

С.В.Чорна, В.Є. Досенко, Н.А. Струтинська, Г.Л. Вавілова, В.Ф. Сагач

Підвищена експресія потенціалзалежного аніонного каналу й аденіннуклеотидтранслокази та чутливість кальційіндукованої мітохондріальної пори в серці старих щурів

Досліджували експресії мРНК і білка потенціалзалежного аніонного каналу (ПЗАК), мРНК аденіннуклеотидтранслокази (АНТ), а також чутливість мітохондріальної пори (МП) до дії кальцію в серці дорослих і старих щурів. Показано, що в серці старих щурів рівень експресії мРНК ПЗАК підвищений в 1,7 раза ($P < 0,05$), а мРНК АНТ – в 1,8 раза ($P < 0,05$) порівняно з дорослими тваринами. За допомогою Western-blott-аналізу показано, що рівень експресії білка ПЗАК в серці старих щурів також значно підвищений порівняно з дорослими тваринами. При дослідженні дозозалежного від кальцію (10^{-7} – 10^{-4} моль/л) набухання мітохондрій нами було встановлено підвищену чутливість МП до індуктора її відкриття в серці старих щурів порівняно з дорослими тваринами. Таким чином, підвищення рівнів експресії ПЗАК і АНТ як основних структурно-функціональних компонентів МП і підвищена чутливість МП до дії Ca^{2+} , спричинена збільшенням проникності мітохондріальних мембран при старінні, можуть бути одними із шляхів порушення їх бар'єрних властивостей, що може призводити до дисфункції мітохондрій.

Ключові слова: потенціалзалежний аніонний канал, аденіннуклеотидтранслоказа, експресія мРНК, мітохондріальна пора, серце, старіння.

ВСТУП

Старіння – складний генералізований процес, який супроводжується оксидативним стресом, що спричиняє в організмі розвиток таких патологічних процесів, як атеросклероз, діабет, нейродегенеративні захворювання, ішемічно-реперфузійні пошкодження серця та старіння, пов'язаних із дисфункцією мітохондрій [14]. Мітохондрії – найважливіші органели клітини, відповідальні за окисне фосфорилування, клітинну сигналізацію та підтримку гомеостазу внутрішньоклітинного кальцію [4]. Одним із проявів функціональних порушень у мітохондріях є зміна бар'єрних властивостей мембран цих органел, зокрема, внаслідок формування неселективної

кальційзалежної циклоспоринчутливої мітохондріальної пори (МП) між зовнішньою і внутрішньою мітохондріальними мембранами, що є ключовим механізмом у розвитку апоптозу клітин [7].

Необхідний обмін метаболітами між мітохондріями та цитоплазмою відбувається через зовнішню та внутрішню мембрани мітохондрій і має важливе значення для нормального функціонування клітини. У мітохондріях ссавців через зовнішню мембрану метаболіти транспортуються за участю потенціалзалежного аніонного каналу (ПЗАК) [6, 23], в той час як через внутрішню мембрану органел здійснюється близько 50 процесів транспорту метаболітів 30 транспортерами, серед яких найважливішим є аденін-

нуклеотидтранслоказа (АНТ) [21]. ПЗАК і АНТ є ключовими компонентами МП і виконують притаманні їм функції [8, 13]. Доведено, що ПЗАК – це пороутворювальний білок порин з молекулярною масою 30–35 кДа [25]. Очищений білок ПЗАК може формувати канали з діаметром пори 2–3 нм та електрофізіологічними властивостями, притаманними МП. ПЗАК становлять близько 0,3 % від загальної кількості білків мітохондрій, що еквівалентно 100 пмоль білка ПЗАК на 1 мг білків мітохондрій [7]. Так, зміна проникності зовнішньої мембрани мітохондрій регулюється різними лігандами, а саме Ca^{2+} , АТФ, глутаматом натрію тощо, безпосередньо за участі ПЗАК [23]. Зокрема, ПЗАК забезпечує транспорт через зовнішню мембрану мітохондрій аденінових нуклеотидів [22], Ca^{2+} [10], цитрату, сукцинату та фосфату [15]. Нині виявлено три ізоформи ПЗАК у ссавців – ПЗАК1, ПЗАК2 і ПЗАК3, кожна з яких може виконувати різні фізіологічні функції [16]. ПЗАК взаємодіє з АНТ на внутрішній мембрані мітохондрій та октамером креатинкінази в міжмембранному просторі [3]. АНТ є лігандом для формування МП на внутрішній мембрані мітохондрій. Відомо, що за фізіологічних умов АНТ транспортує високоенергетичні молекули АТФ і АДФ через мембрану мітохондрій [17]. Виявлено дві ізоформи АНТ (АНТ1 і АНТ2) у мишей, тоді як у людей – три (АНТ1, АНТ2 й АНТ3), які експресуються в різних тканинах по-різному. Показано, що ген ізоформи АНТ1 експресується переважно у скелетному м'язі, серці та головному мозку, ген ізоформи АНТ2 – у легенях, нирках, селезінці та печінці, а ген ізоформи АНТ3 – у всіх видах тканин [9, 11]. Існує зв'язок між зміною проникності мітохондріальних мембран і чутливістю МП до індукторів її відкриття, зокрема при старінні. Зміни рівнів експресії ключових компонентів МП – ПЗАК і АНТ – можуть зумовлювати зміни проникності мітохондріальних мембран.

Метою нашої роботи було дослідити рівні експресії мРНК і білка ПЗАК, мРНК АНТ, а також чутливість МП до дії кальцію в серці дорослих і старих щурів.

МЕТОДИКА

Досліди проводили на самцях-щурах лінії Вістар віком 6 (n=6) та 24 міс (n=6), яких утримували на стандартному раціоні віварію Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України з урахуванням Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист тварин, які використовуються для експериментальних цілей (Страсбург, 1986).

Виділення РНК. Зворотна транскрипція та полімеразна ланцюгова реакція. РНК виділяли з тканини серця, використовуючи набір “Trizol RNA-rep” (“Isogen”, Росія). Зворотну транскрипцію проводили за допомогою набору реагентів “First Strand cDNA Synthesis Kit” (“Fermentas”, Литва), використовуючи 2–2,5 мкг загальної РНК і випадковий Random гексамерного праймера. Отриману внаслідок зворотної транскрипції комплементарну ДНК (кДНК) використовували для полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для ампліфікації фрагмента гена ПЗАК і АНТ і глицеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (ГАДФГ) як ендогенний контроль. Для кількісної оцінки експресії генів використовували праймери з такою нуклеотидною послідовністю: прямий – 5'-САТАТСААССТGG GCTGTG-3', зворотний –5'-ТТGGCTG СТАТТССААAGC-3' для ПЗАК; прямий – 5'-ТТССССАССААГСТСТСААСТ-3', зворотний –5'-CGGCTGTСАСАСТСТGGG СААТСА-3' для АНТ; прямий –5'-GGGTG TGAАССАСGAGAAAАТATGA-3', зворотний –5'-AGCАССAGTGGATGСAGGG GATGAT-3' для ГАДФГ. Ампліфікаційна суміш для ПЛР об'ємом 25 мкл містила 5 мкл розчину кДНК, 5 мкл 5-кратного ПЛР-буфера, 0,2 ммоль/л розчину суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, 0,5 од.

Тақ-полімерази (“АмпліСенс”, Росія), 30 пмоль кожного з праймерів (“Metabion”, Німеччина) і деіонізовану воду. Ампліфікація фрагментів гена складалася з 37 циклів: денатурація при 94°C (50 с), гібридизація праймерів при 58°C (1 хв) та елонгація при 72°C (1 хв). ПЛР проводили в термоциклері “GeneAMPSystem 2700” (“Applied Biosystems”, США). Отримані ампліфікати розділяли в 1,5%-му агарозному гелі, що містив бромистий етидій. Візуалізацію та оцінку яскравості ампліфікатів після горизонтального електрофорезу (170 В протягом 30 хв) проводили за допомогою трансільюмінатора та програмного забезпечення ViTran (“Біоком”, Росія).

Визначення рівня експресії білка ПЗАК. Рівень експресії білка ПЗАК визначали за допомогою Western-blott-аналізу. Гель-електрофорез білків суспензії мітохондрій серця проводили в 12%-му розчині поліакриламідного гелю за наявності додецилсульфату Na за Лемлі [18] в камері Hoefer miniVE (“Amersham”, Англія). Для розподілення білків використовували електродний буфер такого складу (ммоль/л): тріс-НСІ – 25, гліцин – 192; розчин додецилсульфату Na – 0,1%; рН 8,3. Попередньо проби кип’ятили протягом 3 хв у буфері з β-меркаптоетанолом. Вміст загального білка визначали за методом Лоурі [19]. Білок у кількості 100 мкг вносили в лунку для електрофорезу. Після електрофоретичного розподілення білки переносили на PVDF-мембрану (“Sigma”, США) за допомогою системи напівсухого електроперенесення Hoefer miniVE Blot Module (“Amersham”, Англія). Для цього використовували буфер такого складу (ммоль/л): тріс-НСІ – 25, гліцин – 192; розчин додецилсульфату Na – 0,1%, розчин метанолу – 20%; рН 8,3. Після перенесення білків мембрану блокували 5%-м розчином сухого знежиреного молока протягом 18–20 год при 4°C та обробляли первинними моноклональними антитілами до ПЗАК (“Sigma”, США) у розведенні 1:1000 протягом 2 год при 20°C. Після цього

мембрану відмивали в твін-фосфатному буфері (PBS-T) та інкубували зі вторинними антикролячими імуноглобулінами G, кон’югованими з пероксидазою хрому (“Sigma”, США) у розведенні 1:2000 у PBS-T буфері протягом 1 год при 20°C. Для візуального оцінювання за допомогою фарбування перенесених із гелю на мембрану білків використовували субстрат-фарбник для пероксидази 3-аміно-9-етилкарбазол. Кількісний розрахунок отриманих імуноблотів проводили за допомогою їх сканування та обробкою за допомогою комп’ютерної програми GelPro.

Мітохондрії виділяли методом диференційного центрифугування [1]. Дослідження відкривання МП проводили за допомогою спектрофотометричної реєстрації набухання мітохондрій серця щурів за наявності індуктора Ca²⁺ в інкубаційному середовищі [1].

Отримані результати оброблені методами варіаційної статистики з використанням програм Excel (MS Office XP) та Origin 6.0 (“Microcall Inc”, США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Зміни експресії мРНК ПЗАК і АНТ у серці дорослих і старих щурів представлені на рис. 1. Показано, що в серці старих щурів рівень експресії мРНК ПЗАК підвищений в 1,7 раза, а мРНК АНТ – в 1,8 раза порівняно з дорослими тваринами (див. рис. 1,а,б).

Таким чином, згідно з отриманими результатами, старіння супроводжується достовірним підвищенням експресії мРНК ПЗАК і АНТ в серці щурів. За допомогою методу Western-blott-аналізу показано, що рівень експресії білка ПЗАК у серці старих щурів також значно підвищений порівняно з дорослими тваринами (рис. 2).

Відомо, що існує зв’язок між ПЗАК і білками сімейства Bcl-2. Раніше в наших дослідженнях за допомогою методу ПЛР було показано підвищення експресії мРНК

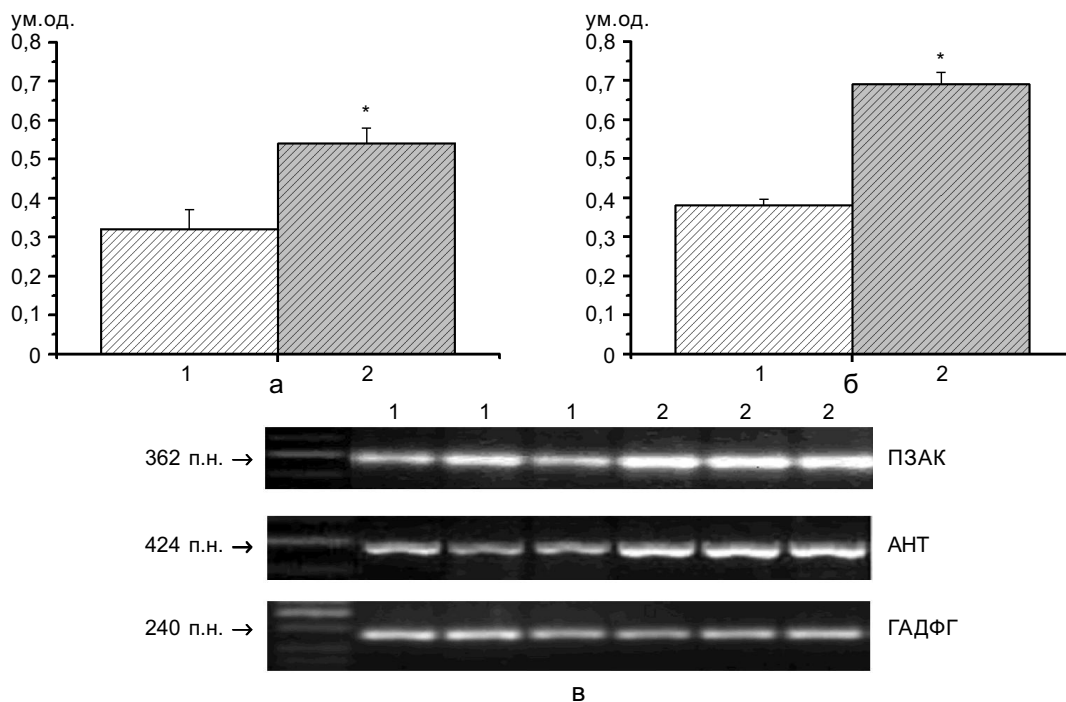


Рис. 1. Експресія гена потенціалзалежного аніонного каналу (ПЗАК) (а) та аденіннуклеотидтранслокази (АНТ) (б) в тканинах серця дорослих (1) та старих (2) шурів. (n = 6). * P<0,05 відносно дорослих шурів; гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (ГАДФГ) як ендogenous контролю; в – приклад фотографії електрограми, отриманої в результаті полімеразно-ланцюгової реакції; п.н. – пара нуклеотидів

проапоптотичного Вах у серці старих шурів порівняно з молодими [2]. За допомогою інших методів (Western-blott-аналізу та імуногістохії) також показано підвищення рівнів експресії білка Вах при старінні [5]. Встановлене нами підвищення рівня експресії мРНК білка ПЗАК, який взаємодіє з Вах, узгоджується з результатами визначення підвищеного вихідного рівня експресії мРНК Вах у серці старих шурів [2]. При дослідженні лінії клітин, що мутовані за мітохондріальною ДНК, також визначені підвищені рівні експресії мітохондріального ПЗАК. Останні, а також встановлена за допомогою конфокальної мікроскопії колокалізація ПЗАК/Вах підвищували проник-

ність мітохондріальних мембран, що призводило до апоптозу цих клітин [27]. Крім того, у трансформованих пухлинних клітинах рівні експресії ПЗАК значно вищі порівняно з нормальними клітинами. Автори заключають, що мітохондріальні ПЗАК можуть відігравати роль фармакологічних мішеней відносно дії антиканцерогенних речовин [24].

При дослідженні концентраційного дозозалежного від кальцію (10^{-7} – 10^{-4} моль/л) набухання мітохондрій нами було встановлено підвищену чутливість МП до індуктора її відкриття в серці старих шурів порівняно з дорослими тваринами (рис.3) на підставі того, що Ca^{2+} в наймен-

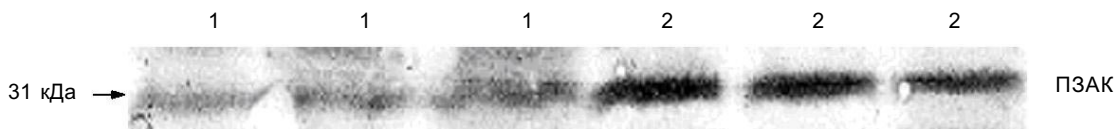


Рис. 2. Експресія білка потенціалзалежного аніонного каналу (ПЗАК) у тканинах серця дорослих (1) та старих шурів (2); n = 6

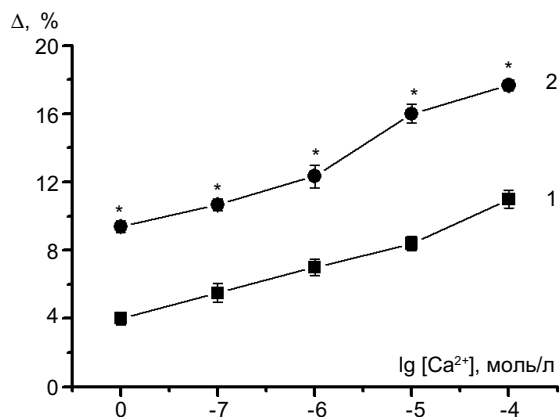


Рис. 3. Концентраційна залежність різниці величини набухання за наявності іонів кальцію мітохондрій серця дорослих (1) і старих (2) щурів (n=5); (Δ% – різниця між показником набухання мітохондрій на 15-й хвилині їх набухання і показником вихідного значення оптичної густини цієї суспензії на 1-й хвилині); *P<0,05 порівняно з дорослими щурами

ший концентрації (10^{-7} моль/л) спричиняє більш значне набухання мітохондрій серця старих щурів порівняно з дорослими, і ця різниця становить 5 %. Необхідно відмітити, що за відсутності Ca^{2+} спостерігалось незначне набухання мітохондрій серця старих щурів порівняно з дорослими тваринами. Цей факт може свідчити про підвищення проникності мембран мітохондрій з віком.

Однією із ключових мішеней у розвитку апоптозу, до якого залучені проапоптотичні Вах і ВАК, є ПЗАК, що взаємодіє з цими білками, внаслідок чого збільшується проникність мітохондріальних мембран при старінні. Ca^{2+} також спричинює збільшення проникності мітохондріальних мембран, але незалежно від участі Вах і ВАК. Попередження зміни проникності мітохондріальних мембран, викликане як Вах/ВАК, так і Ca^{2+} регулюється антиапоптотичними білками сімейства Bcl-2. Ці білки проявляють широкий спектр дії від інгібування апоптозу до його індукції. Так, Вах – один із представників цього сімейства – може змінювати фізичні властивості ПЗАК таким чином, що робить його «відкритим»

для вивільнення із мітохондрій у цитоплазму цитохрому c, а білок Bcl-2 може підтримувати ПЗАК у «закритому стані».

Активація механізмів тієї чи іншої форми загибелі клітини може визначатися кількістю відкритих МП. Так, в умовах формування МП у декількох мітохондріях, в клітині активується аутофагія, при відкриванні МП у більшій кількості мітохондрій ініціюється апоптоз, що, ймовірно, є наслідком збільшення в цитоплазмі кількості цитохрому c та апоптозіндукуючого фактора [12]. Таким чином, при більшій кількості відкритих МП можливе ініціювання апоптозу на відміну від того, що мінімальна кількість відкритих МП принципово не впливає на процес клітинної загибелі [26].

Отримані нами результати дають можливість припустити, що підвищені рівні експресії ПЗАК і АНТ пов'язані зі збільшенням кількості утворених МП у мембранах органел у серці старих щурів, що в свою чергу може призводити до збільшення проникності мітохондріальних мембран і

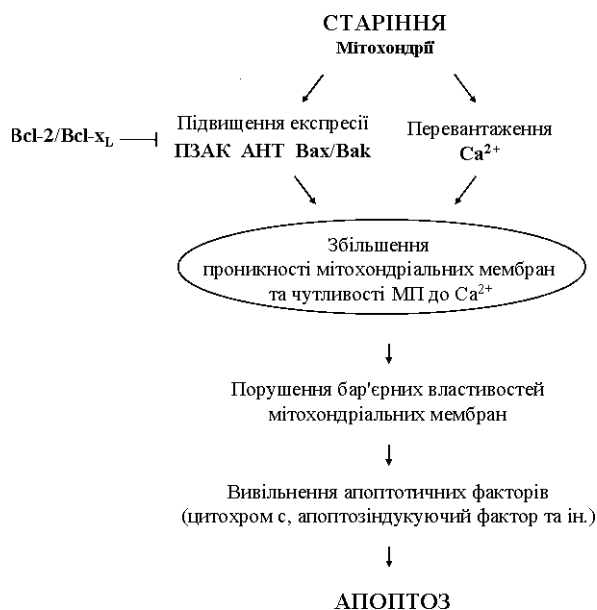


Рис. 4. Схематичне зображення процесів, що спричиняють підвищену чутливість мітохондріальної пори (МП) до кальцію та апоптоз при старінні: ПЗАК – потенціалзалежний аніонний канал; АНТ – аденін-нуклеотидтрансфераза

підвищення чутливості МП до індуктора Ca^{2+} , який спричиняє набухання мітохондрій, і як результат – вивільнення апоптотичних факторів і розвиток апоптозу (рис. 4). Існує припущення ймовірної залежності кількості утворених МП від концентрації Ca^{2+} у цитоплазмі, що має суттєве значення в регуляції проникності мітохондріальних мембран [20].

Отже, підвищення рівнів експресії ПЗАК і АНТ як основних структурно-функціональних компонентів МП і підвищена чутливість МП до дії Ca^{2+} , спричинена збільшенням проникності мітохондріальних мембран у серці старих щурів, можуть бути одними із шляхів порушення їх бар'єрних властивостей та індукувати загибель клітин внаслідок дисфункції мітохондрій.

С.В. Черная, В.Е. Досенко, Н.А. Струтинская, Г.Л. Вавилова, В.Ф. Сагач

ПОВЫШЕННАЯ ЭКСПРЕССИЯ ПОТЕНЦИАЛЗАВИСИМОГО АНИОННОГО КАНАЛА И АДЕНИННУКЛЕОТИДТРАНСЛОКАЗЫ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КАЛЬЦИЙ-ИНДУЦИРОВАННОЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ПОРЫ В СЕРДЦЕ СТАРЫХ КРЫС

Исследовали экспрессии мРНК и белка потенциалзависимого анионного канала (ПЗАК), мРНК адениннуклеотидтранслоказы (АНТ), а также чувствительность митохондриальной поры (МП) к действию кальция в сердце взрослых и старых крыс. Показано, что в сердце старых крыс уровень экспрессии мРНК ПЗАК повышался в 1,7 раза ($P < 0,05$), а мРНК АНТ – в 1,8 раза ($P < 0,05$) по сравнению со взрослыми животными. С помощью метода Western-blott-анализа показано, что уровень экспрессии белка ПЗАК в сердце старых крыс также значительно повышался по сравнению со взрослыми животными. При исследовании дозозависимого от кальция (10^{-7} – 10^{-4} моль/л) набухания митохондрий нами была установлена повышенная чувствительность МП к индуктору ее открытия в сердце старых крыс по сравнению со взрослыми животными. Таким образом, повышение уровней экспрессии ПЗАК и АНТ как основных структурно-функциональных компонентов МП и повышенная чувствительность МП к действию Ca^{2+} , вызванная увеличением проницаемости митохондриальных мембран при старении, могут быть одними из путей нарушения их барьерных свойств, что может приводить к дисфункции митохондрий.

Ключевые слова: потенциалзависимый анионный канал, адениннуклеотидтранслоказа, экспрессия мРНК, митохондриальная пора, сердце, старение.

S.V. Chorna, V.E. Dosenko, N.A. Strutynska, G.L. Vavilova, V.F. Sagach

INCREASED EXPRESSION OF VOLTAGE-DEPENDENT ANION CHANNEL AND ADENINE NUCLEOTIDE TRANSLOCASE AND THE SENSITIVITY OF Ca^{2+} -INDUCED MITOCHONDRIAL PERMEABILITY TRANSITION OPENING PORE IN OLD RAT HEART

We investigated mRNA and protein expression of voltage-dependent anion channel (VDAC), mRNA adenine nucleotide translocase (ANT) as well as the sensitivity of the mitochondrial permeability transition pore opening (MPTP) to Ca^{2+} in the adult and old rat heart. It was shown that in the old rats hearts VDAC mRNA expression increased by 1,7 ($p < 0,05$) times and mRNA ANT expression increased by 1,8 ($p < 0,05$) times in comparison with adult animals. The Western Blot analysis showed that the level of VDAC protein expression in the old rat hearts also significantly increased compared with adult animals. In the hearts of old rats, the sensitivity of MPTP opening to calcium (10^{-7} – 10^{-4} mol/l) determined by mitochondria swelling, increased two-fold ($p < 0,05$). Therefore, an increased VDAC and ANT expression, as the main structural functional components of the MPTP, and an increased sensitivity of MPTP opening to Ca^{2+} caused an increase in the permeability of mitochondrial membranes in aging. Each of these factors may contribute to alterations in mitochondrial barrier properties and lead to mitochondrial dysfunction.

Key words: voltage-dependent anion channel expression, adenine nucleotide translocase, expression mRNA, mitochondrial permeability transition pore, heart, aging.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Science of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сагач В.Ф., Вавілова Г.Л., Струтинська Н.А., Рудик О.В. Старіння підвищує чутливість до індукторів митохондріальної пори в серці щурів // *Фізіол. журн.* – 2004. – **50**, № 2. – С. 49–63.
2. Сагач В.Ф., Рудик О.В., Вавілова Г.Л., Коцюруб А.В., Ткаченко Ю.П. Мелатонін відновлює ішемічну толерантність і зменшує чутливість відкриття митохондріальної пори в серці щурів // *Там само.* – 2006. – **52**, № 3. – С. 3–15.
3. Brdiczka D., Kaldis P., Wallimann T. In vitro complex formation between the octamer of mitochondrial creatine kinase and porin // *J. Biol. Chem.* – 1994. – **269**, №44. – P. 27640–27644.
4. Brown G.C. Control of respiration and ATP synthesis

- in mammalian mitochondria and cells // J. Biochem. – 1992. – **284**, Pt 1. – P.1–13.
5. Centurione L., Antonucci A., Miscia S., Grilli A., Rapino M., Grifone G., Di Giacomo V., Di Giulio C., Falconi M., Cataldi A. Age-related death-survival balance in myocardium: an immunohistochemical and biochemical study // Mech. Ageing Dev. – 2002. – **23**, №4. – P.341–350.
 6. Colombini M. VDAC: the channel at the interface between mitochondria and the cytosol // Mol. Cell. Biochem. – 2004. – **256–257**. – P.107–115.
 7. Crompton M., Barksby E., Johnson N., Capano M. Mitochondrial intermembrane junctional complexes and their role in cell death // J. Biochem. – 2002. – **84**. – P.143–152.
 8. Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death // J. Biochem. – 1999. – **341**. – P. 233–249.
 9. Doerner A., Pauschinger A., Bador A. Noutsias M., Giessen S., Schulze K., Bilger J., Rauch U., Schultheiss H.P. Tissue-specific transcription pattern of the adenine nucleotide translocase isoforms in humans // FEBS Lett. – 2004. – **414**, № 2. – P. 258–262.
 10. Gincel D., Zaid H., Shoshan-Barmatz V. Calcium binding and translocation by the voltage-dependent anion channel: a possible regulatory mechanism in mitochondrial function // J. Biochem. – 2001. – **358**, Pt 1. – P. 147–155.
 11. Grado A., Manchado C., Iglesias R., Giralt M., Villarroya F., Mampel T., Vinas O. Muscle/heart isoform of mitochondrial adenine nucleotide translocase (ANT1) is transiently expressed during perinatal development in rat liver // FEBS Lett. – 1998. – **421**. – P. 213–216.
 12. Guimaraes C.A., Linden R. Programmed cell death: apoptosis and alternative death styles // Eur. J. Biochem. – 2004. – **217**. – P. 1638–1650.
 13. Halestrap A.P., Clarke S.J., Javadov S.A. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion—a target for cardioprotection // Cardiovasc. Res. – 2004. – **61**. – P. 372–385.
 14. Harman D. The free radical theory of aging // Antioxid. Redox. Signal. – 2003. – **5**, №5. – P.557–561.
 15. Hodge T., Colombini M. Regulation of metabolite flux through voltage-gating of VDAC channels // J. Membr. Biol. – 1997. – **157**, №3. – P. 271–279.
 16. Juhaszova M., Wang S., Zorov D.B., Nuss H.B., Gleichmann M., Mattson M.P., Sollott S.J. The identity and regulation of the mitochondrial permeability transition pore // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2008. – **1123**. – P. 197–212.
 17. Klingenberg M. The ADP-ATP translocation in mitochondria, a membrane potential controlled transport // J. Membr. Biol. – 1980. – **56**. – P. 97–105.
 18. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 // Nature. – 1970. – **227**. – P. 680–685.
 19. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. – 1951. – **193**, №1. – P.265–275.
 20. Mayer B., Oberbauer R. Mitochondrial regulation of apoptosis // News Physiol. Sci. – 2003. – **18**. – P. 89–94.
 21. Passarella S., Atlante A., Valenti D., Bari L. The role of mitochondrial transport in energy metabolism // Mitochondrion. – 2003. – **2**. – P. 319–343.
 22. Rostovtseva T., Colombini M. ATP flux is controlled by a voltage-gated channel from the mitochondrial outer membrane // J. Biochem. Chem. – 1996. – **271**. – P. 28006–28008.
 23. Shoshan-Barmatz V., Gincel D. The voltage-dependent anion channel: characterization, modulation, and role in mitochondrial function in cell life and death // Cell Biochem Biophys. – 2003. – **39**, №3. – P. 279–292.
 24. Simamura E., Shimada H., Hatta T., Hirai K. Mitochondrial voltage-dependent anion channels (VDACs) as novel pharmacological targets for anti-cancer agents // J. Bioner. Biomembr. – 2008. – **40**, №3. – P. 213–217.
 25. Sorgato M., Moran O. Channels in mitochondrial membranes: knowns, unknowns, and prospects for the future // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. – 1993. – **28**. – P. 127–171.
 26. Weiss J.N., Korge P., Honda H.M., Ping P. Role of the mitochondrial permeability transition in myocardial disease // Circulat. Res. – 2003. – **93**. – P. 292–301.
 27. Yuqi L., Lei G., Yang L., Zongbin L., Hua X, Lin W, Rui C, Mohan L, Yi W, Minxin G., Shiwen W. Voltage-dependent anion channel (VDAC) is involved in apoptosis of cell lines carrying the mitochondrial DNA mutation // BMC Med. Genet. – 2009. – **10**. – P. 114.

Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ
E-mail: snizhana-chorna@inbox.ru

Матеріал надійшов до редакції 22.03.2010