77].

3. Межмитохондриальные контакты. Функциональное и структурное единство митохондриальной системы жизненно необходимо для мышечных волокон, которые отличаются высоким энергопотреблением и в момент сокращения требуют предельной синхронизации в работе всего многоядерного симпласта. Между митохондриями в поперечно-полосатых мышечных тканях были обнаружены соединения, названные межмитохондриальными контактами. Они функционируют по принципу клемм-контактов, превращая митохондриальный ретикулум в кооперативную сеть “электрических кабелей”, которые обеспечивают синхронное поступление АТФ ко всем саркомерам мышечного волокна [70, 78].

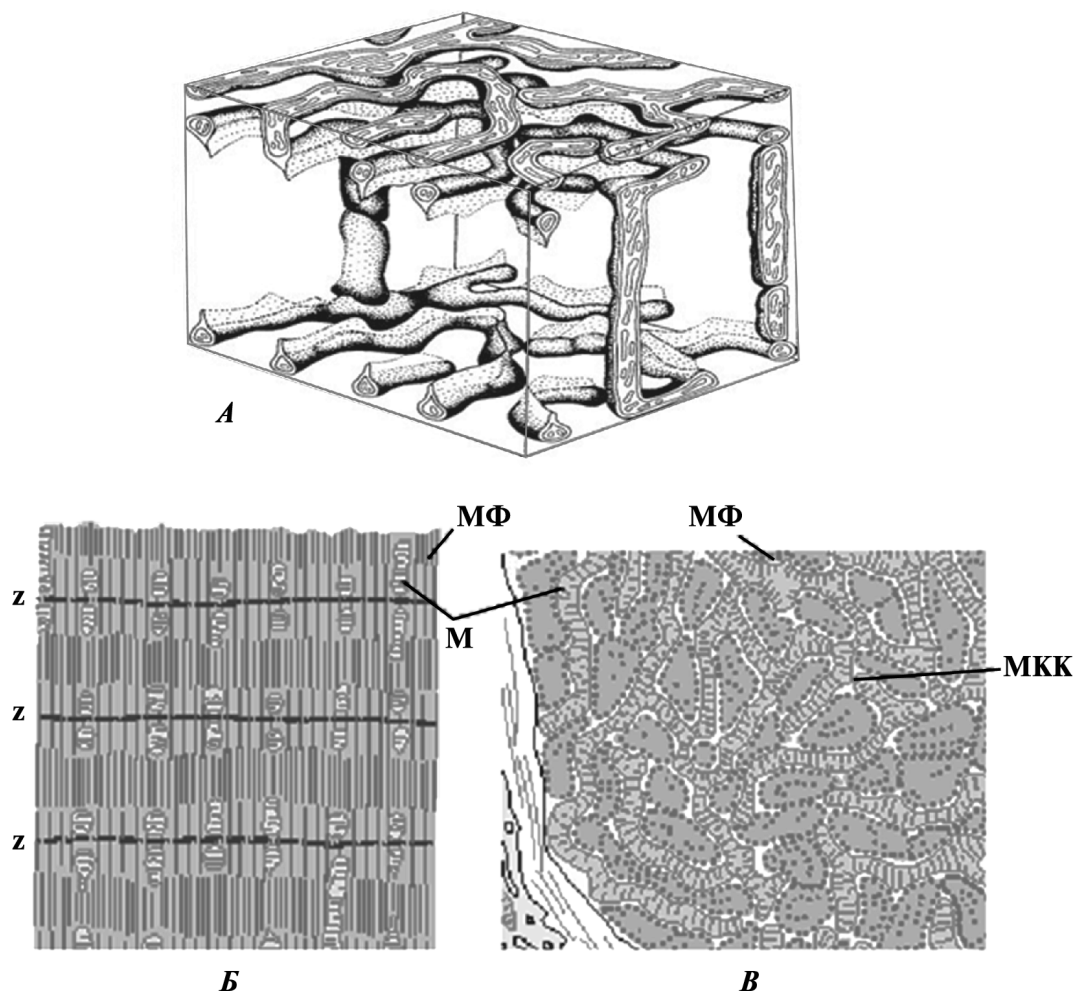


Рис. 2. Пространственная организация митохондриальной сети в мышечном волокне. *A* — трехмерная реконструкция митохондриальной сети; *B* и *C* — продольный и поперечный срезы участка мышечного волокна [79]. М — митохондрии; МФ — миофибриллы; МКК — межмитохондриальный контакт; *z* — телофрагма саркомера

4. Высокая упорядоченность пространственной организации. Митохондриальные сети мышечных волокон характеризуются сложной и строго упорядоченной пространственной организацией, особенно в межмиофибриллярных зонах. На уровне *z*-дисков выявляются паукообразные митохондрии, чьи ветвящиеся отростки окружают миофибриллы и тянутся через всю толщу волокна. На каждый саркомер приходится два таких митохондриальных пласта. Соседние пласты соединены между собой нитчатыми митохондриями, которые тянутся вдоль миофибрилл [70, 79]. Упорядоченная “поэтажная” структура сети дополнительно стабилизируется межмитохондриальными контактами (рис. 2).

Интересно отметить, что в кардиомиоцитах пространственные ограничения и изоляция митохондрий друг от друга Т-трубочками приводят к формированию митохондриальных кластеров, окружающих каждый саркомер. Особенности функционирования этих кластеров послужили основанием ввести понятие о “внутриклеточных энергетических единицах” [80]. Митохондриальные пласты в мышечных волокнах могут рассматриваться как аналоги таких единиц.

Саркоплазматическая сеть и митохондрии

Хорошо известно, что Ca^{2+} является важнейшим посредником для передачи сигналов внутри клетки и регулирует множество клеточных реакций, включая и скольжение миофиламентов при сокращении мышечных клеток. Основным кальциевым депо в поперечно-полосатых мышечных тканях является гладкая эндоплазматическая (саркоплазматическая) сеть. Однако митохондрии также активно участвуют в процессе кальциевого гомеостаза, накапливая и выбрасывая ионы Ca^{2+} , причем скорость их транспорта находится в зависимости от мембранного потенциала органелл и концентрации этих ионов в цитозоле [81]. В сердечной мышце такая способность митохондрий имеет важное значение в регуляции уровня цитоплазматического кальция и, в частности, может определять степень постишемического повреждения миокарда [82].

В зрелых волокнах скелетных мышц (в отличие от кардиомиоцитов) участие митохондрий в изменении концентрации свободного цитозольного кальция незначительно. В расслабленных волокнах митохондриальный кальций составляет всего около 5% от общего содержания в клетке [83]. Причиной это-

го является низкое Ca^{2+} сродство митохондриальных транспортеров кальция [84], которые остаются неактивными пока мышца не сокращается. Выброс в цитозоль ионов Ca^{2+} из саркоплазматической сети во время мышечного сокращения стимулирует кальциевый поток внутрь органелл и приводит к быстрому их накоплению в матриксе. Повышение концентрации Ca^{2+} в матриксе митохондрий в свою очередь активирует ключевые ферменты дыхательной цепи и приводит к увеличению продукции АТФ [85, 86]. Таким образом, основная физиологическая роль кальциевого митохондриального транспорта заключается в активации энергетического обмена. Следует также подчеркнуть, что Ca^{2+} -активация митохондриального синтеза АТФ строго скоординирована с Ca^{2+} -активацией мышечного сокращения.

Описанный механизм предполагает, что поток кальция внутрь митохондрий обеспечен только в тех участках цитоплазмы, где колебания в уровне цитозольных ионов Ca^{2+} максимальны. Установлено, что в кальциевый транспорт вовлекаются главным образом участки митохондрий, расположенные в непосредственной близости с Ca^{2+} каналами саркоплазматической сети [87, 88].

Оказалось также, что наружная митохондриальная мембрана и мембрана эндоплазматической сети формируют зоны контакта, получившие название МАМ (mitochondria-associated ER membrane). Благодаря МАМ эти две органеллы не только совместно регулируют поток кальция, но и обмениваются липидами [89]. Такая функциональная связь должна иметь решающее значение для общей физиологии мышечного волокна.

Наружная мембрана митохондрий составляет около 20% МАМ. В зоне контакта две органеллы сближаются до расстояния 10–25 нм и удерживаются несколькими белковыми комплексами, включая и гетерокомплексы митофузинов [44, 90]. Связи между митофузинами эндоплазматической сети и митофузинами наружной митохондриальной мембраны регулируют количество контактных точек. Таким образом, белки митохондриального слияния оказываются непосредственными участниками функционального кооперирования саркоплазматической и митохондриальной сетей.

Недавно было также продемонстрировано участие ЭПС и в процессе митохондриального деления. Трубочки ЭПС опоясывают митохондрии и в некоторых случаях существенно их пережимают. С помощью флюоресцирующего микроскопа показано, что в местах такого контакта обнаруживается белок Drp1. Таким образом, эндоплазматическая сеть участвует в определении места перетяжки материнской митохондрии [91].

Интересно, что фосфорилированный Drp1 остается неактивным в цитозоле, но его активность может модулироваться кальцием через активацию кальцинейрина, который участвует в митохондриальной локализации Drp1 путем дефосфорилирования этого

белка. Такой механизм может иметь особенное значение в скелетных мышечных волокнах, где кальций циклически поступает в цитозоль из полостей саркоплазматической сети [92, 93].

Стабильность митохондриальной сети и механизмы ее компенсации

В мышечных волокнах обширная трехмерная сеть очень длинных разветвленных митохондрий вынуждена размещаться в ограниченном пространстве между миофибриллами. Дополнительно она зафиксирована многочисленными межмитохондриальными контактами, системой промежуточных филаментов, а также функционально привязана к другим структурам волокна (саркоплазматической сети и саркомерам) [94, 95]. Несомненно, это затрудняет ее реорганизацию, связанную с митохондриальной динамикой, которая требует движения митохондрий в саркоплазме. Поэтому особый интерес вызывают предполагаемые компенсаторные механизмы. Наиболее привлекательной представляется идея о нескольких иерархических уровнях организации митохондриального комплекса [96]. Она предполагает, что внутри общей митохондриальной сети клетки сосуществуют разные подсети митохондрий, которые внутри себя могут подвергаться процессам деления или слияния без нарушения общей архитектуры. Эти подсети состоят из длинных митохондрий (каналцев), которые поделены на сегменты. Авторы экспериментально показывают, что сегменты могут существенно различаться по своим функциональным характеристикам, включая эффективность окислительного фосфорилирования, и выдвигают гипотезу автономных митохондриальных функциональных блоков (“мито-единиц”), которые могут работать индивидуально (после процесса отделения) или подключаться к общей сети (путем слияния) [97]. Необходимо отметить, что эта идея требует пересмотра концепции “единого электрического кабеля” внутри мышечных клеток.

Скорость митохондриальной динамики и уровень белков слияния/деления

Любое изменение архитектуры мышечной клетки, особенно морфологии митохондриальной сети, может нанести функциональный урон [98, 99]. Именно поэтому встает вопрос о том, какова роль митохондриальной динамики в скелетной мышечной ткани.

К сожалению, количество работ по исследованию митохондриальной динамики в зрелых мышечных волокнах человека очень невелико, и нам не удалось найти информации об интенсивности этого процесса в скелетных мышцах. Однако морфофункциональное сходство поперечно-полосатых мышц позволяет использовать результаты, полученные на кардиомиоцитах. Показано, что транспорт митохондрий в этих клетках сильно ограничен [37, 100], а цикл их сли-

яния/деления длится у взрослых кардиомиоцитов в течение 14–16 дней [101].

Замедленная митохондриальная динамика предполагает и низкий уровень белков слияния/деления, однако этот показатель в мышцах оказывается неожиданно высоким [102]. Более того, его снижение существенно сказывается на состоянии митохондриальной сети. Эксперименты на мышцах с генетически обусловленными дефицитами различных белков митохондриальной динамики демонстрируют очевидные изменения в морфологии мышечных митохондрий и серьезные негативные последствия для миокарда в условиях стресса [99, 103]. Интересно, что эффект дефицита Mfn2 и OPA1 на кардиомиоциты оказывается противоположным при сравнении с немускульными клетками и приводит к парадоксально крупным сердечным митохондриям [99, 103]. Авторы полагают, что архитектурная организация мышечных клеток может влиять на способ действия этих белков.

Эти факты позволяют предположить, что белки слияния/деления помимо митохондриальной динамики участвуют также в регуляции других процессов, важных для клеток поперечно-полосатых мышечных тканей. Например, Mfn2 обнаруживается в мембране саркоплазматической сети и таким образом обеспечивает ее физическую связь с митохондриями [104, 105]. OPA1 участвует в прикреплении мтДНК к внутренней мембране митохондрий и содействует репликации и распределению мтДНК [106], а также может выступать как антиапоптотический фактор и поддерживать структуру крист [49].

Заключение

Митохондриальная сеть скелетных мышечных волокон отличается сложной иерархической организа-

цией, включая образование подсетей и пространственную неоднородность внутри волокна. Она имеет ряд особенностей, которые связаны с уникальной организацией поперечно-полосатых мышц и определяют специфику ее динамики. Связь с развитием миопатий и мышечных дистрофий различной степени тяжести определяет особый интерес к структурной реорганизации мышечной митохондриальной сети. Глубокое понимание энергетических процессов клетки, несомненно, требует комплексного подхода, сочетающего исследование биоэнергетики и митохондриальной биохимии с анализом морфологии митохондриальных сетей. Спектр известных нам белков и сигнальных путей, вовлеченных в процессы митохондриального слияния и деления, стремительно растет (в этом обзоре были рассмотрены лишь основные из них), а следом расширяется и круг нерешенных в этой области проблем. Тем не менее очевидно, что митохондриальная динамика — это одна из фундаментальных адаптационных систем клетки. Ее нарушения ассоциированы с тяжелыми патологиями и процессами старения, а белки митохондриальной динамики рассматриваются как перспективная фармакологическая мишень [44, 102].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ: Drp1 — dynamin related protein 1; Mff — Mitochondrial fission factor; hFis1 — Mitochondrial fission 1 protein in humans; MiD49 — Mitochondrial dynamics protein 49; MIEF 1 — mitochondrial elongation factor 1, MTP18 — Mitochondrial protein in humans; OPA1 — Optic atrophy 1; Mfn1/Mfn2 — mitofusin 1/2; PARL — Presenilin-associated rhomboid-like; protein MAM — mitochondria-associated ER membrane; GTP — Guanosine-5'-triphosphate; ER — endoplasmic reticulum; mtDNA — mitochondrial DNA.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McBride H.M., Neuspiel M., Wasiak S. Mitochondria: more than just a powerhouse // *Curr. Biol.* 2006. Vol. 16. N 14. P. 551–560.
2. Bereiter-Hahn J., Voth M. Dynamics of mitochondria in living cells: shape changes, dislocations, fusion, and fission of mitochondria // *Microsc. Res. Tech.* 1994. Vol. 27. N 3. P. 198–219.
3. Griparic L., van der Bliek A.M. The many shapes of mitochondrial membranes // *Traffic.* 2001. Vol. 2. N 4. P. 235–244.
4. Yaffe M.P. Dynamic mitochondria // *Nat. Cell Biol.* 1999. Vol. 1. N 6. P. 149–150.
5. Jakobs S. High resolution imaging of live mitochondria // *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. Vol. 1763. N 5–6. P. 561–575.
6. Koopman W.J., Visch H.J., Smeitink J.A., Willems P.H. Simultaneous quantitative measurement and automated analysis of mitochondrial morphology, mass, potential, and motility in living human skin fibroblasts // *Cytometry A.* 2006. Vol. 69. N 1. P. 1–12.
7. Bereiter-Hahn J. Behavior of mitochondria in the living cell // *Int. Rev. Cytol.* 1990. Vol. 122. P. 1–63.
8. Karbowski M., Youle R.J. Dynamics of mitochondrial morphology in healthy cells and during apoptosis // *Cell Death Differ.* 2003. Vol. 10. N 8. P. 870–880.
9. Rossignol R., Gilkerson R., Aggeler R., Yamagata K., Remington S.J., Capaldi R.A. Energy substrate modulates mitochondrial structure and oxidative capacity in cancer cells // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64. N 3. P. 985–993.
10. Mannella C.A. Structural diversity of mitochondria: functional implications // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008. Vol. 1147. N 10. P. 171–179.
11. Benard G., Bellance N., James D., Parrone P., Fernandez H., Letellier T., Rossignol R. Mitochondrial bioenergetics and structural network organization // *J. Cell Sci.* 2007. Vol. 120. N 5. P. 838–848.
12. Soubannier V., McBride H.M. Positioning mitochondrial plasticity within cellular signaling cascades // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. Vol. 1793. N 1. P. 154–170.
13. Bossy-Wetzel E., Barsoum M.J., Godzik A., Schwarzenbacher R., Lipton S.A. Mitochondrial fission in apoptosis, neurodegeneration and aging // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2003. Vol. 15. N 6. P. 706–716.

14. *Chen H., Chomyn A., Chan D.C.* Disruption of fusion results in mitochondrial heterogeneity and dysfunction // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. N 28. P. 26185–26192.
15. *Zorzano A., Liesa M., Palacin M.* Mitochondrial dynamics as a bridge between mitochondrial dysfunction and insulin resistance // *Arch. Physiol. Biochem.* 2009. Vol. 115. N 1. P. 1–12.
16. *Chan D.C.* Mitochondria: dynamic organelles in disease, aging, and development // *Cell.* 2006. Vol. 125. N 7. P. 1241–1252.
17. *Chen H., Chan D.C.* Emerging functions of mammalian mitochondrial fusion and fission // *Hum. Mol. Genet.* 2005. Vol. 14. N 2. P. 283–289.
18. *Parone P.A., Da Crus S., Tondera D., Mattenberger Y., James D.I., Maechler P., Barja F., Martinou J.C.* Preventing mitochondrial fission impairs mitochondrial function and leads to loss of mitochondrial DNA // *PLoS One.* 2008. Vol. 3. N 9. P. 3257.
19. *Onq S.B., Hausenloy D.J.* Mitochondrial morphology and cardiovascular diseases // *Cardiovasc. Res.* 2010. Vol. 88. N 1. P. 16–29.
20. *Merzetti E.M., Staveley B.E.* Mitochondrial dynamics in degenerative disease and disease models // *Neuroscience Discovery.* 2013. Vol. 1. N 8. P. 1–12.
21. *Jazbutyte V.* Mitochondrial dynamics: molecular mechanisms and the role in the heart // *Minerva Cardioanqiol.* 2010. Vol. 58. N 2. P. 231–239.
22. *Liesa M., Palacin M., Zorzano A.* Mitochondrial dynamics in mammalian health and disease // *Physiol. Rev.* 2009. Vol. 89. N 3. P. 799–845.
23. *Kimberg D.V., Loeb J.N.* Effects of cortisone administration on rat liver mitochondria. Support for the concept of mitochondrial fusion // *J. Cell Biol.* 1972. Vol. 55. N 3. P. 635–643.
24. *Wakabayashi T., Green D.E.* Membrane fusion in mitochondria. I. Ultrastructural basis for fusion // *J. Electron. Microsc.* (Tokyo). 1977. Vol. 26. N 4. P. 305–320.
25. *Frazier A.E., Kiu C., Stojanovski D., Hoogenraad N.J., Ryan M.T.* Mitochondrial morphology and distribution in mammalian cells // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 387. N 12. P. 1551–1558.
26. *Benard G., Karbowski M.* Mitochondrial fusion and division: Regulation and role in cell viability // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2009. Vol. 20. N 3. P. 365–374.
27. *Twig G., Hyde B., Shirihai O.S.* Mitochondrial fusion, fission and autophagy as a quality control axis: the bioenergetic view // *Biochim. Biophys. Acta.* 2008. Vol. 1777. N 9. P. 1092–1097.
28. *Suen D.F., Norris K.L., Youle R.J.* Mitochondrial dynamics and apoptosis // *Genes. Dev.* 2008. Vol. 22. N 12. P. 1577–1590.
29. *Ono T., Isobe K., Nakada K., Hayashi J.I.* Human cells are protected from mitochondrial dysfunction by complementation of DNA products in fused mitochondria // *Nature Genetics.* 2001. Vol. 28. N 3. P. 272–275.
30. *Sato A., Nakada K., Hayashi J.* Mitochondrial dynamics and aging: mitochondrial interaction preventing individuals from expression of respiratory deficiency caused by mutant mtDNA // *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. Vol. 1763. N 5–6. P. 473–481.
31. *Okamoto K., Shaw J.M.* Mitochondrial morphology and dynamics in yeast and multicellular eukaryotes // *Ann. Rev. Genet.* 2005. Vol. 39. N 10. P. 503–536.
32. *Kuznetsov A.V., Hermann M., Saks V., Hengster P., Margreiter R.* The cell-type specificity of mitochondrial dynamics // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009. Vol. 41. N 10. P. 1928–1939.
33. *Ishihara N., Eura Y., Mihara K.* Mitofusin 1 and 2 play distinct roles in mitochondrial fusion reactions via GTPase activity // *J. Cell Sci.* 2004. Vol. 117. N 26. P. 6535–6546.
34. *Santel A., Fuller M.T.* Control of mitochondrial morphology by a human mitofusin // *J. Cell Sci.* 2001. Vol. 114. N 5. P. 867–874.
35. *Legros F., Lombes A., Frachon P., Rojo M.* Mitochondrial fusion in human cells is efficient, requires the inner membrane potential, and is mediated by mitofusins // *Mol. Biol. Cell.* 2002. Vol. 13. N 12. P. 4343–4354.
36. *Alexander C., Votruba M., Perch U.E., Thiselton D.L., Mayer S., Moore A., Rodriguez M., Kellner U., Leo-Kottler B., Auburger G., Bhattacharya S.S., Wissinger B.* OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28 // *Nat. Genet.* 2000. Vol. 26. N 2. P. 211–215.
37. *Hom J., Sheu S.S.* Morphological dynamics of mitochondria — a special emphasis on cardiac muscle cells // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2009. Vol. 46. N 6. P. 811–820.
38. *Koshiba T., Detmer S.A., Kaiser J.T., Chen H., McCaffery J.M., Chan D.C.* Structural basis of mitochondrial tethering by mitofusin complexes // *Science.* 2004. Vol. 305. N 5685. P. 858–862.
39. *Chan D.C.* Mitochondrial fusion and fission in mammals // *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* 2006. Vol. 22. N 10. P. 79–99.
40. *Nakamura N., Kimura Y., Tokuda M., Honda S., Hirose S.* MARCH-V is a novel mitofusin 2- and Drp1-binding protein able to change mitochondrial morphology // *EMBO Rep.* 2006. Vol. 7. N 10. P. 1019–1022.
41. *Olichon A., Guillou E., Delettre C., Landes T., Arnau-Pelloquin L., Emorine L.J., Mils V., Dloyau M., Hamel C., Amati-Bonneau P. et al.* Mitochondrial dynamics and disease, OPA1 // *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. Vol. 1763. N 5–6. P. 500–509.
42. *Eura Y., Ishihara N., Oka T., Mihara K.* Identification of a novel protein that regulates mitochondrial fusion by modulating mitofusin (Mfn) protein function // *J. Cell Sci.* 2006. Vol. 119. P. 4913–4925.
43. *Orrenius S., Packer L., Cadenas E.* Mitochondrial signaling in health and disease. CRC Press, Taylor Francis Group. 2012. 300 p.
44. *Rizzuto R., Marchi S., Bonora M., Aguiari P., Bononi A., De Stefani D., Giorgi C., Leo S., Rimessi A., Siviero R., Zecchini E., Pinton P.* Ca(2+) transfer from the ER to mitochondria: when, how and why // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. Vol. 1787. N 11. P. 1342–1351.
45. *Parone A., James D.I., Da Cruz S., Mattenberger Y., Donze O., Barja F., Martinou J.C.* Inhibiting the mitochondrial fission machinery does not prevent Bax/Bak-dependent apoptosis // *Mol. Cell Biol.* 2006. Vol. 26. N 20. P. 7397–7408.
46. *Satoh M., Hamamoto T., Seo N., Kagawa Y., Endo H.* Differential sublocalization of the dynamin-related protein OPA1 isoforms in mitochondria // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. Vol. 300. N 2. P. 482–493.
47. *Malka F.O., Guillery C., Cifuentes-Diaz E., Guillou P., Belenguer A., Lombes M.R.* Separate fusion of outer and inner mitochondrial membranes // *EMBO Rep.* 2005. Vol. 6. N 9. P. 853–859.

48. Cipolat S., Rudka T., Hartmann D., Costa V., Serneels L., Craessaerts K., Metzger K., Frezza C., Annaert W., D'Adamio L., Derks C., Dejaegere T., Pellegrini L., D'Hooge R., Scorrano L., De Strooper B. Mitochondrial rhomboid PARL regulates cytochrome c release during apoptosis via OPA1-dependent cristae remodeling // *Cell*. 2006. Vol. 126. N 1. P. 163–175.
49. Frezza C., Cipolat S., Martins de Brito O., Micaroni M., Bezoussenko G.V., Rudka T., Bartoli D., Polishuck R.S., D'Amato N.N., De Strooper B., Scorrano L. OPA1 controls apoptotic cristae remodeling independently from mitochondrial fusion // *Cell*. 2006. Vol. 126. N 1. P. 177–189.
50. Hoppins S., Collins S.R., Cassidy-Stone A., Hummel E., Devay R.M., Lackner L.L., Westermann B., Schuldiner M., Weissman J.S., Nunnari J. A mitochondrial-focused genetic interaction map reveals a scaffold-like complex required for inner membrane organization in mitochondria // *J. Cell Biol.* 2011. Vol. 195. N 2. P. 323–340.
51. Guillery O., Malka F., Landes T., Guillou E., Blackstone C., Lombes A., Belenguer P., Arnoult D., Rojo M. Metalloproteasemediated OPA1 processing is modulated by the mitochondrial membrane potential // *Biol. Cell*. 2008. Vol. 100. N 5. P. 315–325.
52. Smirnova E., Griparic L., Shurland D.L., Blik A.M. Dynamin — related protein Drp1 is required for mitochondrial division in mammalian cells // *Mol. Biol. Cell*. 2001. Vol. 12. N 8. P. 2245–2256.
53. Ingeman E., Perkins E.M., Marino M., Mears J.A., McCaffery J.M., Hinshaw J.E., Nunnari J. Dnm1 forms spirals that are structurally tailored to fit mitochondria // *J. Cell Biol.* 2005. Vol. 170. N 7. P. 1021–1027.
54. Varadi A., Johnson-Cadwell L.I., Cirulli V., Yoon Y., Allan V.J., Rutter G.A. Cytoplasmic dynein regulates the subcellular distribution of mitochondria by controlling the recruitment of the fission factor dynamin-related protein-1 // *J. Cell Sci.* 2004. Vol. 117. N 19. P. 4389–4400.
55. De Vos K.J., Allan V.J., Grierson A.J., Sheetz M.P. Mitochondrial function and actin regulate dynamin-related protein 1-dependent mitochondrial fission // *Curr. Biol.* 2005. Vol. 15. N 7. P. 678–683.
56. Schmid S.L., Frolov V.A. Dynamin functional design of a membrane fission catalyst // *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* 2011. Vol. 27. N 10. P. 79–105.
57. Ferguson S.M., De Camilli P. Dynamin, a membrane-remodelling GTPase // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2012. Vol. 13. N 2. P. 75–88.
58. Yoon Y., Pitts K.R., McNiven M.A. Mammalian dynamin-like protein DLP1 tubulates membranes // *Mol. Biol. Cell*. 2001. Vol. 12. N 9. P. 2894–2905.
59. Gandre-Babbe S., Van der Blik A.M. The novel tail-anchored membrane protein Mff controls mitochondrial and peroxisomal fission in mammalian cells // *Mol. Biol. Cell*. 2008. Vol. 19. N 6. P. 2402–2412.
60. Dikov D., Reichert A.S. How to split up: lessons from mitochondria // *EMBO J.* 2011. Vol. 30. N 14. P. 2751–2753.
61. Otera H., Wang C., Cleland M.M., Setoguchi K., Yokota S., Youle R.J., Mihara K. Mff is an essential factor for mitochondrial recruitment of Drp1 during mitochondrial fission in mammalian cells // *J. Cell Biol.* 2010. Vol. 191. N 6. P. 1141–1158.
62. Jofuku A., Ishihara N., Mihara K. Analysis of functional domains of rat mitochondrial Fis1, the mitochondrial fissionstimulating protein // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. Vol. 333. N 2. P. 650–659.
63. Yoon Y., Krueger E.W., Oswald B.J., McNiven M.A. The mitochondrial protein hFis1 regulates mitochondrial fission in mammalian cells through an interaction with the dynamin-like protein DLP1 // *Mol. Cell Biol.* 2003. Vol. 23. N 15. P. 5409–5420.
64. Lee Y.J., Jeong S.Y., Karbowski M., Smith C.L., Youle R.J. Roles of the mammalian mitochondrial fission and fusion mediators Fis1, Drp1, and Opa1 in apoptosis // *Mol. Biol. Cell*. 2004. Vol. 15. N 11. P. 5001–5011.
65. Loson O.C., Song Z., Chen H., Chan D.C. Fis1, Mff, MiD49, and MiD51 mediate Drp1 recruitment in mitochondrial fission // *Mol. Biol. Cell*. 2013. Vol. 24. N 5. P. 659–667.
66. Zhao J., Liu T., Jin S., Wang X., Qu M., Uhlen P., Tomilin N., Shupliakov O., Lendahl U., Nister M. Human MIEF1 recruits Drp1 to mitochondrial outer membranes and promotes mitochondrial fusion rather than fission // *EMBO J.* 2011. Vol. 30. N 14. P. 2762–2778.
67. Palmer C.S., Osellame L.D., Laine D., Koutsopoulos O.S., Frazier A.E., Ryan M.T. MiD49 and MiD51, new components of the mitochondrial fission machinery // *EMBO Rep.* 2011. Vol. 12. N 6. P. 565–573.
68. Tondera D., Santel A., Schwarzer R., Dames S., Giese K., Klippel A., Kaufmann J. Knockdown of MTF18, a novel phosphatidylinositol 3-kinase dependent protein, affects mitochondrial morphology and induces apoptosis // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. N 30. P. 31544–31555.
69. Tondera D., Czauderna F., Paulick K., Schwarzer R., Kaufmann J., Santel A. The mitochondrial protein MTP 18 contributes to mitochondrial fission in mammalian cells // *J. of Cell Sci.* 2005. Vol. 118. N 14. P. 3049–3059.
70. Skulachev V.P. Mitochondrial filaments and clusters as intracellular power-transmitting cables // *Trends Biochem. Sci.* 2001. Vol. 26. N 1. P. 23–29.
71. Collins T.J., Berridge M.J., Lipp P., Bootman M.D. Mitochondria are morphologically and functionally heterogeneous within cells // *EMBO J.* 2002. Vol. 21. N 7. P. 1616–1627.
72. Bloemberg D. Examining the role of apoptotic cell signalling and mitochondrial fission during skeletal muscle differentiation. Thesis requirement for the degree of Master of Science in Kinesiology. Waterloo, Ontario, Canada, 2012. 87 p.
73. Picard M., Hepple R.T., Burelle Y. Mitochondrial functional specialization in glycolytic and oxidative muscle fibers: tailoring the organelle for optimal function // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2012. Vol. 302. N 4. P. 629–641.
74. Долгов М.А., Косарев А.В. Взаимодействие эластического и гидродинамического компонентов в процессе сокращения и расслабления мышечного волокна // *Вестн. ОГУ*. 2007. Т. 12. С. 106–112.
75. Adhihetty P.J., Ljubicic V., Menzies K.J., Hood D.A. Differential susceptibility of subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria to apoptotic stimuli // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2005. Vol. 289. P. 994–1001.
76. Schiaffino S., Reggiani C. Fiber types in mammalian skeletal muscles // *Physiol. Rev.* 2011. Vol. 91. N 4. P. 1447–1531.
77. Storlien L., Oakes N., Kelley D.E. Metabolic flexibility // *Proceedings of the Nutrition Society*. 2004. Vol. 63. N 2. P. 363–368.
78. Bakeeva L.E., Chentsov Yu S., Skulachev V.P. Mitochondrial framework (reticulum mitochondriale) in rat diaphragm muscle // *Biochim Biophys Acta*. 1978. Vol. 501. N 3. P. 349–369.

79. Ченцов Ю.С. Хондриом — совокупность митохондриальных клеток // Соросовский образовательный журн. 1997. № 12. P. 10—16.
80. Guzun R., Gonzalez-Granillo M., Karu-Varikmaa M., Grichine A., Usson Y., Kaambre T., Guerrero-Roesch K., Kuznetsov A., Schlattner U., Saks V. Regulation of respiration in muscle cells in vivo by VDAC through interaction with the cytoskeleton and MtCK within mitochondrial interactosome // Biochim. Biophys. Acta. 2012. Vol. 1818. N 6. P. 1545—1554.
81. Gunter T.E., Yule D.I., Gunter K.K., Eliseev R.A., Salter J.D. Calcium and mitochondria // FEBS Lett. 2004. Vol. 567. N 1. P. 96—102.
82. Холмухамедов Э.Л. Роль митохондрий в обеспечении нормальной жизнедеятельности и выживания клеток млекопитающих. Пушино: ИТЭБ РАН, 2008.
83. Somlyo A.V., Bond M., Shuman H., Somlyo A.P. Electron-probe X ray microanalysis of in situ calcium and other ion movements in muscle and liver // Ann N.Y. Acad. Sci. 1986. Vol. 483. P. 229—240.
84. Bernardi P. Mitochondrial transport of cations: channels, exchangers, and permeability transition // Physiol. Rev. 1999. Vol. 79. N 4. P. 1127—1155.
85. Kunz W.S. Control of oxidative phosphorylation in skeletal muscle // Biochim. Biophys. Acta. 2001. Vol. 1504. N 1. P. 12—19.
86. Territo P.R., French S.A., Dunleavy M.C., Evans F.J., Balaban R.S. Calcium activation of heart mitochondrial oxidative phosphorylation. Rapid kinetics of mVO₂, NADH and light scattering // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276. N 4. P. 2586—2599.
87. Hajnoczky G., Csordas G., Madesh M., Pacher P. The machinery of local Ca²⁺ signalling between sarcoplasmic reticulum and mitochondria // J. Physiol. 2000. Vol. 529. N 1. P. 69—81.
88. Seppet E.K., Kaambre T., Sikk P., Tiivel T., Vija H., Tonkonogi M., Sahlin K., Kay L., Appaix F., Braun U., Eimre M., Saks V.A. Functional complexes of mitochondria with Ca²⁺, Mg²⁺-ATPases of myofibrils and sarcoplasmic reticulum in muscle cells // Biochim. Biophys. Acta. 2001. Vol. 1504. N 2. P. 379—395.
89. Rieusset J. Mitochondria and endoplasmic reticulum: Mitochondria — endoplasmic reticulum interplay in type 2 diabetes pathophysiology // Intern. J. Biochem. Cell Biol. 2011. Vol. 43. N 9. P. 1257—1262.
90. De Brito O.M., Scorrano L. An intimate liaison: spatial organization of the endoplasmic reticulum-mitochondria relationship // EMBO J. 2010. Vol. 29. N 16. P. 2715—2723.
91. Friedman J.R., Lackner L.L., West M., DiBenedetto J.R., Nunnari J., Voeltz G.K. ER tubules mark sites of mitochondrial division // Science. 2011. Vol. 334. N 6054. P. 358—362.
92. Cribbs J.T., Strack S. Reversible phosphorylation of Drp1 by cyclic AMP-dependent protein kinase and calcineurin regulates mitochondrial fission and cell death // EMBO Rep. 2007. Vol. 8. N 10. P. 939—944.
93. Cereghetti G.M., Stangherlin A., Martins de Brito O., Chang C.R., Blackstone C., Bernardi P., Scorrano L. Dephosphorylation by calcineurin regulates translocation of Drp1 to mitochondria // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2008. Vol. 105. N 41. P. 15803—15808.
94. Milner D.J., Mavroidis M., Weisleder N., Capetanaki Y. Desmin cytoskeleton linked to muscle mitochondrial distribution and respiratory function // J. Cell Biol. 2000. Vol. 150. N 6. P. 1283—1298.
95. Hnia K., Tronchuère H., Tomczak K.K., Amoasii L., Schultz P., Beggs A.H., Payrastré B., Mandel J.L., Laporte J. Myotubularin controls desmin intermediate filament architecture and mitochondrial dynamics in human and mouse skeletal muscle // J. Clin. Invest. 2011. Vol. 121. N 1. P. 70—85.
96. Benard G., Rossignol R. Ultrastructure of the mitochondrion and its bearing on function and bioenergetics // Antioxid Redox Signal. 2008. Vol. 10. N 8. P. 1313—1342.
97. Capaldi R.A., Aggeler R., Gilkerson R., Hanson G., Knowles M., Marcus A., Margineantu D., Marusich M., Murray J., Oglesbee D., Remington S.J., Rossignol R. A replicating module as the unit of mitochondrial structure and functioning // Biochim. Biophys. Acta. 2002. Vol. 1555. N 1—3. P. 192—195.
98. Joubert F., Wilding J.R., Fortin D., Domergue-Dupont V., Novotova M., Ventura-Clapier R., Veksler V. Local energetic regulation of sarcoplasmic and myosin ATPase is differently impaired in rats with heart failure // J. Physiol. 2008. Vol. 586. N 21. P. 5181—5192.
99. 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. Down-regulation of OPA1 alters mouse mitochondrial morphology, PTP function, and cardiac adaptation to pressure overload // Cardiovasc. Res. 2012. Vol. 94. N 3. P. 408—417.
100. Beraud N., Pelloux S., Usson Y., Kuznetsov A.V., Rognot X., Tourneur Y., Saks V. Mitochondrial dynamics in heart cells: very low amplitude high frequency fluctuations in adult cardiomyocytes and flow motion in non beating HL-1 cells // J. Bioenerg. Biomembr. 2009. Vol. 41. N 2. P. 195—214.
101. Chen Y., Liu Y., Dorn G.W. Mitochondrial fusion is essential for organelle function and cardiac homeostasis // Circ. Res. 2011. Vol. 109. N 12. P. 1327—1331.
102. Piquereau J., Caffin F., Novotova M., Lemaire C., Veksler V., Garnier A., Ventura-Clapier R., Joubert F. Mitochondrial dynamics in the adult cardiomyocytes: which roles for a highly specialized cell // Front. Physiol. 2013. Vol. 102. N 4. P. 1—13.
103. 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. 2011. Vol. 31. N 6. P. 1309—1328.
104. De Brito O.M., Scorrano L. Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria // Nature. 2008. Vol. 456. N 7222. P. 605—610.
105. Dorn G.W., Maack C. SR and mitochondria: calcium cross-talk between kissing cousins // J. Mol. Cell Cardiol. 2013. Vol. 55. P. 42—49.
106. Elachouri G., Vidoni S., Zanna C., Pattyn A., Boukhaddaoui H., Gaget K., Yu-Wai-Man P., Gasparre G., Sarzi E., Delletre C., Olichon A., Loiseau D., Reynier P., Chinnery P.F., Rotig A., Carelli V., Hamel C.P., Rugolo M., Lenaers G. OPA1 links human mitochondrial genome maintenance to mtDNA replication and distribution // Genome Res. 2011. Vol. 21. N 1. P. 12—20.

MITOCHONDRIAL NETWORK OF SKELETAL MUSCLE FIBERS

I.S. Vinogradskaya, T.G. Kuznetsova, E.A. Suprunenko

Highly specialized muscle fibers require a unique spatial organization of the mitochondrial network. Mitochondrial morphology is largely determined by the fusion and fission of these organelles. This review summarizes the current concepts of mitochondrial dynamic mechanisms and structural features of the mitochondrial network in striated muscle tissue. The role of mitochondria and their dynamics in muscle fiber physiology are also discussed.

Key words: *mitochondrial network of muscle fiber, mitochondrial dynamics.*

Сведения об авторах

Виноградская Ирина Сергеевна — зав. учебной лабораторией кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Тел.: 8-916-560-00-20; e-mail: irina_www@mail.ru

Кузнецова Татьяна Георгиевна — канд. биол. наук., доц. кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Тел.: 8 -495-434-40-65; e-mail: tatkuznetsova@list.ru

Супруненко Елена Александровна — канд. биол. наук., доц. кафедры эмбриологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-903-294-93-70; e-mail: suprunenkoe@mail.ru