МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИТОХОНДРИЙ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИХ ИЗУЧЕНИЮ

Елизавета Игоревна БОНЬ, Наталия Евгеньевна МАКСИМОВИЧ

*Гродненский государственный медицинский университет
Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80*

Нарушением функций митохондрий сопровождается любое заболевание, поэтому дальнейшее исследование функциональных особенностей митохондрий при различных патологиях в клинике и эксперименте, а также поиск новых диагностических маркеров перспективны и актуальны. Цель настоящего обзора – обобщение и систематизация данных литературы о морфофункциональных характеристиках и молекулярных иммуногистохимических маркерах, используемых для оценки функции митохондрий. Наиболее характерной особенностью этих органелл является наличие большого числа ферментов, участвующих в окислительном фосфорилировании и снабжении клетки энергией. Кроме того, митохондрии играют немаловажную роль в хранении и передаче наследственной информации, апоптозе и пластических процессах. Выделяют так называемые митохондриальные болезни, связанные с генетическими, структурными, биохимическими дефектами митохондрий, в том числе приводящими к энергодифициту клеток. Они передаются по женской линии, так как только яйцеклетка содержит митохондрии. Известны наследственные митохондриальные заболевания, связанные с мутациями генов, кодирующих синтез митохондриальных белков, – синдром Барта, синдром Кернса – Сейра, синдром Пирсона и др. Существует ряд молекулярных маркеров, использование которых позволяет детально изучить активность митохондрий при различных экспериментальных воздействиях. Известно около тысячи митохондриальных маркеров, но в настоящем обзоре представлены основные.

Ключевые слова: митохондрии, иммуногистохимические маркеры, энергетика клетки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Бонь Е.И., e-mail: e_bon@list.ru

Для цитирования: Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Морфофункциональная характеристика митохондрий и иммуногистохимические подходы к их изучению. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019; 39 (4): 5–11. doi: 10.15372/SSMJ20190401.

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF MITOCHONDRIA AND IMMUNOHISTOCHEMICAL APPROACHES TO THEIR STUDY

Lizaveta Igorevna BON, Nataliya Yevgenyevna MAKSIMOVICH

*Grodno State Medical University
Republic Belarus, 230009, Grodno, Gorkogo str., 80*

Violation of the functions of mitochondria is accompanied by any disease, so further study of the functional characteristics of mitochondria in various pathologies in the clinic and experiment, as well as the search for new diagnostic markers is promising and relevant. The purpose of this review is to summarize and systematize the literature data on morphofunctional characteristics and molecular immunohistochemical markers used to assess the function of mitochondria. The most characteristic feature of these organelles is the presence of a large number of enzymes involved in oxidative phosphorylation and energy supply to the cell. Also, the aim was to allocate so-called mitochondrial diseases associated with genetic, structural, biochemical defects of mitochondria, including those leading to energy deficiency of cells. Mitochondrial diseases are transmitted through the female line, since only the ovum contains mitochondria. Hereditary mitochondrial diseases associated with mutations in the genes encoding the synthesis of mitochondrial proteins – Bart's syndrome, Kearns – Sayre syndrome, Pearson's syndrome, and others are known. In addition, mitochondria are involved in the storage and transmission of hereditary information, apoptosis and plastic processes. There are a number of molecular markers, the use of which allows a detailed study of the activity of mitochondria under various experimental effects. The nearly thousand mitochondrial markers are known, but this review encloses the main ones.

Key words: mitochondria, immunohistochemical markers, cell energy.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Correspondence author: Bon L.I., e-mail: e_bon@list.ru

Citation: Bon L.I., Maksimovich N.E. Morphofunctional characteristics of mitochondria and immunohistochemical approaches to their study. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (4): 5–11. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190401.

Наиболее характерной особенностью митохондрий является наличие большого числа ферментов, участвующих в окислительном фосфорилировании и снабжении клетки энергией. Кроме того, митохондрии играют немаловажную роль в хранении и передаче наследственной информации, апоптозе и пластических процессах [7, 15, 18, 24, 26, 33]. Цель данного обзора – обобщение и систематизация данных литературы о морфофункциональных характеристиках и молекулярных иммуногистохимических маркерах, используемых для оценки функции митохондрий.

Митохондрии – очень подвижные и пластичные органеллы, которые постоянно изменяют свою форму и сливаются друг с другом, а затем вновь разделяются. Перемещение митохондрий в цитоплазме связано с микротрубочками, что определяет их ориентацию и распределение в клетке [4, 11]. Каждая митохондрия содержит высокоспециализированные мембраны, играющие ключевую роль в ее активности. Мембраны образуют два изолированных митохондриальных компартмента: внутренний матрикс и узкое межмембранное пространство. Каждый отдел содержит уникальный набор белков [12, 18, 33].

В состав наружной мембраны входит белок порин, который образует широкие гидрофильные каналы в липидном бислое, в результате чего мембрана напоминает сито, проницаемое для всех молекул массой менее 10 000 дальтон. Основная функциональная часть митохондрии – матрикс и окружающая его внутренняя мембрана. Внутренняя мембрана содержит большое количество «двойного» фосфолипида кардиолипина (30 %), что обеспечивает ее непроницаемость для ионов, и отличается необычно высоким содержанием белка (около 70 % от веса). Многие из белков являются компонентами электронтранспортной цепи, поддерживающей протонный градиент на мембране. Другой большой белковый комплекс – фермент АТФ-синтаза, катализирующий синтез АТФ, через который протоны возвращаются в матрикс по электрохимическому градиенту [18, 28, 33].

Внутренняя мембрана образует в матриксе митохондрий сложную систему складок – крист, которые значительно увеличивают ее площадь. Кристам митохондрий в различных клетках свой-

ственны морфологические особенности и различный состав ферментов. Во внутреннюю митохондриальную мембрану встроены ферменты дыхательной цепи, необходимые для процесса окислительного фосфорилирования, образующего основную часть АТФ, и транспортные белки, обуславливающие ее избирательную проницаемость [28]. Матрикс митохондрий имеет более вязкую консистенцию, чем цитоплазма клетки. В нем находятся ферменты, митохондриальная ДНК (мтДНК), рибосомы, органические соединения, ионы, в том числе кальция и магния. Ферменты матрикса участвуют в цикле Кребса, окислительном фосфорилировании, окислении пирувата и бета-окислении жирных кислот [24, 26, 33].

мтДНК содержит от двух до десяти идентичных кольцевых копий, отличных от кодирующих последовательностей универсальной ядерной ДНК; она кодирует рРНК, тРНК и субъединицы ферментов дыхательной цепи, в том числе семь субъединиц АТФ-синтазы, три субъединицы цитохромоксидазы и одну субъединицу убихинонцитохром *c*-редуктазы. Информация о молекулах РНК и белков в основном считывается с более тяжелой наружной цепи мтДНК. В митохондриях существует собственная белоксинтезирующая система, представленная мелкими рибосомами [4, 24, 26].

Выделяют так называемые митохондриальные болезни, связанные с генетическими, структурными, биохимическими дефектами митохондрий, в том числе приводящими к энергодифициту клеток. Они передаются по женской линии, так как только яйцеклетка содержит митохондрии. Митохондриальная болезнь начинает проявляться в тот момент, когда большее число митохондрий большого количества клеток данной ткани приобретают мутантные копии ДНК (пороговая экспрессия).

Известны наследственные митохондриальные заболевания, связанные с мутациями генов, кодирующих синтез митохондриальных белков, – синдром Барта, синдром Кернса – Сейра, синдром Пирсона и др. Существуют наследственные болезни, связанные с патологией энергоснабжения клетки, – болезни соединительной ткани, синдром хронической усталости, гликогеноз, кар-

диомиопатия, мигрень, печеночная недостаточность, панцитопения, гипопаратиреоз, диабет, рахит и др. К наследственным митохондриальным болезням, связанным с нарушением энергетики клетки, относится дефицит цитохрома *c* (синдром Лея). Он характеризуется энцефалопатией, симметричными некрозами в головном и спинном мозге, атаксией, судорогами, задержкой умственного развития, гипотонией [9, 26].

В митохондриях протекает окислительный метаболизм, субстратом для которого служат главным образом жирные кислоты и пируват, образуемый в результате гликолиза в цитозоле. Эти вещества транспортируются из цитозоля в митохондриальный матрикс, где распадаются до двухуглеродных групп, присоединенных к ацетилкоферменту А (ацетил-СoА). В составе молекулы ацетил-СoА каждая ацетильная группа включается в цикл Кребса в качестве источника высокоэнергетических электронов. Электроны передаются в дыхательную цепь внутренней митохондриальной мембраны, где вследствие их переноса происходит извлечение энергии.

Так как большое количество высвобожденной энергии используется ферментами внутренней мембраны для образования АТФ из АДФ, эти реакции называют окислительным фосфорилированием [2, 6, 16, 26]. При прохождении электронов по дыхательной цепи происходит их «откачивание» из матрикса. АТФ-синтаза использует энергию гидролиза АТФ для переноса H^+ через мембрану, а при достаточно большом протонном градиенте протоны начинают «течь» через фермент в обратном направлении, что сопровождается синтезом АТФ. Энергия, высвобождаемая в процессе переноса электронов по дыхательной цепи, аккумулируется в форме электрохимического протонного градиента на внутренней мембране митохондрий.

Таким образом, митохондрии осуществляют большую часть клеточных процессов окисления и производят почти весь АТФ животной клетки. В результате «откачивания» протонов из матрикса создается трансмембранный электрохимический протонный градиент, обусловленный мембранным потенциалом и разностью рН. Энергия трансмембранного градиента используется для синтеза АТФ. Это обеспечивает эффективный обмен АТФ и АДФ между митохондрией и цитозолем, что позволяет поддерживать в клетке высокий уровень энергии [23, 27]. Синтез АТФ – не единственный процесс, идущий за счет энергии электрохимического градиента. В матриксе, где находятся ферменты, участвующие в цикле Кребса и других метаболических реакциях, необходимо поддерживать высокие концентрации различных суб-

стратов. Поэтому через внутреннюю мембрану должны транспортироваться различные несущие заряд субстраты. Их активно перекачивают против электрохимических градиентов встроенные в мембрану белки-переносчики. Энергия электрохимического протонного градиента используется также для переноса в матрикс ионов Ca^{2+} , которые играют важную роль в регуляции активности некоторых митохондриальных ферментов. Поглощение митохондриями ионов для удаления их из цитозоля имеет большое значение, их высокая концентрация в цитоплазме является опасной [2, 6, 24].

Одна из функций митохондрий – участие в образовании активных форм кислорода (АФК). Известно, что 1–2 % электронов при их переносе в дыхательной цепи идет на образование супероксидного анион-радикала $O_2^{\bullet -}$, который впоследствии преобразуется в перекись водорода (H_2O_2) и гидроксильный радикал ($\bullet OH$) согласно уравнению:

В норме АФК принадлежит роль мессенджеров, они поддерживают редокс-состояние клетки, участвуя в регуляции ее функциональной активности. К избыточной нагрузке АФК приводит несоответствие между донорами и акцепторами (O_2) электронов в дыхательной цепи, чему способствует как дефицит O_2 (гипоксия), так и его избыток, возникающий вследствие реоксигенации при восстановлении кровотока в ранее ишемизированной ткани (синдром ишемии-реперфузии). При взаимодействии $O_2^{\bullet -}$ с оксидом азота $NO^{\bullet}$ образуется мощный окислитель пероксинитрит ($ONOO^-$). Поэтому окислительный стресс может являться важным звеном патогенеза заболеваний гипоксического и реперфузионного генеза.

Одна из функций митохондрий – участие в апоптозе. Ряд условий способствует запуску митохондриального (внутреннего) пути апоптоза: гипоксия, дефицит факторов роста, усиление генерации в клетке АФК, необратимые повреждения ДНК и др. Он регулируется белками семейства Bcl-2, которые делятся на два класса. Белки первого класса, ингибирующие апоптоз, погружены в наружную мембрану митохондрий и регулируют проницаемость мембраны, а также уменьшают образование АФК; к их представителям относятся Bcl-2 и Bcl-XL.

Белки второго класса семейства Bcl-2 стимулируют развитие апоптоза. Они находятся в цитозоле, но после активации перемещаются к мембране митохондрий, где взаимодействуют с представителями первого класса семейства Bcl-2

с последующим ингибированием их функции. Представителями второго класса семейства Bcl-2 являются Bid, Bad, Bax и др. Активация белков второго класса семейства Bcl-2 вызывает повышение проницаемости внутренней мембраны митохондрии, вследствие чего происходят набухание матрикса митохондрии и разрыв наружной мембраны, меньшей по площади, чем внутренняя. При этом в мембране митохондрии образуется неселективный канал, увеличивающий ее проницаемость, что приводит к высвобождению цитохрома *c* и белка SMAC (second mitochondria-derived activator of caspases), или Smac/Diablo, в цитозоль. Поступивший в цитоплазму цитохром *c* взаимодействует с белком Apaf-1 (apoptotic protease activating factor-1) и привлекает каспазу-9, формируя при этом комплекс протеинов – апоптосому. Каспаза-9 в присутствии АТФ активируется, расщепляет и активирует каспазу-3, та в свою очередь расщепляет протеин цитоплазмы Bid, который после встраивания в мембрану митохондрии активирует каспазу-6 и каспазу-7. Белок SMAC, освободившийся из митохондрии, связывается с белками IAP (inhibitors of apoptosis), тем самым высвобождая каспазы [8, 31].

При повреждении митохондрий происходят нарушение синтеза АТФ, избыточное образование АФК, запуск апоптоза, повышается содержание Ca^{2+} в клетке с последующей активацией Ca^{2+} -зависимых ферментов (фосфолипаз, протеиназ, АТФаз, эндонуклеаз). Это приводит к деградации фосфолипидов, разрушению цитоскелета и клеточных мембран, дефициту энергии и фрагментации хроматина клеточного ядра.

Известно около тысячи молекулярных маркеров, использование которых позволяет детально изучить активность митохондрий при различных экспериментальных воздействиях, основные из них представлены в настоящем обзоре.

Маркеры энергетической функции митохондрий. АТФ-синтаза (ATP synthase) принадлежит к семейству альфа/бета АТФ-синтаз, в ее состав входят два структурных домена (F_1 – вне-мембранный катализатор и F_0 – протонный канал мембраны), соединенных центральным стержнем, который состоит из субъединиц γ , δ и ϵ и вместе с олигомером мембранной субъединицы представляет собой роторный домен фермента. Предполагается, что функция ϵ -субъединицы заключается в сборке остальных доменов фермента, ее мутация или дефицит снижает активность АТФ-синтазы. Изучение генов, необходимых для дифференцировки стволовых клеток, выявило важную роль митохондриальной АТФ-синтазы в этом процессе. Фермент способствует созреванию крист митохондрий во время дифферен-

цировки путем димеризации и специфической регуляции АТФ-синтазного комплекса. Высокая активность АТФ-синтазы при раковых заболеваниях обусловлена активацией гликолиза, устойчивостью к апоптозу, повышенной миграцией и интенсивной пролиферацией опухолевых клеток [3, 20, 29].

SDHA (succinate dehydrogenase complex, subunit A) – член семейства оксидоредуктаз, является субъединицей сукцинатдегидрогеназы, которая входит в состав комплекса митохондриальной транспортной цепи электронов и отвечает за перенос электронов от сукцината на убихинон (коэнзим Q). Показано, что мутации SDHA способствуют развитию феохромоцитомы и почечной карциномы [1, 33].

COX7A2 (cytochrome c oxidase subunit 7A2) принадлежит к семейству цитохром *c*-оксидазы VIIa, предполагаемая функция – регуляция активности цитохром *c*-оксидазы. Белок является ценным прогностическим маркером исхода глиомы: пациенты с более высокой экспрессией COX7A2 имели большую продолжительность жизни [10]. У мышей с недостаточной экспрессией COX7A2 обнаружен более низкий, чем у интактных животных, уровень глюкозы в крови после инъекции инсулина и пирувата. Примечательно, что скорость синтеза АТФ в печени таких мышей была снижена. Полученные данные свидетельствуют о том, что опосредованное COX7A2 митохондриальное дыхание играет важную роль в поддержании гомеостаза глюкозы, в связи с чем его нарушение будет способствовать патологии метаболических процессов. Белок экспрессируется в тканях с высоким потреблением энергии, таких как мозг, сердце, печень, а также при агрессивных формах рака молочной железы человека. Функционально COX7A2 способствует энергообразованию в эпителиальных клетках молочной железы, обеспечивая поддержание более высокой пролиферации, образованию опухолевых клонов и инвазии, тем самым способствуя развитию опухоли [25, 34].

COX_{IV} (cytochrome c oxidase subunit 4) – белок, который является одной из полипептидных цепей цитохром *c*-оксидазы, участвует в переносе электронов в митохондриях. Принадлежит к семейству оксидазы IV цитохрома *c*, характеризует эффективность цепи тканевого дыхания [22]. COX_{IV} может использоваться в качестве маркера колоректального рака. Большая часть энергии для опухолевой трансформации имеет митохондриальное происхождение. Различия в митохондриальной эффективности могут влиять на перерождение колоректальных аденоматозных полипов в аденокарциному. При тубулярных, ворсинчатых

аденомах и аденокарциноме отмечен более высокий уровень экспрессии COX_{IV} , чем при трубчатых полипах, что подтверждает важную роль белка в энергетическом метаболизме колоректальных клеток по мере их перехода от полипов к карциноме [32].

HADHA (*hydroxyacyl-CoA dehydrogenase trifunctional multienzyme complex subunit alpha*) относится к семейству 3-гидроксиацил-CoA-дегидрогеназ, является субъединицей фермента, участвующего в бета-окислении жирных кислот. Мутации в гене *HADHA* вызывают редкое ауто-сомно-рецессивное метаболическое расстройство, характеризующееся снижением активности митохондриального β -окисления жирных кислот [14].

Маркеры митохондриального пути апоптоза. *VDAC1* (*voltage-dependent anion channel-1*)/*porin* – белок семейства поринов, обеспечивает диффузию гидрофильных молекул, участвует в регуляции объема клеток и апоптозе, способствуя формированию пор в наружной митохондриальной мембране [35]. При исследовании опухолевых клеток рака шейки матки обнаружено, что высокая экспрессия *VDAC1* в значительной степени коррелирует с высокой частотой появления метастазов в лимфатические узлы и глубиной инвазии. Дальнейшее клиническое исследование подтвердило, что увеличение экспрессии *VDAC1* связано с более низкой выживаемостью и может использоваться в качестве потенциального прогностического маркера для пациентов с раком шейки матки. Функциональное исследование показало, что подавление экспрессии *VDAC1* снижает пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток.

AIF (*apoptosis-inducing factor*) принадлежит к FAD-зависимому семейству оксидоредуктаз, играет двойственную роль в контроле клеточного цикла. При апоптозе транслируется из митохондрий в ядро, где функционирует как проапоптотический фактор каспаза-независимого пути, тогда как в обычных условиях представляет собой антиапоптотический фактор благодаря оксидоредуктазной активности. Растворимая форма (*AIFsol*), обнаруженная в ядре, индуцирует независимую от каспазы фрагментацию хромосомной ДНК, а также активирует каспазу-7, тем самым индуцируя апоптоз. Играет важную роль в каспаза-независимой пикнотической гибели клеток, индуцированной перекисью водорода [8, 31].

Маркеры пластических процессов митохондрий. *Гексокиназа 1* (*hexokinase 1*) – белок, принадлежащий к семейству гексокиназ, участвует в регуляции углеводного обмена и метабо-

лизма гексозы. Содержит два домена, с доменом С связана каталитическая активность, а с доменом N – регуляторная. При экспериментальном моделировании болезни Паркинсона установлено накопление гексокиназы-1 в цитозоле вдали от ее обычного расположения в митохондриях [13].

Hsp60 (*heat shock protein 60*) принадлежит к семейству шаперонов, играющих большую роль в реализации адаптивных механизмов клетки. Участвует в транспорте митохондриальных белков, сборке макромолекул и созревании полипептидов, образующихся в митохондриальном матриксе [17]. Возможным источником аутоантигенов, экспрессируемых в тканях во время воспаления, являются белки теплового шока. Исследования показали, что *Hsp60* может функционировать в качестве вакцины для подавления аутоиммунных воспалительных реакций, в том числе при ревматоидном артрите [30].

TOMM20 (*translocase of outer mitochondrial membrane 20*) функционирует как транзитный пептидный рецептор на поверхности наружной мембраны митохондрий, облегчая транслокацию синтезированных митохондриальных пробелков в цитозоле [11]. *TOMM20* имеет различную экспрессию в опухолевых клетках. Так, клетки Риды – Штернберга (многоядерные клетки, обнаруживаемые в лимфоузлах при лимфоме Ходжкина) имеют высокую экспрессию *TOMM20*, в отличие от опухоли-ассоциированных макрофагов и лимфоцитов. Увеличение содержания белка в раковых клетках является признаком высокой метаболической гетерогенности между раковыми клетками и микроокружением опухоли и служит маркером неблагоприятного исхода заболевания [19].

Прохибитин (*prohibitin*) ингибирует синтез ДНК, возможно, участвует в регуляции активности митохондриального дыхания и активации мРНК. Мембранный прохибитин регулирует передачу сигналов мембранного транспорта, ядерный контролирует активацию транскрипции и клеточный цикл, локализованный в митохондриях стабилизирует митохондриальный геном и модулирует митохондриальный апоптотический путь. Кроме того, прохибитин может транслироваться в ядро или митохондрии при апоптозе [21].

Фратаксин (*frataxin*) играет важную роль во внутриклеточном гомеостазе железа: способствует биосинтезу гема и сборке железосерных кластеров, играет роль в защите от окислительного стресса благодаря способности катализировать окисление Fe^{2+} до Fe^{3+} , может хранить железо в виде ферригидрита (биоминерала, состоящего из октаэдров оксида и гидроксида железа) [5].

Нарушением функций митохондрий сопровождается любое заболевание, поэтому дальнейшее исследование функциональных особенностей митохондрий при различных патологиях в клинике и эксперименте, а также поиск новых диагностических маркеров перспективны и актуальны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baertling F., Sanchez-Caballero L., van den Brand M.A.M., Fung C.W., Chan S.H., Wong V.C., Hellebrekers D.M.E., de Coo I.F.M., Smeitink J.A.M., Rodenburg R.J.T., Nijtmans L.G.J. NDUFA9 point mutations cause a variable mitochondrial complex I assembly defect. *Clin. Genet.* 2018; 93: 111–118.
2. Boumans H., Grivell L.A., Berden J.A. The respiratory chain in yeast behaves as a single functional unit. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 4872–4877.
3. Boyer P.D. ATP synthase – past and future. *Biochim. Biophys. Acta.* 1998; 1365: 3–9.
4. Brand M.D., Murphy M.P. Control of electron flux through the respiratory chain in mitochondria and cells. *Biol. Rev.* 1987; 62: 141–193.
5. Britti E., Delaspre F., Feldman A., Osborne M., Greif H., Tamarit J., Ros J. Frataxin-deficient neurons and mice models of Friedreich ataxia are improved by TAT-MTScs-FXN treatment. *J. Cell. Mol. Med.* 2018; 22: 834–848.
6. Capaldi R.A., Darley-Usmar V., Fuller S., Millet F. Structural and functional features of the interaction of cytochrome c with complex III and cytochrome c oxidase. *FEBS Lett.* 1982; 138: 1–7.
7. Casey R.P. Membrane reconstitution of the energy-conserving enzymes of oxidative phosphorylation. *Biochim. Biophys. Acta.* 1984; 768: 319–347.
8. Chao D.T., Korsmeyer S.J. BCL-2 family: regulators of cell death. *Annu. Rev. Immunol.* 1998; 16: 395–419.
9. Chen X., Lu J. Analysis of mitochondrial gene mutations in a child with Leigh syndrome. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2019; 36 (4): 318–321.
10. Deng S., Li Y., Yi G., Lei B., Guo M., Xiang W., Chen Z., Liu Y., Qi S. Overexpression of COX7A2 is associated with a good prognosis in patients with glioma. *J. Neurooncol.* 2018; 136 (1): 41–50.
11. Festa B.P., Chen Z., Berquez M., Debaix H., Tokonami N., Prange J.A., Hoek G.V., Alessio C., Raimondi A., Nevo N., Giles R.H., Devuyst O., Luciani A. Impaired autophagy bridges lysosomal storage disease and epithelial dysfunction in the kidney. *Nat. Commun.* 2018; 9: 161.
12. Hackenbrock C.R. Lateral diffusion and electron transfer in the mitochondrial inner membrane. *Trends Biochem. Sci.* 1981; 6: 151–154.
13. Hauser D.N., Mamais A., Conti M.M., Primiani C.T., Kumaran R., Dillman A.A., Langston R.G., Beilina A., Garcia J.H., Diaz-Ruiz A., Bernier M., Fiesel F.C., Hou X., Springer W., Li Y., de Cabo R., Cookson M.R. Hexokinases link DJ-1 to the PINK1/parkin pathway. *Mol. Neurodegener.* 2017; 12: 70–77.
14. Hoffmann C., Hockele S., Kappler L., Hrabe de Angelis M., Haring H.U., Weigert C. The effect of differentiation and TGF β on mitochondrial respiration and mitochondrial enzyme abundance in cultured primary human skeletal muscle cells. *Sci. Rep.* 2018; 8: 737.
15. Holvoet P., Vanhaverbeke M., Geeraert B., de Keyser D., Hulsmans M., Janssens S. Low cytochrome oxidase 1 links mitochondrial dysfunction to atherosclerosis in mice and pigs. *PLoS One.* 2017; 12: e0170307.
16. Klingenberg M. Principles of carrier catalysis elucidated by comparing two similar membrane translocators from mitochondria, the ADP/ATP carrier and the uncoupling protein. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1985; 456: 279–288.
17. Magnoni R., Palmfeldt J., Hansen J., Christensen J.H., Corydon T.J., Bross P. The Hsp60 folding machinery is crucial for manganese superoxide dismutase folding and function. *Free Radic Res.* 2014; 48: 168–179.
18. Mescher A.L. Junqueira's Basic Histology: text and atlas. 15th ed. N.Y.: McGraw-Hill, 2018.
19. Mikkilineni L., Whitaker-Menezes D., Domingo-Vidal M., Spradlio J. Hodgkin lymphoma: A complex metabolic ecosystem with glycolytic reprogramming of the tumor microenvironment. *Semin. Oncol.* 2017; 44: 218–225.
20. Pecina P., Nůšková H., Karbanová V., Kaplanová V., Mráček T., Houštěk J. Role of the mitochondrial ATP synthase central stalk subunits γ and δ in the activity and assembly of the mammalian enzyme. *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* 2018; 1859 (5): 374–381.
21. Peng Y.T., Chen P., Ouyang R.Y., Song L. Multifaceted role of prohibitin in cell survival and apoptosis. *Apoptosis.* 2015; 20 (9): 1135–1149.
22. Powell K.A., Davies J.R., Taylor E., Wride M.A., Votruba M. Mitochondrial localization and ocular expression of mutant Opa3 in a mouse model of 3-methylglutaconic aciduria type III. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (7): 4369–4380.
23. Prince R.C. The proton pump of cytochrome oxidase. *Trends Biochem. Sci.* 1988; 13: 159–160.
24. Sas K., Robotka H., Toldi J., Vécsei L. Mitochondria, metabolic disturbances, oxidative stress and the kynurenine system, with focus on neurodegenerative disorders. *J. Neurol. Sci.* 2007; 15: 221–239.
25. Shiba S., Ikeda K., Horie-Inoue K., Nakayama A., Tanaka T., Inoue S. Deficiency of COX7RP, a mitochondrial supercomplex assembly promoting factor, lowers blood glucose level in mice. *Sci. Rep.* 2017; 7: 7606.
26. Silva S., Ghilarone T., Schreiber K., Grant D., White T., Frisard M., Sukhanov S., Chandrasekar B.,

- Delafontaine P., Yoshida T. Angiotensin II suppresses autophagy and disrupts the ultrastructural morphology and function of mitochondria in mouse skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 2019. 126 (6): 1550–1562.
27. Slater E.C. The Q Cycle, an ubiquitous mechanism of electron transfer. *Trends Biochem. Sci.* 1983; 8: 239–242.
28. Srere P.A. The structure of the mitochondrial inner membrane-matrix compartment. *Trends Biochem. Sci.* 1982; 7: 375–378.
29. Teixeira F.K., Sanchez C.G., Hurd T.R., Seifert J.R., Czech B., Preall J.B., Hannon G.J., Lehmann R. ATP synthase promotes germ cell differentiation independent of oxidative phosphorylation. *Nat. Cell Biol.* 2015; 17 (5): 689–696.
30. Van Eden W., Jansen M., Ludwig I., Leufkens P. Heat shock proteins can be surrogate autoantigens for induction of antigen specific therapeutic tolerance in rheumatoid arthritis. *Front. Immunol.* 2019; 10: 279.
31. Veis D.J., Sorenson C.M., Shutter J.R., Korsmeyer S.J. Bcl-2-deficient mice demonstrate fulminant lymphoid apoptosis, polycystic kidneys, and hypopigmented hair. *Cell.* 1993; 75: 229–240.
32. Wallace L., Cherian A., Adamson P. Comparison of pre- and post-translational expressions of COXIV-1 and MT-ATPase 6 genes in colorectal adenoma-carcinoma tissues. *J. Carcinog. Mutagen.* 2018; 9: 1000319.
33. Young B. Wheater's Functional Histology: a text and colour atlas. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2013. 464 p.
34. Zhang K., Wang G., Zhang X., Hüttemann P.P., Qiu Y., Liu J., Mitchell A., Lee I., Zhang C., Lee J.S., Pecina P., Wu G., Yang Z.Q., Hüttemann M., Grossman L.I. COX7AR is a stress-inducible mitochondrial COX subunit that promotes breast cancer malignancy. *Sci. Rep.* 2016; 6: 31742.
35. Zhang X., Zhao X., Li Y., Zhou Y., Zhang Z. Long noncoding RNA SOX21-AS1 promotes cervical cancer progression by competitively sponging miR-7/VDAC1. *J. Cell. Physiol.* 2019; 234 (10): 17494–17504.

Сведения об авторах:

Бонь Е.И., к.б.н., e-mail: e_bon@list.ru

Максимович Н.Е., д.м.н., проф., e-mail: mne@grsmu.by

Information about authors:

Bon L.I., candidate of biological sciences, e-mail: asphodela@list.ru

Maksimovich N.Ye., doctor of medical sciences, professor, e-mail: mne@grsmu.by