

ТАКСОНОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМОВ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ТРАНСПОРТА Ca^{2+} В МИТОХОНДРИЯХ

© 2019 г. М. В. Дубинин^{а, *}, К. Н. Белослудцев^{а, б}

^аМарийский государственный университет,
424000, Республика Марий Эл, Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1, Россия

^бИнститут теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
192290, Пущино, Институтская, 3, Россия

*e-mail: dubinin1989@gmail.com

Поступила в редакцию 20.02.2019 г.

После доработки 19.03.2019 г.

Принята к публикации 22.03.2019 г.

Митохондрии играют важнейшую роль в регуляции гомеостаза внутриклеточного Ca^{2+} у эукариот. Прогресс в развитии молекулярно-генетических методов исследования живых систем позволил идентифицировать структуры, обеспечивающие специфический транспорт Ca^{2+} в митохондриях, среди которых Ca^{2+} -унипортер (MCU), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник (NCLX) и $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -антипортер (Letm1). Исследование архитектуры и функционирования этих систем на разных уровнях организации живых организмов может дать представление о возникновении и эволюции систем Ca^{2+} гомеостаза, а также выявить общие механизмы регуляции и управления этими системами в норме и патологии. В настоящем обзоре рассмотрены таксономические особенности строения и функционирования специфических систем транспорта кальция в митохондриях эукариот, а также приведены свидетельства существования гомологичных структур у прокариотических организмов.

Ключевые слова: митохондрии, транспорт Ca^{2+} , Ca^{2+} -унипортер, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник, эволюционная биохимия

DOI: 10.1134/S0233475519040030

ВВЕДЕНИЕ

Начало XXI века ознаменовалось важными открытиями в области митохондриологии и клеточной биологии, связанными с регуляцией кальциевого гомеостаза в норме и патологии. Прежде всего, они связаны с выяснением молекулярной структуры и параметров функционирования основных систем специфического транспорта Ca^{2+} , осуществляющих вход и выход Ca^{2+} из митохондрий. Одним из первых еще в 2009 году был идентифицирован $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -обменник (Letm1) [1], год спустя – $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник (NCLX) [2], опосредующий обмен Ca^{2+} на Na^+ в митохондриях возбудимых тканей, а также MICU1 (mitochondrial calcium uptake 1), один из регуляторов входа Ca^{2+} в эти органеллы [3]. В 2011 году была идентифицирована собственно канальная субъединица Ca^{2+} -унипортера (MCU – mitochondrial calcium uniporter) – белок, осуществляющий вход ионов Ca^{2+} в митохондрии и проявляющий чувствительность к рутению красному [4]. В последующие

2 года были идентифицированы и охарактеризованы еще несколько регуляторов входа Ca^{2+} в митохондрии: MCUB, MICU2, MCUR1, EMRE, SLC25A23 [5–9]. Все эти открытия позволили установить, что за транспорт Ca^{2+} в митохондриях ответственен целый ряд структур, архитектура и параметры функционирования которых зависят от типа ткани, а также от внешних и внутренних факторов (табл. 1). Стоит отметить, что наряду со специфическими механизмами транспорта Ca^{2+} в митохондриях в настоящее время широко изучается структура и функционирование неспецифических Ca^{2+} -зависимых систем выхода ионов Ca^{2+} из этих органелл – митохондриальных пор, о функционировании которых опубликовано множество замечательных обзоров [10, 11].

В большинстве исследований, посвященных изучению молекулярных структур, ответственных за специфический транспорт Ca^{2+} в митохондриях, в качестве лабораторных животных использовались в основном млекопитающие или другие модельные животные. Между тем, необходимо отметить, что транспорт Ca^{2+} в митохондриях обнаружен у представителей практически всех таксономических групп эукариотических организмов (табл. 2). Это подтверждает и анализ современных баз данных (Pubmed, Pfam, Uniprot, и

Список сокращений: MCU – митохондриальный Ca^{2+} -унипортер, Letm1 – $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -обменник, NCLX – $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник, MICU – регуляторная воротная субъединица Ca^{2+} -унипортера.

другие), в которых, по крайней мере на уровне генов, можно попытаться понять закономерности появления или исчезновения тех или иных структур митохондриальных систем входа и выхода ионов Ca^{2+} в различных таксонах. При этом функционирование Ca^{2+} -транспортирующих систем митохондрий различается не только между таксонами, но зачастую даже в пределах одного класса живых эукариотических организмов. В настоящем обзоре мы сделали попытку систематизировать данные как о структурных, так и о функциональных особенностях систем специфического транспорта Ca^{2+} в митохондриях различных таксономических групп эукариот, а также выявить предполагаемые гомологичные структуры у прокариотических организмов.

ТАКСОНОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ Ca^{2+} -УНИПОРТА В МИТОХОНДРИЯХ

Согласно современным представлениям, митохондриальный Ca^{2+} -унипортер млекопитающих представляет из себя комплекс белков, сформированный из мембранных порообразующих компонентов (MCU, MCUb) и связанных с MCU регуляторов — MICU1,2, EMRE, MCUR1 и др. (табл. 1). Вместе с тем, по-видимому, лишь MCU и MICU1 являются основными компонентами митохондриального транспорта Ca^{2+} , поскольку только они присутствуют во всех основных эволюционных ветвях эукариот, у которых обнаружено поглощение Ca^{2+} митохондриями (табл. 2) [12]. В целом, для всех хордовых характерна схожая структура унипортера [13]. Как указано выше, транспорт кальция наиболее изучен у млекопитающих, что обусловлено важностью регуляции кальциевого гомеостаза в клетке как в норме, так и при патологических процессах. Давно известно, что митохондрии разных хордовых (млекопитающих, птиц, рептилий и рыб) способны с высокой аффинностью транспортировать Ca^{2+} в матрикс [14–17]. Процесс поглощения Ca^{2+} через Ca^{2+} -унипортер происходит по градиенту электрохимического потенциала, который может генерироваться как при окислении субстратов дыхания, так и активации АТФ-азной активности митохондрий. Селективным неконкурентным ингибитором Ca^{2+} -унипортера является рутений красный, а также его производное — Ru360. Кроме этого, поглощение Ca^{2+} подавляется лантаноидами, Mg^{2+} и другими двухвалентными металлами, а также АТФ (подробнее в обзорах [18, 19]). Стоит отметить, что скорость транспорта иона может сильно варьировать даже в пределах одного класса. Так, скорость поглощения Ca^{2+} митохондриями печени голубей значительно ниже, чем митохондриями курицы [20]. Подобная картина наблюдается и у низших позвоночных, например, рептилий [14], что может быть связано с более низким уровнем метаболической активности. Кроме того, известно, что у гибернирующих

млекопитающих происходит подавление транспорта кальция и других ионов [21]. Можно предположить, что такие различия могут быть связаны как с подавлением окислительного метаболизма, так и с изменениями в соотношении канальных и регуляторных субъединиц унипортера. Однако о подобных исследованиях на настоящий момент ничего не известно.

Данные о транспорте ионов Ca^{2+} у многих групп беспозвоночных животных носят достаточно разрозненный характер. Согласно [14] митохондрии членистоногих, в частности насекомых (*Phormia regina*), не способны аккумулировать Ca^{2+} , в то же время показано [22, 30], что митохондрии цикад *Magiccada septendecim* способны с высокой аффинностью транспортировать Ca^{2+} . Наиболее подробно механизм транспорта кальция исследован в митохондриях *Drosophila melanogaster*. Показано, что для митохондрий этих насекомых характерен механизм высокоаффинного транспорта Ca^{2+} , который, как и у хордовых, проявляет чувствительность к рутению красному [23, 31]. При этом стоит отметить, что помимо MCU, митохондрии *D. melanogaster* содержат также регуляторные субъединицы EMRE [24, 32] и MICU1 [25, 33], но не MCUb. Способность к энергозависимому транспорту кальция обнаружена также у ракообразных (*Lepidophthalmus louisianensis* и *Artemia franciscana*) [26, 27, 34, 35]. При этом гены, кодирующие MCUb и EMRE, отсутствуют у многих членистоногих и нематод [28, 36].

Митохондрии низших эукариот, в частности простейших (кинетопластыды *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania mexicana*, *L. agamae*, *L. donovani*, *Crithidia fasciculata*, *T. brucei* и *Herpetomonas* sp.), подобно митохондриям животных способны к электрогенному поглощению Ca^{2+} , который чувствителен к рутению красному и обладает низкой аффинностью [29–32]. В митохондриях *L. braziliensis* также выявлен низкоаффинный энергозависимый механизм транспорта кальция, проявляющий чувствительность к FCCP [33]. Помимо кинетопластид гомологи MCU найдены у амебофлагеллят (*Naegleria gruberi*), оомицетов (*Phytophthora infestans*) и инфузорий (*Tetrahymena thermophila*). Показано, что MCU *T. cruzi* представляет собой белок массой 30 кДа. У *T. cruzi* найдены также регуляторные субъединицы MCUb, MICU1 и MICU2, но не EMRE [34]. Кроме того, обнаружены уникальные субъединицы, названные MCUc и MCUd, характерные только для трипаносоматид [35]. Интересно, что митохондрии *T. cruzi* с нокаутом гена, кодирующего MCU, были неспособны поглощать Ca^{2+} . Нокаут MCUb приводил к аналогичному эффекту, с другой стороны, сверхэкспрессия MCUb в клетке *T. cruzi* активировала кальциевый транспорт в митохондриях [36]. Стоит отметить, что гомологи MCU не найдены в других основных линиях простейших, включая споровиков (*Plasmodium* spp., *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* spp., *Eimeria* spp.) и других эукари-

Таблица 1. Компоненты системы специфического транспорта кальция в митохондриях

| Название | M | Функция | Ссылка |
|--|----|--|--------|
| Ca^{2+}-унипортер | | | |
| MCU (C10ORF42; CDC109A) | 40 | Каналообразующая субъединица унипортера. Подавление экспрессии MCU снижает эффективность поглощения Ca^{2+} митохондриями; Сверхэкспрессия, напротив, значительно усиливает эффективность поглощения Ca^{2+} | [4] |
| MCU β (CCDC109B) | 33 | Паралог MCU. Не проявляет канальной активности. Отношение MCU/MCU β в разных тканях является одним из важных механизмов регулирования транспорта Ca^{2+} в митохондриях | [5] |
| MICU1 (SVARA1; EFHA3) | 54 | Часть воротного механизма Ca^{2+} -унипортера, в состоянии покоя (при низкой концентрации внутриклеточного Ca^{2+}) закрывает канал. Нокаут приводит к увеличению концентрации митохондриального Ca^{2+} и повышает чувствительность к открытию МРТ-поры | [3] |
| MICU2 (EFHA1) | 45 | Образует гетеродимер с MICU1, формируя активный воротный механизм унипортера | [6] |
| MICU3 (EFHA2) | 55 | Позитивный регулятор транспорта Ca^{2+} , образует димеры с MICU1, но не MICU2. Показано, что экспрессия в клетках линии HeLa, где он обычно не экспрессируется, вызывает значительное увеличение скорости поглощения Ca^{2+} | [70] |
| MCUR1 (C6ORF79; CDC90A) | 40 | Предполагается, что ответственен за взаимодействие MCU и EMRE. В митохондриях мышечных с нокаутом MCUR1 наблюдалось уменьшение количества собранных комплексов кальциевого унипортера и снижение скорости транспорта Ca^{2+} в митохондриях | [7] |
| EMRE (C22ORF32; SMDT1) | 10 | Обеспечивает взаимодействие димера MICU1-MICU2 с MCU. Нокаут полностью устраняет возможность митохондрией транспортировать ионы Ca^{2+} даже при сверхэкспрессии MCU | [8] |
| Системы выхода кальция | | | |
| NCLX (SLC8B1) | 60 | Способствует выбросу Ca^{2+} из матрикса в обмен на ионы Na^+ или Li^+ . Нокаут вызывает летальность эмбрионов в течение первых дней после нокаута, что связано с увеличенным содержанием Ca^{2+} в митохондриях и индукцией МРТ-поры | [2] |
| Letm1 (SLC55A1) | 70 | Предполагается, что в зависимости от условий может транспортировать Ca^{2+} как в митохондрии, так и из них. Молекулярный механизм работы не установлен | [64] |

Таблица 2. Таксономические особенности структуры и функционирования специфических систем транспорта кальция в митохондриях разных классов эукариот

| Вид | Механизм входа Ca ²⁺ | Субъединицы кальциевого унипортера | | | | Механизм выхода Ca ²⁺ | | Ссылки |
|----------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|------------------|------|------|----------------------------------|-------|---------------------|
| | | MCU | MCU _b | MICU | EMRE | NCLX | Letm1 | |
| 1. Грибы | | | | | | | | |
| 1.1. Хитридиомицеты | | | | | | | | |
| <i>Spizellomyces punctatus</i> | ? | + | – | + | – | – | + | [12, 71] |
| 1.2. Сордариомицеты | | | | | | | | |
| <i>Neurospora crassa</i> | + | + | – | – | – | – | + | [12, 72] |
| 1.3. Сахаромицеты | | | | | | | | |
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | –# | – | – | – | – | – | + | [8, 12, 73–75] |
| 2. Растения | | | | | | | | |
| 2.1. Хлорофициевые | | | | | | | | |
| <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> | ? | + | – | + | – | – | + | [12, 76] |
| 2.2. Однодольные | | | | | | | | |
| <i>Zea mays</i> | + | + | – | + | – | – | + | [12, 77] |
| 2.3. Двудольные | | | | | | | | |
| <i>Arabidopsis thaliana</i> | + | + | – | + | – | – | + | [8, 12, 68, 73, 78] |
| 3. Простейшие | | | | | | | | |
| 3.1. Слизевики | | | | | | | | |
| <i>Dictyostelium discoideum</i> | + | + | – | + | – | – | + | [12, 54, 79] |
| 3.2. Кинетопласты | | | | | | | | |
| <i>Leishmania braziliensis</i> | + | + | + | + | – | – | + | [8, 12, 33, 80] |
| <i>Trypanosoma cruzi</i> | + | + | + | + | – | – | + | [8, 12, 80, 81] |
| 4. Животные | | | | | | | | |
| 4.1. Хромалореи | | | | | | | | |
| <i>Caenorhabditis elegans</i> | + | + | – | + | + | – | + | [12, 82] |

Таблица 2. Окончание

| Вид | Механизм входа Ca ²⁺ | Субъединицы кальциевого унипортера | | | Механизм выхода Ca ²⁺ | | Ссылки | |
|--------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|------------------|------|----------------------------------|------|--------|-------------------------|
| | | MCU | MCU ^b | MICU | EMRE | NCLX | | Letm1 |
| 4.2. Брюхоногие | | | | | | | | |
| <i>Potamocera canaliculata</i> | ? | + | – | + | – | – | + | [83] |
| 4.3. Максиллоподы | | | | | | | | |
| <i>Eurytemora affinis</i> | ? | + | ? | + | ? | ? | + | [84] |
| 4.4. Насекомые | | | | | | | | |
| <i>Drosophila melanogaster</i> | + | ++ | – | ++ | + | ++ | ++ | [12, 23, 24, 85, 86] |
| 4.5. Лучепёрые рыбы | | | | | | | | |
| <i>Danio rerio</i> | + | ++ | + | ++ | + | ++ | ++ | [12, 16, 87–90] |
| 4.6. Амфибии | | | | | | | | |
| <i>Xenopus tropicalis</i> | + | ++ | + | ++ | + | ++ | ++ | [12, 73, 91, 92] |
| 4.7. Рептилии | | | | | | | | |
| <i>Anolis carolinensis</i> | ? | ++ | + | ++ | + | ++ | ++ | [93] |
| 4.8. Птицы | | | | | | | | |
| <i>Gallus gallus</i> | + | ++ | + | ++ | + | ++ | ++ | [8, 12, 14, 73, 94, 95] |
| <i>Columba livia</i> | + | ++ | + | ++ | + | ++ | ++ | [20, 96] |
| 4.9. Млекопитающие | | | | | | | | |
| <i>Mus musculus</i> | + | ++ | + | ++ | + | ++ | ++ | [2, 4, 5, 8, 14, 97] |
| <i>Homo sapiens</i> | + | ++ | + | ++ | + | ++ | ++ | [2, 4, 5, 8, 97, 98] |

Примечание. В таблице отмечено наличие (+) или отсутствие (–) механизма кальциевого унипортера, основных субъединиц кальциевого унипортера, а также механизма специфического выброса Ca²⁺. Используются открытые базы данных нуклеотидных последовательностей (GenBank) и белков (UniProt, PDB).
 * – Известна аминокислотная последовательность белка.
 # – Транспорт кальция возможен только в присутствии Ca²⁺-ионофора.
 ? – Данные отсутствуют.

от имеющих митосомы (*Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*) [12].

В митохондриях грибов *Yarrowia lipolytica* и *Saccharomyces cerevisiae* отсутствует механизм поглощения кальция, чувствительного к рутению красному [37, 38]. Это согласуется с данными об отсутствии MCU у дрожжевых грибов [12]. В то же время, в митохондриях дрожжей *Endomyces magnusii* и *Dipodascus magnusii* имеются другие механизмы транспорта Ca^{2+} , активируемые рутением красным [38–40]. При этом гомологи MCU и MICU обнаружены во многих грибах, включая многие базидиомицеты и раннее ответвление хитридиомицетов (*Allomyces macrogynus*) [12].

Способность митохондрий растений, в частности кукурузы, поглощать ионы кальция впервые обнаружена более 50 лет назад [41]. Однако дальнейшие исследования выявили противоречивую картину. Митохондрии, выделенные из большинства растений, были способны поглощать добавленный кальций [42, 43], другие, например овес, такой способностью не обладали [44, 45]. Транспорт кальция в митохондрии растений требует энергизации органелл и подавляется в присутствии ингибиторов дыхательной цепи, таких как антимицин А, KCN, и NaN_3 [42]. Поглощение Ca^{2+} в митохондриях растений может быть опосредовано низкоаффинным энергезависимым P_i -зависимым симпортом, который характеризуется низкой или вовсе отсутствующей чувствительностью к рутению красному и лантаноидам [40, 43, 46, 47], или же обусловлен унипортом Ca^{2+} [48]. Показано, что циклоспорин А ингибирует транспорт Ca^{2+} в митохондриях *Citrus sinensis* [49], что, возможно, связано с влиянием на MPT-пору.

В геномах нескольких видов растений были идентифицированы гомологи MCU [50, 51]. В геноме *Arabidopsis* обнаружено шесть генов гомологов MCU животных, ряд из которых, как предполагается, ассоциированы с хлоропластами [12]. К настоящему времени охарактеризованы лишь два гомолога (AtMCU1 и AtMCU2) [52, 53], локализованных в митохондриях, которые, как предполагается, являются канальными субъединицами. У этих растений в случае отсутствия или, наоборот, сверхэкспрессии AtMCU1 наблюдается угнетение роста корня на фоне изменения ультраструктуры митохондрий [52]. Установлено, что нокаут AtMCU2 приводит к нарушению прорастания пыльцевых зерен у растений этого вида [53]. Кроме того, в митохондриях растений в зависимости от вида обнаружены один или два гомолога MICU, а также MCUR1 [54]. Показано, что *Arabidopsis* имеет только один ген *MICU*, и нокаут этого гена существенно влияет на динамику Ca^{2+} в митохондриях [55]. Роль MCUR1 в транспорте кальция в митохондриях растений является предметом дискуссии, этот белок также рассматривается как фактор сборки цитохромоксидазы [56, 57]. Недавно показано, что один из гомологов MCU *A. thaliana*, а именно MCU1, способен фор-

мировать Ca^{2+} -селективные каналы при встраивании в бислоиные липидные мембраны, которые ингибируются рутением красным и Gd^{3+} [52]. При этом в митохондриях *A. thaliana* MICU представляет собой функциональный гомолог MCU2 митохондрий млекопитающих, который ингибирует MCU1 [52, 54]. Установлено, что как нокаут, так и сверхэкспрессия MCU1 в *A. thaliana* приводит к изменению ультраструктуры митохондрий клеток корня (MCU1 экспрессируется именно в корнях растений) и угнетает рост этого органа [52].

Недавно в митохондриях растений обнаружили глутамат-зависимые каналы GLR3.5, способные транспортировать Ca^{2+} . Растения *A. thaliana*, в которых этот переносчик был генетически инактивирован, отличались низкой эффективностью поглощения кальция [58]. В то же время отсутствуют прямые доказательства участия этого белка в транспорте кальция митохондриями. Предполагается, что в митохондриях растений GLR3.5 может функционировать подобно глутаматным NMDA-рецепторам, локализованным в митохондриях нейронов млекопитающих и способным переносить Ca^{2+} [59].

Стоит отметить, что наличие предполагаемых гомологов канальной субъединицы унипортера (MCU) предсказано также для ряда прокариотических организмов. Так, представители бактериоидов/хлоробий (*Prevotella oris*, *Chlorobium phaeobacteroides* и *Cytophaga hutchinsonii*) содержат предполагаемые гомологи MCU. Более того, предсказано, что *C. hutchinsonii* имеет аналогичную эукариотам организацию домена и наличие основных субъединиц, необходимых для транспорта кальция [12]. Данные последних исследований показывают, что MCU эукариот гомологичны Mg^{2+} -переносчикам прокариот [60]. Стоит, однако, отметить отсутствие на сегодняшний день сведений об изучении функциональной активности Ca^{2+} -селективных каналов у прокариот.

Таким образом, несмотря на то, что практически у всех эукариотических организмов обнаружено поглощение Ca^{2+} митохондриями, этот процесс очень сильно отличается в зависимости от вида живых организмов (табл. 2). Гомологичные унипортеру структуры выявлены в мембранах ряда прокариот. Можно предположить, что подобные организмы могли выступать в качестве эндосимбионтов первых эукариот. У большинства растений, ряда простейших и некоторых низших животных кальциевый унипортер представлен не только канальной субъединицей MCU, но и регуляторной MICU. Лишь у высоко развитых кинетопластид появляется паралог MCU – MCUb, играющий важную регуляторную роль в транспорте ионов Ca^{2+} в митохондриях [5]. Это, по всей видимости, обуславливает схожесть параметров транспорта Ca^{2+} митохондриями кинетопластид и животных [29–32]. Для митохондрий животных характерно наличие полного набора субъединиц кальциевого унипортера, включая EMRE и MCUR1, которые формируют и поддерживают

функционирование единого комплекса унипортера (MCUC – mitochondrial calcium uniporter complex), обеспечивающего высокоэффективный селективный транспорт кальция в органеллы [28]. При этом считается, что соотношение различных субъединиц друг к другу (прежде всего MCUC/MCUB, MCUC/MiCU1 и MiCU1/MiCU2) определяет кинетические параметры транспорта Ca^{2+} в органеллах разных тканей [28].

Отдельного внимания заслуживает система транспорта кальция в митохондриях грибов. Наиболее древние ветви этих организмов, в частности, хитридиомицеты, также содержат канальную субъединицу MCUC и регуляторную MiCU [12]. Однако в ходе эволюции у филогенетически молодых ветвей (аскомицет и базидиомицет) MiCU исчезает, а у сахаромицетов и вовсе происходит полная элиминация структуры кальциевого унипортера [12], что, по всей видимости, связано с утратой значения кальциевого транспорта.

ТАКСОНОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМОВ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ВЫБРОСА Ca^{2+} ИЗ МИТОХОНДРИЙ

Митохондрии, как известно, способны не только поглощать, но и выбрасывать Ca^{2+} . Баланс в работе митохондриальных систем входа и выхода кальция, обеспечиваемый слаженной работой этих систем, необходим для поддержания внутриклеточного кальциевого гомеостаза. Считается, что выброс Ca^{2+} в митохондриях млекопитающих обеспечивается двумя системами – Na^+ -зависимым и Na^+ -независимым выходом, осуществляющими обмен Ca^{2+} на Na^+ и H^+ соответственно. Показано, что эти системы обеспечивают медленный выброс кальция из органелл – скорость транспорта ионов через них значительно уступает скорости поглощения кальция через кальциевый унипортер [61, 62].

Переносчик, ответственный за $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмен (60 кДа), был идентифицирован в 2010 году как антипортер внутренней мембраны митохондрий, способный выбрасывать ион Ca^{2+} в обмен на ионы Na^+ или Li^+ (NCLX – $\text{Na}^+/\text{Li}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger) [2]. Он принадлежит к суперсемейству Ca^{2+} /катион⁺-антипортеров, которые обеспечивают обмен ионов Ca^{2+} на какой-либо одновалентный катион (Na^+ , Li^+ , K^+ или H^+) [63]. В отличие от Na^+ -зависимого пути выброса ионов Ca^{2+} из митохондрий не существует единого мнения о структуре, ответственной за Na^+ -независимый выброс иона. Роль $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -обменника, как полагают, может выполнять Letm1 [64]. Таким образом, предполагается, что этот белок в зависимости от условий может транспортировать Ca^{2+} как в митохондрии, так и из них.

Как видно из табл. 2, система выброса Ca^{2+} из митохондрий обнаружена у многих классов позвоночных, причем это касается как Na^+ -зависимого, так и Na^+ -независимого механизмов. Наличие механизма

выхода кальция, подобного NCLX млекопитающих, показана в митохондриях *D. melanogaster* [23].

У кинетопластов (*T. cruzi*) обнаружен Na^+ -независимый механизм $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -обмена [32]. Это согласуется с данными филогенетического анализа, свидетельствующими об отсутствии ортологов NCLX у ранних эукариот [65] (табл. 2).

Установлено, что геном *Arabidopsis* кодирует пять гомологичных белков, которые относятся к Ca^{2+} /катион⁺-обменникам [66]. Предполагается, что эти белки играют роль в клеточных сигнальных путях, не связанных с митохондриями. Выход Ca^{2+} из митохондрий растений может быть обусловлен Na^+ -независимым механизмом $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -обмена [67]. Геном *Arabidopsis* содержит два гена, гомологичных LETM1. При этом растение с генетическим нокаутом этих двух генов было нежизнеспособным [68]. Частичный нокаут LETM в линии *letm1-1^{-/-}* LETM2-1^{+/-} не влиял на морфологию митохондрий, но снижал эффективность транспорта белков в органеллах [68]. Подобный эффект обнаружен также у дрожжей, для которых характерно отсутствие LETM1 [69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних 10 лет, связанные с идентификацией структур, ответственных за транспорт ионов Ca^{2+} в митохондриях, позволили переосмыслить накопленные за 60-летнюю историю вопроса данные и понять, что лежит в основе способности митохондрий тех или иных организмов транспортировать ионы Ca^{2+} . В настоящем обзоре мы попытались обобщить имеющиеся данные. Можно отметить, что в филогенезе шло постепенное усложнение структуры митохондриального Ca^{2+} -унипортера. Начав с двух субъединиц, митохондриальный кальциевый унипортер “обвешивался” дополнительными белками, достигнув “совершенства” у позвоночных животных, комплекс унипортера у которых насчитывает в настоящее время семь субъединиц. Одна из основных причин формирования такой структуры кроется, вероятно, в совершенствовании и усложнении внутриклеточных сигнальных систем позвоночных животных и роли ионов Ca^{2+} в этих системах. О потребности в механизмах тонкой настройки регулирования концентрации Ca^{2+} в клетке может свидетельствовать и появление лишь у сложноорганизованных животных системы $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника. Действительно, данные многочисленных исследований свидетельствуют о важности механизмов транспорта Ca^{2+} митохондриями в регуляции гомеостаза внутриклеточного Ca^{2+} у позвоночных животных. Вместе с тем эволюция некоторых отделов грибов шла по линии упрощения структуры, приводя к полному исчезновению структур, ответственных за транспорт Ca^{2+} у дрожжей.

Несмотря на то, что структура кальциевого унипортера установлена, осталось еще много не выясненных вопросов, включая определение архитектуры митохондриальных Ca^{2+} -транспортирующих белков у организмов различных таксономических групп. Кроме того, не менее важным остается вопрос о механизмах регуляции и управления этими системами у организмов, способных переносить неблагоприятные условия. Возможно, эти данные могут способствовать разработке стратегий борьбы с некоторыми заболеваниями человека.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (№18-75-00011 (глава 1)), РФФИ (№18-315-20011) и Министерства образования и науки РФ (госзадание №6.5170.2017/8.9).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Jiang D., Zhao L., Clapham D.E. 2009. Genome-wide RNAi screen identifies Letm1 as a mitochondrial $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$ antiporter. *Science*. **326**, 144–147.
- Palty R., Silverman W.F., Hershinkel M., Caporale T., Sensi S.L., Parnis J., Nolte C., Fishman D., Shoshan-Barmatz V., Herrmann S., Khananshvil D., Sekler I. 2010. NCLX is an essential component of mitochondrial $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ exchange. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **107**, 436–441.
- Perocchi F., Gohil V.M., Girgis H.S., Bao X.R., McCombs J.E., Palmer A.E., Mootha V.K. 2010. MICU1 encodes a mitochondrial EF hand protein required for Ca^{2+} uptake. *Nature*. **467**, 291–296.
- De Stefani D., Raffaello A., Teardo E., Szabo I., Rizzuto R. 2011. A forty-kilodalton protein of the inner membrane is the mitochondrial calcium uniporter. *Nature*. **476**, 336–340.
- Raffaello A., De Stefani D., Sabbadin D., Teardo E., Merli G., Picard A., Checchetto V., Moro S., Szabo I., Rizzuto R. 2013. The mitochondrial calcium uniporter is a multimer that can include a dominant-negative pore-forming subunit. *EMBO J*. **32**, 2362–2376.
- Plovanich M., Bogorad R.L., Sancak Y., Kamer K.J., Strittmatter L., Li A.A., Girgis H.S., Kuchimanchi S., De Groot J., Speciner L., Taneja N., Oshea J., Kotliansky V., Mootha V.K. 2013. MICU2, a paralog of MICU1, resides within the mitochondrial uniporter complex to regulate calcium handling. *PLoS ONE*. **8**, e55785.
- Mallilankaraman K., Cardenas C., Doonan P.J., Chandramoorthy H.C., Irrinki K.M., Golener T., Csordas G., Madireddi P., Yang J., Müller M., Miller R., Kolesar J.E., Molgo J., Kaufman B., Hajnoczky G., Foskett J.K., Madesh M. 2012. MCUR1 is an essential component of mitochondrial Ca^{2+} uptake that regulates cellular metabolism. *Nat. Cell Biol*. **14**, 1336–1343.
- Sancak Y., Markhard A.L., Kitami T., Kovacs-Bogdan E., Kame K.J., Udeshi N.D., Carr S.A., Chaudhuri D., Clapham D.E., Li A.A., Calvo S.E., Goldberger O., Mootha V.K. 2013. EMRE is an essential component of the mitochondrial calcium uniporter complex. *Science*. **342**, 1379–1382.
- Hoffman N.E., Chandramoorthy H.C., Shanmughapriya S., Zhang X.Q., Vallem S., Doonan P.J., Mallilankaraman K., Guo S., Rajan S., Elrod J.W., Koch W.J., Cheung J.Y., Madesh M. 2014. SLC25A23 augments mitochondrial Ca^{2+} uptake, interacts with MCU, and induces oxidative stress-mediated cell death. *Mol. Biol. Cell*. **25**, 936–947.
- Halestrap A.P., Richardson A.P. 2015. The mitochondrial permeability transition: a current perspective on its identity and role in ischaemia/reperfusion injury. *J. Mol. Cell Cardiol*. **78**, 129–141.
- Briston T., Selwood D.L., Szabadkai G., Duchon M.R. 2019. Mitochondrial permeability transition: a molecular lesion with multiple drug targets. *Trends Pharmacol. Sci*. **40**, 50–70.
- Bick A.G., Calvo S.E., Mootha V.K. 2012. Evolutionary diversity of the mitochondrial calcium uniporter. *Science*. **336**, 886.
- Marchi S., Pinton P. 2014. The mitochondrial calcium uniporter complex: molecular components, structure and pathophysiological implications. *J. Physiol*. **592**, 829–839.
- Carafoli E., Lehninger A.L. 1971. A survey of the interaction of calcium ions with mitochondria from different tissues and species. *Biochem. J*. **122**, 681–690.
- Toninello A., Salvi M., Colombo L. 2000. The membrane permeability transition in liver mitochondria of the great green goby *Zosterisessor ophiocephalus* (Pallas). *J. Exp. Biol*. **203**, 3425–3434.
- Azzolin L., Basso E., Argenton F., Bernardi P. 2010. Mitochondrial Ca^{2+} transport and permeability transition in zebrafish (*Danio rerio*). *Biochim. Biophys. Acta*. **1797**, 1775–1779.
- Vedernikov A.A., Dubinin M.V., Zabiakin V.A., Samartsev V.N. 2015. Ca^{2+} -dependent nonspecific permeability of the inner membrane of liver mitochondria in the guinea fowl (*Numida meleagris*). *J. Bioenerg. Biomembr*. **47**, 235–242.
- Дерябина Ю.И., Исакова Е.П., Звягильская Р.А. 2004. Ca^{2+} -транспортирующие системы митохондрий: свойства, регуляция, таксономические особенности. *Биохимия*. **69** (1), 114–127.
- De Stefani D., Rizzuto R., Pozzan T. 2016. Enjoy the trip: calcium in mitochondria back and forth. *Annu. Rev. Biochem*. **85**, 161–192.
- Дубинин М.В., Ведерников А.А., Хорошавина Е.И., Адакеева С.И., Самарцев В.Н. 2015. Индукция кальций-зависимой неспецифической проницаемости внутренней мембраны в митохондриях печени млекопитающих и птиц: сравнительное исследование. *Биол. мембраны*. **32** (5–6), 328–337.
- Brustovetsky N.N., Egorova M.V., Grishina E.V., Mayevsky E.I. 1992. Analysis of the causes of the suppression of oxidative phosphorylation and energy-dependent cationic transport into liver mitochondria of hibernating gophers, *Citellus undulatus*. *Comp. Biochem. Physiol. B*. **103**, 755–758.
- Hansford R.G. 1971. Some properties of mitochondria isolated from the flight muscle of the periodical cicada, *Magicicada septendecim*. *Biochem. J*. **121**, 771–780.
- von Stockum S., Basso E., Petronilli V., Sabatelli P., Forte M.A., Bernardi P. 2011. Properties of Ca^{2+} transport in mitochondria of *Drosophila melanogaster*. *J. Biol. Chem*. **286**, 41163–41170.
- Choi S., Quan X., Bang S., Yoo H., Kim J., Park J., Park K.S., Chung J. 2017. Mitochondrial calcium uniporter in *Drosophila* transfers calcium between the endoplasmic reticulum and mitochondria in oxidative stress-induced cell death. *J. Biol. Chem*. **292**, 14473–14485.
- M'Angale P.G., Staveley B.E. 2017. Inhibition of mitochondrial calcium uptake 1 in *Drosophila* neurons. *Genet. Mol. Res*. **16**, gmr16019436.
- Menze M.A., Hutchinson K., Laborde S.M., Hand S.C. 2005. Mitochondrial permeability transition in the

- crustacean *Artemia franciscana*: absence of a calcium-regulated pore in the face of profound calcium storage. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **289**, 68–76.
27. Holman J.D., Hand S.C. 2009. Metabolic depression is delayed and mitochondrial impairment averted during prolonged anoxia in the ghost shrimp, *Lepidophthalmus louisianensis* (Schmitt, 1935). *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* **376**, 85–93.
 28. Mammucari C., Raffaello A., Vecellio Reane D., Rizzuto R. 2016. Molecular structure and pathophysiological roles of the mitochondrial calcium uniporter. *Biochim. Biophys. Acta.* **1863**, 2457–2464.
 29. Vercesi A.E., Macedo D.V., Lima S.A., Gadelha F.R., Docampo R. 1990. Ca²⁺ transport in digitonin-permeabilized trypanosomatids. *Mol. Biochem. Parasitol.* **42**, 119–124.
 30. Vercesi A.E., Docampo R. 1992. Ca²⁺ transport by digitonin-permeabilized *Leishmania donovani*. Effects of Ca²⁺, pentamidine and WR-6026 on mitochondrial membrane potential *in situ*. *Biochem. J.* **284**, 463–467.
 31. Moreno S.N., Vercesi A.E., Pignataro O.P., Docampo R. 1992. Calcium homeostasis in *Trypanosoma cruzi* amastigotes: presence of inositol phosphates and lack of an inositol 1,4,5-trisphosphate-sensitive calcium pool. *Mol. Biochem. Parasitol.* **52**, 251–261.
 32. Sodre C.L., Moreira B.L., Nobrega F.B., Gadelha F.R., Meyer-Fernandes J.R., Dutra P.M., Vercesi A.E., Lopes A.H., Scofano H.M., Barrabin H. 2000. Characterization of the intracellular Ca²⁺ pools involved in the calcium homeostasis in *Herpetomonas* sp. Promastigotes. *Arch. Biochem. Biophys.* **380**, 85–91.
 33. Benaïm G., Bermudez R., Urbina J.A. 1990. Ca²⁺ transport in isolated mitochondrial vesicles from *Leishmania braziliensis* Promastigotes. *Mol. Biochem. Parasitol.* **39**, 61–68.
 34. Docampo R., Vercesi A.E., Huang G. 2014. Mitochondrial calcium transport in trypanosomes. *Mol. Biochem. Parasitol.* **196**, 108–116.
 35. Huang G., Docampo R. 2018. The mitochondrial Ca²⁺ uniporter complex (MCUC) of *Trypanosoma brucei* is a hetero-oligomer that contains novel subunits essential for Ca²⁺ uptake. *MBio.* **9**, e01700–18.
 36. Chiurillo M.A., Lander N., Bertolini M.S., Storey M., Vercesi A.E., Docampo R. 2017. Different roles of mitochondrial calcium uniporter complex subunits in growth and infectivity of *Trypanosoma cruzi*. *MBio.* **8**, e00574–17.
 37. Uribe S., Rangel P., Pardo J.P. 1992. Interactions of calcium with yeast mitochondria. *Cell Calcium.* **13**, 211–217.
 38. Ковалёва М.В., Суханова Е.И., Тренделева Т.А., Попова К.М., Зылькова М.В., Уральская Л.А., Звягильская Р.А. 2010. Индукция проницаемости внутренней мембраны митохондрий дрожжей. *Биохимия.* **75** (3), 365–372.
 39. Звягильская Р.А., Зеленщикова В.А., Бурбаев Д.Ш. 1983. Обратный перенос электронов в митохондриях дрожжей *Endomyces magnusii*, выращенных на сахарозе. *Биохимия.* **48** (1), 3–10.
 40. Vazhenova E.N., Saris N.-E.L., Zvyagil'skaya R.A. 1998. Stimulation of the yeast mitochondrial calcium uniporter by hypotonicity and by ruthenium red. *Biochim. Biophys. Acta.* **1371**, 96–100.
 41. Hodges T.K., Hanson J.B. 1965. Calcium accumulation by maize mitochondria. *Plant Physiol.* **40**, 101–109.
 42. Dieter P., Marme D. 1980. Ca²⁺ transport in mitochondrial and microsomal fractions from higher plants. *Planta.* **150**, 1–8.
 43. Akerman K.E., Moore A.L. 1983. Phosphate dependent, ruthenium red insensitive Ca²⁺ uptake in mung bean mitochondria. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **114**, 1176–1181.
 44. Moore A.L., Bonner W.D. 1977. The effect of calcium on the respiratory responses of mung bean mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta.* **460**, 455–466.
 45. Martins I.S., Vercesi A.E. 1985. Some characteristics of Ca²⁺ transport in plant mitochondria. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **129**, 943–948.
 46. Day D.A., Bertagnolli B.L., Hanson J.B. 1978. The effect of calcium on the respiratory responses of corn mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta.* **502**, 289–297.
 47. Silva M.A., Carnieri E.G., Vercesi A.E. 1992. Calcium transport by corn mitochondria: evaluation of the role of phosphate. *Plant Physiol.* **98**, 452–457.
 48. Zottini M., Zannoni D. 1993. The use of fura-2 fluorescence to monitor the movement of free calcium ions into the matrix of plant mitochondria (*Pisum sativum* and *Helianthus tuberosus*). *Plant Physiol.* **102**, 573–578.
 49. de Oliveira H.C., Saviani E.E., de Oliveira J.F.P., Salgado I. 2007. Cyclosporin A inhibits calcium uptake by *Citrus sinensis* mitochondria. *Plant Sci.* **172**, 665–670.
 50. Stael S., Wurzinger B., Mair A., Mehlmer N., Vothknecht U.C., Teige M. 2012. Plant organellar calcium signalling: an emerging field. *J. Exp. Bot.* **63**, 1525–1542.
 51. Meng Q., Chen Y., Zhang M., Chen Y., Yuan J., Murray S.C. 2015. Molecular characterization and phylogenetic analysis of ZmMCUs in maize. *Biologia.* **70**, 599–605.
 52. Teardo E., Carraretto L., Wagner S., Formentin E., Behera S., De Bortoli S., Larosa V., Fuchs P., Lo Schiavo F., Raffaello A., Rizzuto R., Costa A., Schwarzlander M., Szabo I. 2017. Physiological characterization of a plant mitochondrial calcium uniporter *in vitro* and *in vivo*. *Plant Physiol.* **173**, 1355–1370.
 53. Selles B., Michaud C., Xiong T.C., Leblanc O., Ingouff M. 2018. Arabidopsis pollen tube germination and growth depend on the mitochondrial calcium uniporter complex. *New Phytol.* **219**, 58–65.
 54. Wagner S., Bortoli S.D., Schwarzlander M., Szabo I. 2016. Regulation of mitochondrial calcium in plants versus animals. *J. Exp. Bot.* **67**, 3809–3829.
 55. Wagner S., Behera S., De Bortoli S., Logan D.C., Fuchs P., Carraretto L., Teardo E., Cendron L., Nietzel T., Fussl M., Doccula F.G., Navazio L., Fricker M.D., Van Aken O., Finkemeier I., Meyer A.J., Szabò I., Costa A., Schwarzländer M. 2015. The EF-hand Ca²⁺ binding protein MICU choreographs mitochondrial Ca²⁺ dynamics in *Arabidopsis*. *Plant Cell.* **27**, 3190–3212.
 56. Paupe V., Prudent J., Dassa E.P., Rendon O.Z., Shoubridge E.A. 2015. CCDC90A (MCUR1) is a cytochrome c oxidase assembly factor and not a regulator of the mitochondrial calcium uniporter. *Cell Metab.* **21**, 109–116.
 57. Vais H., Tanis J.E., Muller M., Payne R., Mallilankaraman K., Foskett J.K. 2015. MCUR1, CCDC90A, is a regulator of the mitochondrial calcium uniporter. *Cell Metab.* **22**, 533–535.
 58. Teardo E., Carraretto L., De Bortoli S., Costa A., Behera S., Wagner R., Lo Schiavo F., Formentin E. 2015. Alternative splicing-mediated targeting of the Arabidopsis GLUTAMATE RECEPTOR3.5 to mitochondria affects organelle morphology. *Plant Physiol.* **167**, 216–227.
 59. Korde A.S., Maragos W.F. 2012. Identification of an N-methyl-D-aspartate receptor in isolated nervous system mitochondria. *J. Biol. Chem.* **287**, 35192–35200.

60. Lee A., Vastermark A., Saier M.H. 2014. Establishing homology between mitochondrial calcium uniporters, prokaryotic magnesium channels and chlamydial Inca proteins. *Microbiology*. **160**, 1679–1689.
61. Wingrove D.E., Gunter T.E. 1986. Kinetics of mitochondrial calcium transport. I. Characteristics of the sodium-independent calcium efflux mechanism of liver mitochondria. *J. Biol. Chem.* **261**, 15159–15165.
62. Wingrove D.E., Gunter T.E. 1986. Kinetics of mitochondrial calcium transport. II. A kinetic description of the sodium-dependent calcium efflux mechanism of liver mitochondria and inhibition by ruthenium red and by tetraphenylphosphonium. *J. Biol. Chem.* **261**, 15166–15171.
63. Khananshvili D. 2013. The *SLC8* gene family of sodium-calcium exchangers (NCX): structure, function, and regulation in health and disease. *Mol. Aspects Med.* **34**, 220–235.
64. Lin Q.T., Stathopoulos P.B. 2019. Molecular mechanisms of leucine zipper EF-hand containing transmembrane protein-1 function in health and disease. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, E286.
65. Pozos T.C., Sekler I., Cyert M.S. 1996. The product of HUM1, a novel yeast gene, is required for vacuolar $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$ exchange and is related to mammalian $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ exchangers. *Mol. Cell Biol.* **16**, 3730–3741.
66. Emery L., Whelan S., Hirschi K.D., Pittman J.K. 2012. Protein phylogenetic analysis of Ca^{2+} /cation antiporters and insights into their evolution in plants. *Front. Plant Sci.* **3**, 1.
67. Sano S., Aoyama M., Nakai K., Shimotani K., Yamasaki K., Sato M.H., Tojo D., Suwastika I.N., Nomura H., Shiina T. 2014. Light-dependent expression of flg22-induced defense genes in *Arabidopsis*. *Front. Plant Sci.* **5**, <https://doi.org/10.3389/fpls.2014.00531>
68. Zhang B., Carrie C., Ivanova A., Narsai R., Murcha M.W., Duncan O., Wang Y., Law S.R., Albrecht V., Pogson B., Giraud E., Van Aken O., Whelan J. 2012. LETM proteins play a role in the accumulation of mitochondrially encoded proteins in *Arabidopsis thaliana* and AtLETM2 displays parent of origin effects. *J. Biol. Chem.* **287**, 41757–41773.
69. Frazier A.E., Taylor R.D., Mick D.U., Warscheid B., Stoepel N., Meyer H.E., Ryan M.T., Guiard B., Rehling P. 2006. Mdm38 interacts with ribosomes and is a component of the mitochondrial protein export machinery. *J. Cell Biol.* **172**, 553–564.
70. Patron M., Granatiero V., Espino J., Rizzuto R., De Stefani D. 2019. MICU3 is a tissue-specific enhancer of mitochondrial calcium uptake. *Cell Death Differ.* **26**, 179–195.
71. Cai X., Clapham D.E. 2012. Ancestral Ca^{2+} signaling machinery in early animal and fungal evolution. *Mol. Biol. Evol.* **29**, 91–100.
72. Galagan J.E., Calvo S.E., Borkovich K.A., Selker E.U., Read N.D., Jaffe D., FitzHugh W., Ma L.J., Smirnov S., Purcell S., Rehman B., Elkins T., Engels R., Wang S., Nielsen C.B., Butler J., Endrizzi M., Qui D., Ianakiev P., Bell-Pedersen D., Nelson M.A., Werner-Washburne M., Selitrennikoff C.P., Kinsey J.A., Braun E.L., Zelter A., Schulte U., Kothe G.O., Jedd G., Mewes W., Staben C., Marcotte E., Greenberg D., Roy A., Foley K., Naylor J., Stange-Thomann N., Barrett R., Gnerre S., Kamal M., Kamvysselis M., Mauceli E., Bielke C., Rudd S., Frishman D., Krystofova S., Rasmussen C., Metzenberg R.L., Perkins D.D., Kroken S., Cogoni C., Macino G., Catchside D., Li W., Pratt R.J., Osmani S.A., DeSouza C.P., Glass L., Orbach M.J., Berglund J.A., Voelker R., Yarden O., Plamann M., Seiler S., Dunlap J., Radford A., Aramayo R., Natvig D.O., Alex L.A., Mannhaupt G., Ebbole D.J., Freitag M., Paulsen I., Sachs M.S., Lander E.S., Nusbaum C., Birren B. 2003. The genome sequence of the filamentous fungus *Neurospora crassa*. *Nature*. **422**, 859–868.
73. Mishra J., Jhun B.S., Hurst S., O-Uchi J., Csordas G., Sheu S.S. 2017. The mitochondrial Ca^{2+} uniporter: structure, function and pharmacology. *Handb. Exp. Pharmacol.* **240**, 129–156.
74. Jung D.W., Bradshaw P.C., Pfeiffer D.R. 1997. Properties of a cyclosporin-insensitive permeability transition pore in yeast mitochondria. *J. Biol. Chem.* **272**, 21104–21112.
75. Bradshaw P.C., Jung D.W., Pfeiffer D.R. 2001. Free fatty acids activate a vigorous $\text{Ca}^{2+}:\text{2H}^{+}$ antiport activity in yeast mitochondria. *J. Biol. Chem.* **276**, 40502–40509.
76. Merchant S.S., Prochnik S.E., Vallon O., Harris E.H., Karpowicz S.J., Witman G.B., Terry A., Salamov A., Fritz-Laylin L.K., Maréchal-Drouard L., Marshall W.F., Qu L.H., Nelson D.R., Sanderfoot A.A., Spalding M.H., Kapitonov V.V., Ren Q., Ferris P., Lindquist E., Shapiro H., Lucas S.M., Grimwood J., Schmutz J., Cardol P., Cerutti H., Chanfreau G., Chen C.L., Cognat V., Croft M.T., Dent R., Dutcher S., Fernández E., Fukuzawa H., González-Ballester D., González-Halphen D., Hallmann A., Hanikenne M., Hippler M., Inwood W., Jabbari K., Kalanon M., Kuras R., Lefebvre P.A., Lemaire S.D., Lobanov A.V., Lohr M., Manuell A., Meier I., Mets L., Mittag M., Mittelmeier T., Moroney J.V., Moseley J., Napoli C., Nedelcu A.M., Niyogi K., Novoselov S.V., Paulsen I.T., Pazour G., Purton S., Ral J.P., Riaño-Pachón D.M., Riekhof W., Rymarquis L., Schroda M., Stern D., Umen J., Willows R., Wilson N., Zimmer S.L., Allmer J., Balk J., Bisova K., Chen C.J., Elias M., Gendler K., Hauser C., Lamb M.R., Ledford H., Long J.C., Minagawa J., Page M.D., Pan J., Pootakham W., Roje S., Rose A., Stahlberg E., Terauchi A.M., Yang P., Ball S., Bowler C., Dieckmann C.L., Gladyshev V.N., Green P., Jorgensen R., Mayfield S., Mueller-Roeber B., Rajamani S., Sayre R.T., Brokstein P., Dubchak I., Goodstein D., Hornick L., Huang Y.W., Jhaveri J., Luo Y., Martínez D., Ngau W.C., Otilar B., Poliakov A., Porter A., Szajkowski L., Werner G., Zhou K., Grigoriev I.V., Rokhsar D.S., Grossman A.R. 2007. The *Chlamydomonas* genome reveals the evolution of key animal and plant functions. *Science*. **318**, 245–250.
77. Silva M.A., Carnieri E.G., Vercesi A.E. 1992. Calcium transport by corn mitochondria: evaluation of the role of phosphate. *Plant Physiology*. **98**, 452–457.
78. Logan D.C., Knight M.R. 2003. Mitochondrial and cytosolic calcium dynamics are differentially regulated in plants. *Plant Physiology*. **133**, 21–24.
79. Kovacs-Bogdan E., Sancak Y., Kamer K.J., Plovanič M., Jambhekar A., Huber R.J., Myre M.A., Blower M.D., Mootha V.K. Reconstitution of the mitochondrial calcium uniporter in yeast. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **111**, 8985–8990.
80. Ramakrishnan S., Docampo R. 2018. Membrane proteins in Trypanosomatids involved in Ca^{2+} homeostasis and signaling. *Genes (Basel)*. **9**, 304.
81. Docampo R., Vercesi A.E. 1989. Ca^{2+} transport by coupled *Trypanosoma cruzi* mitochondria in situ. *J. Biol. Chem.* **264**, 108–111.
82. Alvarez-Illera P., García-Casas P., Arias-del-Val J., Fonteriz R.I., Alvarez J., Montero V. 2017. Pharynx mitochondrial $[\text{Ca}^{2+}]$ dynamics in live *C. elegans* worms during aging. *Oncotarget*. **8**, 55889–55900.

83. Liu C., Zhang Y., Ren Y., Wang H., Li S., Jiang F., Yin L., Qiao X., Zhang G., Qian W., Liu B., Fan W. 2017. The genome of the golden apple snail *Pomacea canaliculata* provides insight into stress tolerance and invasive adaptation. *Gigascience*. **7**, giy101.
84. Regier J.C., Shultz J.W., Zwick A., Hussey A., Ball B., Wetzer R., Martin J.W., Cunningham C.W. 2010. Arthropod relationships revealed by phylogenomic analysis of nuclear protein-coding sequences. *Nature*. **463**, 1079–1083.
85. McQuibban A.G., Joza N., Meghian A., Scorzeto M., Zanini D., Reipert S., Richter C., Schweyen R.J., Nowikovsky K. 2010. A *Drosophila* mutant of LETM1, a candidate gene for seizures in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Hum. Mol. Genet.* **19**, 987–1000.
86. Tufi R., Gleeson T., von Stockum S., Hewitt V., Lee J., Terriente-Felix A., Sanchez-Martinez A., Ziviani E., Whitworth A. 2018. A comprehensive genetic characterisation of the mitochondrial Ca²⁺ uniporter in *Drosophila*. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/458174>
87. Baradaran R., Wang C., Siliciano A.F., Long S.B. 2018. Cryo-EM structures of fungal and metazoan mitochondrial calcium uniporters. *Nature*. **559**, 580–584.
88. Shimizu H., Schredelseker J., Huang J., Lu K., Naghd S., Lu F., Franklin S., Fiji H., Wang K., Zhu H., Tian C., Lin B., Nakano H., Ehrlich A., Nakai J., Stieg A.Z., Gimzewski J.K., Nakano A., Goldhaber J.I., Vondriska T.M., Hajnóczky G., Kwon O., Chen J.N. 2015. Mitochondrial Ca²⁺ uptake by the voltage-dependent anion channel 2 regulates cardiac rhythmicity. *Elife*. **4**, e04801.
89. Lamason R.L., Mohideen M.A., Mest J.R., Wong A.C., Norton H.L., Aros M.C., Juryneć M.J., Mao X., Humphreville V.R., Humbert J.E., Sinha S., Moore J.L., Jagadeeswaran P., Zhao W., Ning G., Makalowska I., McKeigue P.M., O'donnell D., Kittles R., Parra E.J., Mangini N.J., Grunwald D.J., Shriver M.D., Canfield V.A., Cheng K.C. 2005. SLC24A5, a putative cation exchanger, affects pigmentation in zebrafish and humans. *Science*. **310**, 1782–1786.
90. Bayes A., Collins M.O., Reig-Viader R., Gou G., Goulding D., Izquierdo A., Choudhary J.S., Emes R.D., Grant S.G.N. 2017. Evolution of complexity in the zebrafish synapse proteome. *Nat. Commun.* **8**, 14613.
91. Han Y., Ishibashi S., Iglesias-Gonzalez J., Chen Y., Love N.R., Amaya E. 2018. Ca²⁺-induced mitochondrial ROS regulate the early embryonic cell cycle. *Cell Rep.* **22**, 218–231.
92. Hellsten U., Harland R.M., Gilchrist M.J., Hendrix D., Jurka J., Kapitonov V., Ovcharenko I., Putnam N.H., Shu S., Taher L., Blitz I.L., Blumberg B., Dichmann D.S., Dubchak I., Amaya E., Detter J.C., Fletcher R., Gerhard D.S., Goodstein D., Graves T., Grigoriev I.V., Grimwood J., Kawashima T., Lindquist E., Lucas S.M., Mead P.E., Mitros T., Ogino H., Ohta Y., Poliakov A.V., Pollet N., Robert J., Salamov A., Sater A.K., Schmutz J., Terry A., Vize P.D., Warren W.C., Wells D., Wills A., Wilson R.K., Zimmerman L.B., Zorn A.M., Grainger R., Grammer T., Khokha M.K., Richardson P.M., Rokhsar D.S. 2010. The genome of the Western clawed frog *Xenopus tropicalis*. *Science*. **328**, 633–636.
93. Alföldi J., Di Palma F., Grabherr M., Williams C., Kong L., Mauceli E., Russell P., Lowe C.B., Glor R.E., Jaffe J.D., Ray D.A., Boissinot S., Shedlock A.M., Botka C. 2011. The genome of the green anole lizard and a comparative analysis with birds and mammals. *Nature*. **477**, 587–591.
94. Shanmughapriya S., Rajan S., Hoffman N.E., Zhang X., Guo S., Kolesar J.E., Hines K.J., Ragheb J., Jog N.R., Caricchio R., Baba Y., Zhou Y., Kaufman B.A., Cheung J.Y., Kurosaki T., Gill D.L., Madesh M. 2015. Ca²⁺ signals regulate mitochondrial metabolism by stimulating CREB-mediated expression of the mitochondrial Ca²⁺ uniporter gene MCU. *Sci. Signal.* **8**, ra23.
95. Kim B., Takeuchi A., Koga O., Hikida M., Matsuoka S. 2012. Pivotal role of mitochondrial Na⁺/Ca²⁺-exchange in antigen receptor mediated Ca²⁺ signalling in DT40 and A20 B lymphocytes. *J. Physiol.* **590**, 459–474.
96. Holt C., Campbell M., Keays D.A., Edelman N., Kapusta A., Maclary E., Domyan E.T., Suh A., Warren W.C., Yandell M., Gilbert M.T.P., Shapiro M.D. 2018. Improved genome assembly and annotation for the rock pigeon (*Columba livia*). *G3 (Bethesda)*. **8**, 1391–1398.
97. Gunter T., Pfeiffer D. 1990. Mechanisms by which mitochondria transport calcium. *Physiol.* **258**, 755–786.
98. Michels G., Khan I.F., Endres-Becker J., Rottlaender D., Herzig S., Ruhparwar A., Wahlers T., Hoppe U.C. 2009. Regulation of the human cardiac mitochondrial Ca²⁺ uptake by 2 different voltage-gated Ca²⁺ channels. *Circulation*. **119**, 2435–2443.

Taxonomic Features of Specific Ca²⁺ Transport Mechanisms in Mitochondria

M. V. Dubinin^{1,*}, K. N. Belosludtsev^{1,2}

¹Mari State University, pl. Lenina, 1, Yoshkar-Ola, 424000 Russia

²Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow oblast, 142290 Russia

*e-mail: dubinin1989@gmail.com

Mitochondria play an important role in the regulation of intracellular Ca²⁺ homeostasis in Eukaryotes. Progress in the development of molecular and genetic methods for the study of living systems has allowed the identification of structures that provide specific Ca²⁺ transport in mitochondria, including Ca²⁺ uniporter (MCU), Na⁺/Ca²⁺ exchanger (NCLX) and Ca²⁺/H⁺ antiporter (Letm1). The study of the architecture and functioning of these systems at different levels of the organization of living organisms can provide insight into the origin and evolution of the systems of Ca²⁺ homeostasis and also reveal general mechanisms of regulation and control of these systems in norm and pathology. This review examines taxonomic features of the structure and functioning of specific calcium transport systems in eukaryotic mitochondria and provides evidence of the presence of homologous structures in prokaryotic organisms.

Keywords: mitochondria, Ca²⁺ transport, Ca²⁺ uniporter, Na⁺/Ca²⁺ exchanger, evolutionary biochemistry