

## СЛИЯНИЕ И ДЕЛЕНИЕ МИТОХОНДРИЙ

### Обзор

© 2015 М.В. Патрушев<sup>1,2\*</sup>, И.О. Мазунин<sup>2</sup>,  
Е.Н. Виноградова<sup>1</sup>, П.А. Каменский<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,  
биологический факультет, 119991 Москва; факс: +7(495)939-4309,  
электронная почта: piotr.kamenski@gmail.com

<sup>2</sup> Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта,  
Химико-биологический институт, 236038 Калининград,  
ул. Александра Невского, 14; факс: +7(4012)595-595,  
электронная почта: maxpatrushev@gmail.com

Поступила в редакцию 06.07.15

После доработки 22.07.15

Митохондрии – важнейшие клеточные органеллы, осуществляющие множество самых разнообразных функций. Молекулярная биология митохондрий в течение длительного времени является предметом все-сторонних научных исследований, однако механизмы митохондриального биогенеза остаются не до конца понятными. Пожалуй, одними из самых загадочных процессов, происходящих с митохондриями, являются их слияние и деление. В то же время показана огромная биологическая важность этих процессов для жизнедеятельности клетки. В данном обзоре суммируются молекулярные данные по митохондриальной динамике, а также обсуждаются возможные биологические функции слияния и деления органелл.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** митохондрии, слияние, деление.

Слияние мембран представляет собой один из важнейших процессов, происходящих в любой клетке. Примерами данного явления могут служить слияние везикул с плазматическими мембранами, имеющее место при экзоцитозе и синаптической пластичности, слияние гамет в ходе оплодотворения, а также вирусное инфицирование, одним из этапов которого является слияние вирусной оболочки с эндосомальной мембраной. Механизмы и молекулярный аппарат, задействованные при слиянии различных клеточных мембран, значительно отличаются друг от друга, однако в них можно выделить и общие принципы. Так, при слиянии всегда происходит сближение двух мембран с последующей локальной индукцией кривизны липидного бислоя и его дестабилизацией. Для достижения полного или частичного слияния липидных бислоев требуется активность специальных белков, таких как растворимый N-этилмалеимид – чувствительный фактор, который чаще всего локализован с белковыми рецепторами, вирусным гемагглютинином и др. Белки, участвующие в слиянии бислоев, содержат в своей

структуре гептадные повторы, формирующие меж- и внутримолекулярные шпильчатые структуры, которые и опосредуют возникновение тесного межмембранного контакта. Другой особенностью этих белков является наличие гидрофобных доменов, которые проникают в сливающиеся мембраны для дестабилизации бислоев [1].

Слияние митохондрий представляет собой более сложный процесс, поскольку данные органеллы являются двумембранными, в связи с чем, фактически, происходит попарное слияние четырех мембран. Первым идентифицированным компонентом аппарата слияния митохондрий стала ГТФаза из семейства динаминов, необходимая для объединения внутренних мембран митопластов внутри митохондрии. Изначально такой белок был идентифицирован у дрожжей; он получил название Mgm1p (от англ. Mitochondrial Genome Maintenance – было показано, что мутанты по соответствующему гену характеризуются нарушениями поддержания митохондриального генома в функциональном состоянии) [2]. Этот белок синтезируется в цитозоле, содержит в своем составе N-концевой сигнал импорта в митохондрии и импортируется в органеллы (для ознакомления с ме-

\* Адресат для корреспонденции.

ханизмами импорта белков в митохондрии мы рекомендуем обзор Дудек с соавт. [3]). Однако в митохондриальный матрикс Mgm1p не проникает: белок содержит *N*-концевой трансмембранный домен, при помощи которого он встраивается во внутреннюю мембрану, в то время как основная его часть локализуется в межмембранном пространстве [4]. Дальнейшие исследования позволили выявить, что Mgm1p представлен в дрожжевой клетке в двух изоформах, образующихся в результате протеолитического расщепления белка мембранной ромбоидной протеазой Pcp1p [5, 6] (см. также обзор Ха с соавт. [7], в котором подробно описывается механизм работы ромбоидных протеаз). Длинный продукт протеолитического расщепления Mgm1p содержит вышеупомянутый *N*-концевой трансмембранный домен, при помощи которого белок встраивается во внутреннюю мембрану; изоформа меньшей длины лишена якорной трансмембранной части. Обе изоформы при этом содержат ГТФазные и эффекторные домены, а также несколько гептадных повторов. Количество короткой изоформы Mgm1p в дрожжевой клетке определяется уровнем АТФ в митохондриальном матриксе (см. ниже) и функциональным состоянием аппарата импорта белков в органеллы [8]. Биологическая роль каждой из двух изоформ остается неясной, однако известно, что для эффективного слияния внешних мембран митохондрий необходимы оба продукта протеолитического процессинга исходной полипептидной цепи [9].

Необходимо также отметить, что помимо своей основной функции Mgm1p также участвует в защите митохондриальной ДНК от повреждений [10] и поддержании нормальной морфологии крист внутренней мембраны митохондрий [11]. Впоследствии аналоги дрожжевого Mgm1p были описаны у многих других организмов. Лучше всего из всех них изучен белок млекопитающих OPA1 (от англ. Optic Atrophy, атрофия зрительного нерва – именно это заболевание возникает у животных, дефектных по соответствующему гену) [12, 13]. Этот белок на основании существенного сходства его аминокислотной последовательности с таковой у дрожжевого Mgm1p был идентифицирован как митохондриальный динамин. Если механизмы работы OPA1 и Mgm1p, по всей видимости, схожи (см. ниже), то процессинг двух данных белков происходит абсолютно по-разному. Хотя в ранних экспериментах по процессингу OPA1 было продемонстрировано, что этот белок также расщепляется ромбоидной протеазой, последующие работы не подтвердили данное наблюдение: в клетках млекопитающих, не содержащих функ-

циональных ромбоидных протеаз, набор изоформ OPA1 был точно таким же, как и в клетках дикого типа [14, 15].

В клетках млекопитающих существует восемь изоформ OPA1, представляющих собой продукты альтернативного сплайсинга и отличающихся различными комбинациями трех небольших экзонов, расположенных в *N*-концевой части молекулы, между трансмембранным и ГТФазным доменами [16]. В зависимости от набора экзонов в разных изоформах OPA1 может формироваться от одного до трех участков протеолитического расщепления, которые принято называть S1, S2 и S3. Участок S1 содержится во всех восьми изоформах, а участки S2 и S3 – в четырех изоформах каждый.

Расщепление по участкам S2 и S3 происходит конститутивным образом, причем эффективность этого расщепления такова, что количества расщепленного и нерасщепленного вариантов каждой изоформы OPA1 приблизительно равны друг другу, что до некоторой степени повторяет ситуацию с динамином Mgm1p у дрожжей (см. выше). За такое расщепление отвечает AAA-протеаза межмембранного пространства Yme1L [15, 17]. Как и у дрожжей, биологическая значимость существования изоформ OPA1 различной длины на сегодняшний день остается неясной.

Расщепление изоформ OPA1 по участку S1, напротив, имеет место только в определенных условиях, а именно при снижении концентрации АТФ в матриксе, отсутствии мембранного потенциала, а также нарушении нормальной работы механизмов контроля качества митохондрий [18, 19]. Процессинг полипептидной цепи в данном случае осуществляет цинковая протеаза внутренней мембраны под названием OMA1 (от англ. overlapping with the m-AAA protease – имеется в виду, что активность данного белка частично перекрывается с таковой у митохондриальных AAA-протеаз) [20, 21]. Интересным представляется тот факт, что OMA1 начинает расщепление всех изоформ OPA1 буквально в течение нескольких десятков секунд после индукции стрессовых условий, и при этом дальнейшее слияние внутренних мембран митохондрий становится невозможным [15, 17]. Запрещение данного процесса, таким образом, является первым по времени ответом митохондрий на стресс, опережающим все остальные описанные на сегодняшний день этапы контроля качества органелл. Биологическая необходимость практически мгновенной блокировки слияния митохондрий в ответ на стрессовые условия на сегодняшний день остается загадкой для исследователей.

OPA1 также выполняет в клетке дополнительные функции, схожие с таковыми для его дрожжевого ортолога Mgm1p. Известно, что ~90% общеклеточной популяции OPA1 локализовано внутри крист внутренней мембраны митохондрий, и только 10% обнаруживается в кольцеобразных структурах, формирующихся при слиянии внутренних мембран. Отсутствие OPA1 приводит к серьезным нарушениям структуры крист [22]. Таким образом, можно утверждать, что OPA1, так же как и Mgm1p, принимает участие в поддержании нормальной структуры крист митохондрий. Вполне возможно, что участие в структурировании внутренней мембраны митохондрий не стоит рассматривать как неканоническую функцию митохондриальных динаминов. В литературе неоднократно высказывалась точка зрения, что правильная структура крист может являться принципиально важной для процесса слияния внутренних мембран. Таким образом, две, казалось бы, независимые друг от друга функции OPA1 (и его ортологов) могут оказаться, образно говоря, двумя сторонами одной медали. Интересным представляется тот факт, что для нормального функционирования OPA1 критическим является наличие только одного из двух митофузинов человека, а именно Mfn1, но не Mfn2 (Mfn – от англ. mitofusine) [23]. Другой белок, принимающий участие в слиянии митохондриальных мембран, был идентифицирован в 1997 г. при исследовании сперматогенеза у дрозофил и получил название FZO (от англ. fuzzy onions, «нечеткие луковицы» – именно такие ассоциации вызвала у авторов работы форма митохондрий мутантных мушек) [24]. Впоследствии схожие белки были выявлены и у других организмов (дрожжей, червей и млекопитающих); все они были объединены в белковое семейство митофузинов [25–27]. Все белки этого семейства обладают ГТФазной активностью и схожи между собой по доменной организации: в их составе обязательно присутствуют два трансмембранных участка, пересекающих внешнюю митохондриальную мембрану, небольшая петля в межмембранном пространстве, в то время как основная часть экспонирована в цитозоль [28, 29]. К числу общих черт всех митофузинов также относят большое количество содержащихся в их последовательностях гептадных повторов, которые, как уже отмечалось, чрезвычайно важны для процессов слияния любых мембран.

У млекопитающих, как уже упоминалось выше, были обнаружены две изоформы митофузинов – Mfn1 и Mfn2. Было показано, что Mfn1 играет более важную роль, т.к. подавление экспрессии соответствующего гена приводило к более

выраженной фрагментации митохондрий, чем подавление экспрессии гена, кодирующего Mfn2. В то же время Mfn1 и Mfn2 могут функционально заменять друг друга. Так, при индукции сверхэкспрессии Mfn2 в клетках, лишенных Mfn1, эффект от отсутствия последнего полностью исчезает [30].

Существуют убедительные доказательства того, что митофузины и Mgm1-подобные белки являются ключевыми компонентами белкового аппарата, ответственного за слияние митохондрий у различных организмов. Так, например, было показано, что клетки, в которых присутствуют мутантные формы указанных белков, содержат большое количество фрагментированных митохондрий [16, 31]. Другие работы демонстрируют, что интактные митохондрии, введенные в клетки, лишенные вышеупомянутых белков, не способны обмениваться содержимым своего матрикса, что является индикатором отсутствия слияния [23, 30]. Эксперименты, проведенные Миусеном с соавт., показали, что митохондрии дрожжей, в которых были нокаутированы гены *FZO1* и *MGM1*, не способны к слиянию *in vitro*. Кроме того, митофузины, Mgm1 и OPA1 содержат домены, являющиеся, по-видимому, компонентами так называемого фузогена – мультиферментного комплекса, способного осуществлять энергозависимые биомеханические процессы, преодолевая при этом энергетический барьер формирования мембранных контактов [32].

OPA1, так же как и митофузины, является необходимым компонентом системы слияния митохондрий. Подавление экспрессии соответствующего гена с использованием технологии интерферирующих РНК приводит к фрагментации митохондрий из-за невозможности их слияния и к изменениям структуры митохондриальных крист [33]. Интересный факт был выявлен исследователями при анализе сверхэкспрессии OPA1: оказалось, что в зависимости от типа ткани такая сверхэкспрессия может приводить как к фрагментации митохондрий, так и к их полному слиянию [34]. В связи с этим на сегодняшний день нельзя говорить о полном понимании молекулярных механизмов работы OPA1 и, в частности, его участия в митохондриальной динамике. Тем не менее расшифровка функций отдельных компонентов аппарата митохондриальной динамики позволила исследователям создать гипотетическую модель слияния этих органелл. Первым этапом можно считать сближение митохондрий и появление межмолекулярного соединения, образованного С-концевыми гептадными повторами митофузина 1. В результате этого процесса (называемого также

докингом) происходит ориентирование мембран друг относительно друга, постепенное их сближение и, наконец, слияние бислоев внешней мембраны. Роль митофузинов в этом процессе сводится, как предполагается, к формированию «стыковочного контакта» между двумя органеллами с постепенным их «притягиванием» друг к другу. Без участия митофузиновых контактов процесс слияния внешних митохондриальных мембран не происходит [35].

Одной из главных целей слияния митохондрий является обмен содержимым их матрикса (в основном генетическим материалом). Координация этого процесса, как было показано во многих экспериментах, определяется, главным образом, геометрией внутренней мембраны, которая, в свою очередь, зависит от типа клеток, в которых локализованы органеллы [36]. Внутренняя мембрана митохондрий представляет собой достаточно сложную структуру. Одной своей частью она примыкает непосредственно к внешней мембране, в то время как другой частью образует трубкообразные или пластинчатые структуры, называемые кристами. По мнению большинства исследователей, слияние внутренних мембран происходит в их областях, локализующихся ближе к внешней мембране. В литературе описано множество экспериментов, подтверждающих высокую степень координации попарного слияния внешних и внутренних мембран [37–39]. В то же время в экспериментальных условиях можно добиться независимого протекания этих процессов, что является доказательством того факта, что для внешних и внутренних мембран слияние опосредовано различными механизмами. Так, например, было показано, что для слияния внешних мембран у дрожжей требуются сближение митохондрий, низкий уровень ГТФ и протонный градиент на внутренней мембране [32]. Для слияния же внутренних мембран, напротив, необходим высокий уровень ГТФ. На сегодняшний день не совсем ясно, какую роль в процессах слияния выполняет потенциал на внутренней мембране. Было продемонстрировано, что при добавлении к культурам клеток млекопитающих ионофоров  $K^+$  и  $H^+$ , опосредующих сброс мембранного потенциала, происходит угнетение слияния митохондрий [40]. Более детальные исследования показали, что ионофоры угнетают слияние внутренних, но не внешних мембран [41]. Совокупность полученных в этой области результатов позволяет сделать предположение о том, что координация между процессами слияния внешней и внутренней мембран не является настолько строгой, как предполагают многие авторы.

## ДЕЛЕНИЕ МИТОХОНДРИЙ

Митохондрии эукариотических клеток не собираются *de novo*, а образуются в результате деления уже существующих органелл. В результате этого процесса все биологические молекулы распределяются между дочерними митохондриями. Процесс деления митохондрий строго регулируется, и клетка всегда поддерживает тонкий баланс между их слиянием и делением [42]. Контроль митохондриального деления осуществляется, главным образом, со стороны цитозоля. Основными регуляторами митохондриального деления являются представители большого семейства динаминподобных ГТФаз, которые принято обозначать как DRP1 (от англ. dynamin-related protein) у млекопитающих, Dnm1p (от англ. dynamin) у дрожжей и DRP3A/B у растений. Отметим, что основной белковый аппарат слияния митохондрий, как было описано выше, также представлен динаминподобными ГТФазами. Уникальной особенностью динаминподобных ГТФаз, принимающих участие в делении митохондрий, является их способность к олигомеризации, в результате чего образуются спиралевидные структуры, как бы опоясывающие митохондрию. Гидролиз ГТФ олигомерами ГТФаз опосредует сжатие мультибелкового комплекса, что в итоге приводит к разделению мембран [43–45]. Клетки, лишенные функциональных Dnm1p или DRP1, содержат развитые, густые, плотные, частые митохондриальные сети, формирующиеся посредством постоянного слияния в отсутствие возможности деления митохондрий [46]. Следует отметить, что у человека была обнаружена дополнительная сплайс-форма DRP1, специфичная для головного мозга, содержащая вставку между средним и ГТФазным доменом [47]. Функциональное значение данной вставки белка остается неясным.

Как и в случае со слиянием митохондрий, механизмы их деления наилучшим образом исследованы для дрожжей. Транслокация Dnm1p из цитозоля и формирование опоясывающей мультибелковой структуры на поверхности митохондрий зависит от участия двух других белков, получивших общее название адапторных: Fis1p (от англ. fission) и Mdv1p (от англ. mitochondrial division protein). Fis1p представляет собой небольшой белок, заякоренный во внешней митохондриальной мембране, *N*-концевой домен которого обращен к цитозолю шестиспиральным участком, включающим тетрапептидные повторы (TPR), обеспечивающие взаимодействие с белком Mdv1p. Последний, в свою очередь, состоит из *N*-концевого Fis1p-связывающего участка, гептадного повтора, обес-

печивающего гомоолигомерные взаимодействия, и С-концевого повтора WD40, непосредственно взаимодействующего с Dnm1p [48].

Модельные исследования на изолированных белках позволили оценить роль Mdv1p в сборке суперструктур Dnm1p. Mdv1p присоединяется к ГТФ-связывающей форме Dnm1p, чем стимулирует его самосборку в суперструктуру. Говоря другими словами, Mdv1p является фактором стабилизации Dnm1p в определенных и благоприятных для его олигомеризации конформациях. В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что ГТФ-связывающий Dnm1p может и самопроизвольно собираться в суперструктуру. При этом диаметр кольца, состоящего из объединенных вместе молекул Dnm1p, составляет 100 нм, что равно диаметру участков деления митохондрий [43].

Таким образом, общая схема деления митохондрий выглядит следующим образом: Fis1p захватывает растворенный в цитозоле Mdv1p. Комплекс Fis1p–Mdv1p размещается на мембране. Связанный с мембраной Mdv1p присоединяет Dnm1p-ГТФ-олигомеры, опосредуя при этом их сборку в суперструктуру, которая в свою очередь формирует спираль, «опоясывающую» митохондрию в участке деления. После этого происходят конформационные изменения спиральной суперструктуры, предположительно ее сжатие, сопровождающиеся гидролизом ГТФ, и «разрезание» митохондриальной мембраны.

В ряде работ было показано, что роль Mdv1p у дрожжей может выполнять белок Caf4p (от англ. chromatin assembly factor, фактор сборки хроматина — прижившееся в номенклатуре дрожжевых белков название, изначально данное этому белку ошибочно), имеющий схожую доменную структуру [49]. Кроме того, в регуляции митохондриального деления принимает участие белок Num1p (от англ. nuclear migration, миграция ядер — название отражает основную функцию белка). При делении митохондрий Num1p взаимодействует с Dnm1p, этот процесс контролируется белком Mdm36p (от англ. mitochondrial distribution and morphology, распределение и морфология митохондрий). Комплекс Num1p–Mdm36p регулирует локализацию митохондрий при делении, а также ориентацию их относительно цитоскелета, что позволяет клетке контролировать локализацию митохондриальной сети [50]. Такое плотное взаимодействие с цитоскелетом наводит на мысль о существовании зависимости между делением митохондрий и движением клеток. Ситуация с адапторными белками деления митохондрий в клетках высших эукариот представляется гораздо более сложной. В этих клетках не обнаружено ортоло-

гов Dnm1p, а найденный ортолог Fis1p не требуется для процессов деления митохондрий [51]. С другой стороны, у млекопитающих было идентифицировано несколько белков, изменение содержания которых в клетках приводило к нарушениям процессов деления митохондрий (см. обзор ван дер Блик с соавт. [9]).

У дрожжей был обнаружен еще один потенциальный участник процесса деления митохондрий — белок Mdm33p, характерной особенностью которого является наличие гептадных повторов, что позволяет отнести его к аппарату деления митохондрий. Функциональные свойства данного белка на сегодняшний день не описаны, однако его сверхэкспрессия приводила к сильной фрагментации митохондрий, в то время как недостаток в клетке — к формированию плотных митохондриальных сетей [52]. Следует отметить, что у высших эукариот не было обнаружено структурного аналога Mdm33p, а участие в разделении внутренней мембраны у этой группы организмов отводится белку МТР18 (от англ. mitochondrial protein, митохондриальный белок), сверхэкспрессия и недостаток которого приводят к тем же последствиям, что и в случае с Mdm33p [53].

## РЕГУЛЯЦИЯ СЛИЯНИЯ И ДЕЛЕНИЯ МИТОХОНДРИЙ

Учитывая тот факт, что слияние и деление митохондрий представляют собой противоположные друг другу процессы, в клетке должен поддерживаться баланс между ними, способствующий как сохранению морфологии и функциональности митохондрий, так и быстрой их адаптации в случае изменения физиологических условий. Перечисленные основные компоненты деления и слияния митохондрий — Fzo1p, Mgm1p, Dnm1p у дрожжей, а также митофузины, OPA1 и DRP1 у млекопитающих — представляют собой узловые участки регуляции митохондриальной динамики.

Уровень Fzo1p контролируется белком Mdm30p. Как было показано в экспериментах, мутанты, лишённые Mdm30p, накапливают Fzo1p и содержат неспособные к слиянию митохондрии. Mdm30p является субъединицей многосубъединичного убиквитинлигазного комплекса, опосредующего убиквитинилирование и деградацию Fzo1p в протеасомах. Активность данного комплекса крайне важна для поддержания необходимого достаточного уровня Fzo1p.

В настоящее время исследователями обсуждается гипотеза о зависимости процессинга Mgm1p, осуществляемого протеазой Pcp1p, от

уровня АТФ. Вновь синтезированный Mgm1p импортируется в митохондрии при помощи транслоказ, локализованных как во внешней, так и во внутренней мембранах митохондрий. В процессе импорта сигнал митохондриальной локализации отщепляется от Mgm1p протеазой Mpp1p (от англ. mitochondrial processing peptidase), пептидазы митохондриального процессинга). При этом первый гидрофобный регион Mgm1p встраивается во внутреннюю мембрану, закорявая длинную изоформу этого белка. В то же время Mgm1p может быть перенесен в матрикс, что дает возможность Pcp1p осуществить протеолиз второго гидрофобного региона, генерируя тем самым короткую изоформу, которая выходит в межмембранное пространство. Учитывая тот факт, что импорт Mgm1p является АТФ-зависимым процессом, уровень АТФ в митохондриальном матриксе должен определять соотношение длинных и коротких изоформ Mgm1p. При низком уровне АТФ импорт будет происходить медленно, тем самым давая возможность длинной изоформе «закрепиться» во внутренней мембране прежде, чем Pcp1p будет иметь возможность ее процессировать. В случае же высокого уровня АТФ импорт будет происходить быстро, что приведет к возможности Pcp1p-процессинга и более высокому содержанию коротких изоформ Mgm1p [8].

В делящихся клетках состояние митохондриома зависит от клеточного цикла. В S-фазе митохондрии демонстрируют высокую степень слияния, в то время как при делении они сильно фрагментированы. Перед началом S-фазы ферментный комплекс, получивший название анафаза-индуцирующий комплекс (APC/C, от англ. anaphase-promoting complex/cyclosome), стимулирует деградацию Drp1p, что ослабляет слияние митохондрий, а также приводит к накоплению циклина E, который служит сигналом перехода в S-фазу [54]. Таким образом, деконденсация слившихся митохондрий, предшествующая накоплению циклина E, демонстрирует важнейшую роль митохондриальной динамики в клеточном цикле. В S-фазе комплекс APC/C инактивируется, что приводит к восстановлению уровня Drp1p и, как следствие, к установлению правильного баланса между слиянием и делением митохондрий. На следующих стадиях Drp1p фосфорилируется системой Cdk1/циклин b по остатку Ser585, что приводит к быстрой и массивной фрагментации органелл при вхождении клетки в митоз [55]. Премитотическая фрагментация митохондрий необходима для равномерного их распределения между дочерними клетками. Слияние же митохондрий во время митоза может приводить к повреждениям

клеточной ДНК и геномной нестабильности, что еще раз подчеркивает важность митохондриальной динамики в клеточном цикле [56].

Слияние и деление митохондрий имеют ключевое значение как на клеточном уровне, так и на уровне организма. В нескольких работах было продемонстрировано, что нокаут любого из динаминподобных белков приводит к смерти эмбрионов мышей [57, 58]. Причиной тому служат множественные нарушения дифференцировки клеток. Так, например, нокаут Drp1 приводил к сильным изменениям в Notch-каскаде, что, в свою очередь, делало невозможной нормальную дифференцировку эмбриональных стволовых клеток. Механизм этих изменений заключается в неспособности митохондрий в отсутствие Drp1 регулировать внутриклеточный уровень кальция, что критично для подобного рода сигнальных путей [59]. Следует подчеркнуть, что приведенная работа является первым доказательством жесткой связи между митохондриальной динамикой и кальций-зависимыми сигнальными каскадами.

Одним из самых сильных модуляторов состояния и функций клеток является стресс, часто выражающийся в повреждении ДНК, ингибировании транскрипции или трансляции. Известно, что стресс влияет и на митохондриальную динамику. Во время стресса слияние митохондрий может усиливаться в ответ на накопление окисленного глутатиона [60]. Существуют также косвенные указания на то, что клетки с большим количеством слитых митохондрий более жизнеспособны, что, возможно, объясняется усиленной продукцией АТФ, ассоциированной с «гиперслиянием» органелл [61].

Особое внимание следует уделить взаиморегуляции митохондриальной динамики и апоптоза. В 2006 г. в журнале «Nature» была опубликована работа, в которой впервые было показано, что проапоптотические белки семейства Bcl2 – Bax и Bak – индуцируют слияние митохондрий в здоровых клетках [62]. В другой работе было продемонстрировано, что Bax специфически модулирует гомотипичные комплексы Mfn2 посредством прямого взаимодействия и представляет собой первый эффектор слияния Drp1 [63]. В случае стрессовой активации апоптоза усиливается фрагментация митохондрий и их деление, что, возможно, обусловлено пермеабиллизацией внешней мембраны. Это приводит к выходу проапоптотических факторов в цитозоль [64]. Пермеабиллизация же обусловлена формированием гомоолигомерной поры во внешней мембране, состоящей из белков Bax и Bak [65].

Особую роль в апоптотической регуляции митохондриальной динамики играет посттранс-

ляционная модификация белков, вовлеченных в слияние или деление митохондрий. Во время апоптоза Drp1 подвергается фосфорилированию, а также действию малых убиквитинподобных модификаторов (SUMO, small ubiquitin-related modifiers). Белок Drp1 содержит три остатка серина, подвергающихся фосфорилированию, и эффекты модификации каждого из них отличаются друг от друга. Фосфорилирование Ser616 активирует деление митохондрий, тогда как Ser637 в фосфорилированном состоянии, напротив, является причиной подавления данного процесса [66]. Фосфорилирование третьего регуляторного остатка серина (Ser693) происходит исключительно при апоптозе и также приводит к ингибированию деления митохондрий [67]. Фосфорилированный белок Mfn2 демонстрирует увеличение аффинности к убиквитинлигазам, что вызывает его нестабильность. Это играет важную роль в митохондриальных апоптотических путях. Интересно, что Вах-олигомеры колокализуются вместе с Drp1 и Mfn2 в апоптотических клетках, что, как полагают, влияет на активность митохондриальных динаминподобных белков [68].

Одним из основных регуляторов динамики митохондрий является клеточный метаболизм. Учитывая тот факт, что каждый тип клеток и тканей обладает специфическим транскрипционным профилем и, как следствие, уникальными особенностями метаболических путей, процессы ремоделирования митохондрий могут носить тканеспецифический характер. Интересные результаты были получены при исследовании влияния диеты на динамику митохондрий в нейронах. Было показано, что диета с высоким содержанием жира приводит к усиленному делению митохондрий в одном типе нейронов, в то время как в другом – наоборот, митохондрий демонстрируют тенденцию к слиянию [69]. Авторы исследования не обсуждают вероятные причины, лежащие в основе столь специфичной реакции клеток на определенную диету, однако кажется очевидным, что важную роль в динамике митохондрий играет потребность клеток в АТФ. Формирование большого количества слитых митохондрий, по всей видимости, приводит к более высокому сопряжению мембранных электрохимических процессов с синтезом АТФ. Голодание также является сильным внешним фактором, обуславливающим клеточный стресс, который непосредственно сказывается на структурных характеристиках митохондрий. В этом случае данные характеристики зависят от типа пищевого ограничения и его продолжительности [70]. Было показано, что в случае голодания имеет место ингибирование Drp1 по неизвест-

ному механизму, что приводит сначала к удлинению фрагментированных митохондрий, а затем к их слиянию. При длительном голодании митохондриальный ретикулум стабилизируется [70, 71].

Как говорилось выше, слияние митохондрий обуславливает более стабильный профиль колебаний уровня внутриклеточного АТФ. Это подтверждается исследованием ультраструктуры митохондрий у животных, подвергшихся пищевым ограничениям. Обнаружено, что при голодании митохондрии содержат больше димеров АТФ-синтазы и характеризуются более сложной структурой крист. Это, по всей видимости, является своеобразной адаптацией клеток к недостатку питательных веществ, который влияет на формирование мембранного потенциала, а следовательно, и на биосинтез АТФ [72].

Предполагается, что некоторое число метаболических заболеваний сказывается на динамике митохондрий, которая в этих случаях является одной из стадий патогенеза. Так, например, животные модели диабета 2-го типа, полученные нокаутом лептинового рецептора, демонстрируют высокую степень ацетилирования Opa1 в кардиомиоцитах, что напрямую сказывается на характере динамики митохондрий в этих клетках [73].

Хорошо известно, что дисфункция митохондрий ассоциирована с большим количеством заболеваний, большинство из которых относят к неврологическим. В последнее время в научной периодике появляются работы, посвященные изучению взаимосвязей между динамикой митохондрий и патогенезами различного типа нейропатий и миопатий. Так, например, выявлены ассоциации полиморфизмов гена, кодирующего Mfn2, с синдромом Шарко–Мари–Тут [74].

В настоящем обзоре были рассмотрены молекулярные механизмы, лежащие в основе процессов слияния и деления митохондрий, а также их регуляции. При всем разнообразии таких механизмов нельзя не отметить, что научное сообщество находится еще очень далеко от полного понимания данных процессов. Динамика митохондрий является, пожалуй, самым слабо изученным аспектом функционирования этих органелл, и исследования соответствующих процессов находятся на том этапе, когда каждая новая работа на данную тему, предоставляя ответы на некоторые вопросы, сразу же ставит перед исследователями множество новых вопросов. Авторы не сомневаются, что дальнейшее изучение динамики митохондрий на молекулярном уровне позволит сделать множество интересных научных открытий.

Авторы глубоко признательны всем сотрудникам своих лабораторий в Калининграде и Москве за помощь в подготовке данного обзора.

Работы в МГУ им. М.В. Ломоносова выполнены при финансовой поддержке ФЦП «Иссле-

дования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 гг.» (соглашение 14.604.21.0113, идентификатор RFMEFI60414X0113), работы в БФУ им. И. Канта – при финансовой поддержке РФФИ (грант 15-04-00378).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Martens, S., and McMahon, H.T. (2008) Mechanisms of membrane fusion: disparate players and common principles, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **7**, 543–556.
- Jones, B.A., and Fangman, W.L. (1992) Mitochondrial DNA maintenance in yeast requires a protein containing a region related to the GTP-binding domain of dynamin, *Genes Dev.*, **3**, 380–389.
- Dudek, J., Rehling, P., and van der Laan, M. (2013) Mitochondrial protein import: common principles and physiological networks, *Biochim. Biophys. Acta*, **2**, 274–285.
- Wong, E.D., Wagner, J.A., Gorsich, S.W., McCaffery, J.M., Shaw, J.M., and Nunnari, J. (2000) The dynamin-related GTPase, Mgm1p, is an intermembrane space protein required for maintenance of fusion competent mitochondria, *J. Cell Biol.*, **2**, 341–352.
- Herlan, M., Vogel, F., Bornhovd, C., Neupert, W., and Reichert, A.S. (2003) Processing of Mgm1 by the rhomboid-type protease Pcp1 is required for maintenance of mitochondrial morphology and of mitochondrial DNA, *J. Biol. Chem.*, **278**, 27781–27788.
- Esser, K., Tursun, B., Ingenhoven, M., Michaelis, G., and Pratje, E. (2002) A novel two-step mechanism for removal of a mitochondrial signal sequence involves the mAAA complex and the putative rhomboid protease Pcp1, *J. Mol. Biol.*, **323**, 835–843.
- Ha, Y., Akiyama, Y., and Xue, Y. (2013) Structure and mechanism of rhomboid protease, *J. Biol. Chem.*, **22**, 15430–15436.
- Herlan, M., Bornhovd, C., Hell, K., Neupert, W., and Reichert, A.S. (2004) Alternative topogenesis of Mgm1 and mitochondrial morphology depend on ATP and a functional import motor, *J. Cell Biol.*, **2**, 167–173.
- van der Blik, A.M., Shen, Q., and Kawajiri, S. (2013) Mechanisms of mitochondrial fission and fusion, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **5**, a011072.
- Guan, K., Farh, L., Marshall, T.K., and Deschenes, R.J. (1993) Normal mitochondrial structure and genome maintenance in yeast requires the dynamin-like product of the *MGM1* gene, *Curr. Genet.*, **24**, 141–148.
- Meeusen, S., DeVay, R., Block, J., Cassidy-Stone, A., Wayson, S., McCaffery, J.M., and Nunnari, J. (2006) Mitochondrial inner-membrane fusion and crista maintenance requires the dynamin-related GTPase Mgm1, *Cell*, **127**, 383–395.
- Alexander, C., Votruba, M., Pesch, U.E., Thiselton, D.L., Mayer, S., Moore, A., Rodriguez, M., Kellner, U., Leo-Kottler, B., Auburger, G., Bhattacharya, S.S., and Wissinger, B. (2000) OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28, *Nat. Genet.*, **26**, 211–215.
- Delettre, C., Lenaers, G., Griffoin, J.M., Gigarel, N., Lorenzo, C., Belenguer, P., Pelloquin, L., Grosgeorge, J., Turc-Carel, C., Perret, E., Astarie-Dequeker, C., Lasquelléc, L., Arnaud, B., Ducommun, B., Kaplan, J., and Hamel, C.P. (2000) Nuclear gene *OPA1*, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy, *Nat. Genet.*, **26**, 207–210.
- Cipolat, S., Rudka, T., Hartmann, D., Costa, V., Serneels, L., Craessaerts, K., Metzger, K., Frezza, C., Annaert, W., D'Adamio, L., Derks, C., Dejaegere, T., Pellegrini, L., D'Hooge, R., Scorrano, L., and De Strooper, B. (2006) Mitochondrial rhomboid PARL regulates cytochrome *c* release during apoptosis via OPA1-dependent cristae remodeling, *Cell*, **126**, 163–175.
- Griparic, L., Kanazawa, T., and van der Blik, A.M. (2007) Regulation of the mitochondrial dynamin-like protein Opa1 by proteolytic cleavage, *J. Cell Biol.*, **178**, 757–764.
- Olichon, A., Elachouri, G., Baricault, L., Delettre, C., Belenguer, P., and Lenaers, G. (2007) OPA1 alternate splicing uncouples an evolutionary conserved function in mitochondrial fusion from a vertebrate restricted function in apoptosis, *Cell Death Differ.*, **4**, 682–692.
- Song, Z., Chen, H., Fiket, M., Alexander, C., and Chan, D.C. (2007) OPA1 processing controls mitochondrial fusion and is regulated by mRNA splicing, membrane potential, and Yme1L, *J. Cell Biol.*, **178**, 749–755.
- Baricault, L., Segui, B., Guegant, L., Olichon, A., Valette, A., Larminat, F., and Lenaers, G. (2007) OPA1 cleavage depends on decreased mitochondrial ATP level and bivalent metals, *Exp. Cell Res.*, **313**, 3800–3808.
- Merkwirth, C., Dargazanli, S., Tatsuta, T., Geimer, S., Lower, B., Wunderlich, F.T., von Kleist-Retzow, J.C., Waisman, A., Westermann, B., and Langer, T. (2008) Prohibitins control cell proliferation and apoptosis by regulating OPA1-dependent cristae morphogenesis in mitochondria, *Genes Dev.*, **22**, 476–488.
- Ehse, S., Raschke, I., Mancuso, G., Bernacchia, A., Geimer, S., Tondera, D., Martinou, J.C., Westermann, B., Rugarli, E.I., and Langer, T. (2009) Regulation of OPA1 processing and mitochondrial fusion by m-AAA protease isoenzymes and OMA1, *J. Cell Biol.*, **187**, 1023–1036.
- Head, B., Griparic, L., Amiri, M., Gandre-Babbe, S., and van der Blik, A.M. (2009) Inducible proteolytic inactivation of OPA1 mediated by the OMA1 protease in mammalian cells, *J. Cell Biol.*, **187**, 959–966.
- Griparic, L., van der Wel, N.N., Orozco, I.J., Peters, P.J., and van der Blik, A.M. (2004) Loss of the intermembrane space protein Mgm1/OPA1 induces swelling and localized constrictions along the lengths of mitochondria, *J. Biol. Chem.*, **279**, 18792–18798.
- Cipolat, S., Martins de Brito, O., Dal Zilio, B., and Scorrano, L. (2004) OPA1 requires mitofusin 1 to promote mitochondrial fusion, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **45**, 15927–15932.
- Hales, K.G., and Fuller, M.T. (1997) Developmentally regulated mitochondrial fusion mediated by a conserved, novel, predicted GTPase, *Cell*, **90**, 121–129.
- Rapaport, D., Brunner, M., Neupert, W., and Westermann, B. (1998) Fzo1p is a mitochondrial outer membrane protein essential for the biogenesis of functional mitochondria in *Saccharomyces cerevisiae*, *J. Biol. Chem.*, **273**, 20150–20155.



26. Hermann, G.J., Thatcher, J.W., Mills, J.P., Hales, K.G., Fuller, M.T., Nunnari, J., and Shaw, J.M. (1998) Mitochondrial fusion in yeast requires the transmembrane GTPase Fzo1p, *J. Cell Biol.*, **143**, 359–373.
27. Kanazawa, T., Zappaterra, M.D., Hasegawa, A., Wright, A.P., Newman-Smith, E.D., Buttle, K.F., McDonald, K., Mannella, C.A., and van der Bliek, A.M. (2008) The *C. elegans* Opa1 homologue EAT-3 is essential for resistance to free radicals, *PLoS Genet.*, **2**, e1000022.
28. Fritz, S., Rapaport, D., Klanner, E., Neupert, W., and Westermann, B. (2001) Connection of the mitochondrial outer and inner membranes by Fzo1 is critical for organellar fusion, *J. Cell Biol.*, **4**, 683–692.
29. Rojo, M., Legros, F., Chateau, D., and Lombes, A. (2002) Membrane topology and mitochondrial targeting of mitofusins, ubiquitous mammalian homologs of the transmembrane GTPase Fzo, *J. Cell Sci.*, **115**, 1663–1674.
30. Chen, H., Detmer, S.A., Ewald, A.J., Griffin, E.E., Fraser, S.E., and Chan, D.C. (2003) Mitofusins Mfn1 and Mfn2 coordinately regulate mitochondrial fusion and are essential for embryonic development, *J. Cell Biol.*, **2**, 189–200.
31. Wong, E.D., Wagner, J.A., Gorsich, S.W., McCaffery, J.M., Shaw, J.M., and Nunnari, J. (2000) The dynamin-related GTPase, Mgm1p, is an intermembrane space protein required for maintenance of fusion competent mitochondria, *J. Cell Biol.*, **2**, 341–352.
32. Meeusen, S., McCaffery, J.M., and Nunnari, J. (2004) Mitochondrial fusion intermediates revealed *in vitro*, *Science*, **305**, 1747–1752.
33. Olichon, A., Baricault, L., Gas, N., Guillou, E., Valette, A., Belenguer, P., and Lenaers, G. (2003) Loss of OPA1 perturbs the mitochondrial inner membrane structure and integrity, leading to cytochrome *c* release and apoptosis, *J. Biol. Chem.*, **10**, 7743–7746.
34. Ramonet, D., Perier, C., Recasens, A., Dehay, B., Bove, J., Costa, V., Scorrano, L., and Vila, M. (2013) Optic atrophy 1 mediates mitochondria remodeling and dopaminergic neurodegeneration linked to complex I deficiency, *Cell Death Differ.*, **1**, 77–85.
35. Chen, H., Chomyn, A., and Chan, D.C. (2005) Disruption of fusion results in mitochondrial heterogeneity and dysfunction, *J. Biol. Chem.*, **28**, 26185–26192.
36. Frey, T.G., and Mannella, C.A. (2000) The internal structure of mitochondria, *Trends Biochem. Sci.*, **7**, 319–324.
37. Tomasello, M.F., Guarino, F., Reina, S., Messina, A., and De Pinto, V. (2013) The voltage-dependent anion selective channel 1 (VDAC1) topography in the mitochondrial outer membrane as detected in intact cell, *PLoS One*, **12**, e81522.
38. An, H.J., Cho, G., Lee, J.O., Paik, S.G., Kim, Y.S., and Lee, H. (2013) Higd-1a interacts with Opa1 and is required for the morphological and functional integrity of mitochondria, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **32**, 13014–13019.
39. Otera, H., Ishihara, N., and Mihara, K. (2013) New insights into the function and regulation of mitochondrial fission, *Biochim. Biophys. Acta*, **5**, 1256–1268.
40. Mattenberger, Y., James, D.I., and Martinou, J.C. (2003) Fusion of mitochondria in mammalian cells is dependent on the mitochondrial inner membrane potential and independent of microtubules or actin, *FEBS Lett.*, **3**, 53–59.
41. Malka, F., Guillery, O., Cifuentes-Diaz, C., Guillou, E., Belenguer, P., Lombes, A., and Rojo, M. (2005) Separate fusion of outer and inner mitochondrial membranes, *EMBO Rep.*, **9**, 853–859.
42. Westermann, B. (2010) Mitochondrial fusion and fission in cell life and death, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **12**, 872–884.
43. Ingerman, E., Perkins, E.M., Marino, M., Mears, J.A., McCaffery, J.M., Hinshaw, J.E., and Nunnari, J. (2005) Dnm1 forms spirals that are structurally tailored to fit mitochondria, *J. Cell Biol.*, **7**, 1021–1027.
44. Lackner, L.L., Horner, J.S., and Nunnari, J. (2009) Mechanistic analysis of a dynamin effector, *Science*, **5942**, 874–877.
45. Mears, J.A., Lackner, L.L., Fang, S., Ingerman, E., Nunnari, J., and Hinshaw, J.E. (2011) Conformational changes in Dnm1 support a contractile mechanism for mitochondrial fission, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **1**, 20–26.
46. Otsuga, D., Keegan, B.R., Brisch, E., Thatcher, J.W., Hermann, G.J., Bleazard, W., and Shaw, J.M. (1998) The dynamin-related GTPase, Dnm1p, controls mitochondrial morphology in yeast, *J. Cell Biol.*, **2**, 333–349.
47. Manczak, M., Calkins, M.J., and Reddy, P.H. (2011) Impaired mitochondrial dynamics and abnormal interaction of amyloid beta with mitochondrial protein Drp1 in neurons from patients with Alzheimer's disease: implications for neuronal damage, *Hum. Mol. Genet.*, **13**, 2495–2509.
48. Tieu, Q., and Nunnari, J. (2000) Mdv1p is a WD repeat protein that interacts with the dynamin-related GTPase, Dnm1p, to trigger mitochondrial division, *J. Cell Biol.*, **2**, 353–366.
49. Westermann, B. (2014) Mitochondrial inheritance in yeast, *Biochim. Biophys. Acta*, **7**, 1039–1046.
50. Schauss, A.C., and McBride, H.M. (2007) Mitochondrial fission: a non-nuclear role for Num1p, *Curr. Biol.*, **12**, 467–470.
51. Otera, H., Wang, C., Cleland, M.M., Setoguchi, K., Yokota, S., Youle, R.J., and Mihara, K. (2010) Mff is an essential factor for mitochondrial recruitment of Drp1 during mitochondrial fission in mammalian cells, *J. Cell Biol.*, **6**, 1141–1158.
52. Messerschmitt, M., Jakobs, S., Vogel, F., Fritz, S., Dimmer, K.S., Neupert, W., and Westermann, B. (2003) The inner membrane protein Mdm33 controls mitochondrial morphology in yeast, *J. Cell Biol.*, **4**, 553–564.
53. Tondera, D., Czauderna, F., Paulick, K., Schwarzer, R., Kaufmann, J., and Santel, A. (2005) The mitochondrial protein MTP18 contributes to mitochondrial fission in mammalian cells, *J. Cell Sci.*, **14**, 3049–3059.
54. Mitra, K., Wunder, C., Roysam, B., Lin, G., and Lippincott-Schwartz, J. (2009) A hyperfused mitochondrial state achieved at G1-S regulates cyclin E buildup and entry into S phase, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **29**, 11960–11965.
55. Taguchi, N., Ishihara, N., Jofuku, A., Oka, T., and Mihara, K. (2007) Mitotic phosphorylation of dynamin-related GTPase Drp1 participates in mitochondrial fission, *J. Biol. Chem.*, **15**, 11521–11529.
56. Qian, W., Choi, S., Gibson, G.A., Watkins, S.C., Bakkenist, C.J., and Van Houten, B. (2012) Mitochondrial hyperfusion induced by loss of the fission protein Drp1 causes ATM-dependent G2/M arrest and aneuploidy through DNA replication stress, *J. Cell Sci.*, **23**, 5745–5757.
57. Ishihara, N., Nomura, M., Jofuku, A., Kato, H., Suzuki, S.O., Masuda, K., Otera, H., Nakanishi, Y., Nonaka, I., Goto, Y., Taguchi, N., Morinaga, H., Maeda, M., Takayanagi, R., Yokota, S., and Mihara, K. (2009) Mitochondrial fission factor Drp1 is essential for embryonic development and synapse formation in mice, *Nat. Cell Biol.*, **8**, 958–966.
58. Wakabayashi, J., Zhang, Z., Wakabayashi, N., Tamura, Y., Fukaya, M., Kensler, T.W., Iijima, M., and Sesaki, H. (2009) The dynamin-related GTPase Drp1 is required for embryonic and brain development in mice, *J. Cell Biol.*, **6**, 805–816.
59. Kasahara, A., Cipolat, S., Chen, Y., Dorn, G.W., 2nd, and Scorrano, L. (2013) Mitochondrial fusion directs cardiomyocyte differentiation via calcineurin and Notch signaling, *Science*, **6159**, 734–737.

60. Shutt, T., Geoffrion, M., Milne, R., and McBride, H.M. (2012) The intracellular redox state is a core determinant of mitochondrial fusion, *EMBO Rep.*, **10**, 909–915.
61. Tondera, D., Grandemange, S., Jourdain, A., Karbowski, M., Mattenberger, Y., Herzig, S., Da Cruz, S., Clerc, P., Raschke, I., Merkwirth, C., Ehses, S., Krause, F., Chan, D.C., Alexander, C., Bauer, C., Youle, R., Langer, T., and Martinou, J.C. (2009) SLP-2 is required for stress-induced mitochondrial hyperfusion, *EMBO J.*, **11**, 1589–1600.
62. Karbowski, M., Norris, K.L., Cleland, M.M., Jeong, S.Y., and Youle, R.J. (2006) Role of Bax and Bak in mitochondrial morphogenesis, *Nature*, **7112**, 658–662.
63. Hoppins, S., Edlich, F., Cleland, M.M., Banerjee, S., McCaffery, J.M., Youle, R.J., and Nunnari, J. (2011) The soluble form of Bax regulates mitochondrial fusion via MFN2 homotypic complexes, *Mol. Cell*, **2**, 150–160.
64. Cassidy-Stone, A., Chipuk, J.E., Ingeman, E., Song, C., Yoo, C., Kuwana, T., Kurth, M.J., Shaw, J.T., Hinshaw, J.E., Green, D.R., and Nunnari, J. (2008) Chemical inhibition of the mitochondrial division dynamin reveals its role in Bax/Bak-dependent mitochondrial outer membrane permeabilization, *Dev. Cell.*, **2**, 193–204.
65. Westphal, D., Kluck, R.M., and Dewson, G. (2014) Building blocks of the apoptotic pore: how Bax and Bak are activated and oligomerize during apoptosis, *Cell Death Differ.*, **2**, 196–205.
66. Chang, C.R., and Blackstone, C. (2010) Dynamic regulation of mitochondrial fission through modification of the dynamin-related protein Drp1, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1201**, 34–39.
67. Chou, C.H., Lin, C.C., Yang, M.C., Wei, C.C., Liao, H.D., Lin, R.C., Tu, W.Y., Kao, T.C., Hsu, C.M., Cheng, J.T., Chou, A.K., Lee, C.I., Loh, J.K., Howng, S.L., and Hong, Y.R. (2012) GSK3beta-mediated Drp1 phosphorylation induced elongated mitochondrial morphology against oxidative stress, *PLoS One*, **11**, e49112.
68. Karbowski, M., Lee, Y.J., Gaume, B., Jeong, S.Y., Frank, S., Nechushtan, A., Santel, A., Fuller, M., Smith, C.L., and Youle, R.J. (2002) Spatial and temporal association of Bax with mitochondrial fission sites, Drp1, and Mfn2 during apoptosis, *J. Cell Biol.*, **6**, 931–938.
69. Dietrich, M.O., Liu, Z.W., and Horvath, T.L. (2013) Mitochondrial dynamics controlled by mitofusins regulate Agrp neuronal activity and diet-induced obesity, *Cell*, **1**, 188–199.
70. Rambold, A.S., Kostecky, B., Elia, N., and Lippincott-Schwartz, J. (2011) Tubular network formation protects mitochondria from autophagosomal degradation during nutrient starvation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **25**, 10190–10195.
71. Kim, B., Kim, J.S., Yoon, Y., Santiago, M.C., Brown, M.D., and Park, J.Y. (2013) Inhibition of Drp1-dependent mitochondrial division impairs myogenic differentiation, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **8**, 927–938.
72. Gomes, L.C., Di Benedetto, G., and Scorrano, L. (2011) Essential amino acids and glutamine regulate induction of mitochondrial elongation during autophagy, *Cell Cycle*, **16**, 2635–2639.
73. Samant, S.A., Zhang, H.J., Hong, Z., Pillai, V.B., Sundaresan, N.R., Wolfgeher, D., Archer, S.L., Chan, D.C., and Gupta, M.P. (2014) SIRT3 deacetylates and activates OPA1 to regulate mitochondrial dynamics during stress, *Mol. Cell. Biol.*, **5**, 807–819.
74. Lawson, V.H., Graham, B.V., and Flanigan, K.M. (2005) Clinical and electrophysiologic features of CMT2A with mutations in the mitofusin 2 gene, *Neurology*, **2**, 197–204.

## MITOCHONDRIAL FISSION AND FUSION

M. V. Patrushev<sup>1,2\*</sup>, I. O. Mazunin<sup>2</sup>,  
E. N. Vinogradova<sup>1</sup>, P. A. Kamenski<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> M. V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology,  
Moscow 119991, Russia; fax: +7(495)939-4309,  
E-mail: piotr.kamenski@gmail.com

<sup>2</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University, Institute of Chemistry  
and Biology, ul. Alexandra Nevskogo 14, Kaliningrad 236038,  
Russia; fax: +7(4012)595-595,  
E-mail: maxpatrushev@gmail.com

Received July 6, 2015

Revision received July 22, 2015

Mitochondria are key cellular organelles responsible for many different processes. Molecular biology of mitochondria is continuously being a subject of comprehensive studies. However, detailed mechanisms of mitochondrial biogenesis are still unclear. Among the most enigmatic processes connected to mitochondria are their fusion and fission. On the other hand, the great importance of these events for the functioning of living cells has been repeatedly shown. In this review, we summarize existing molecular data about mitochondrial dynamics and discuss the possible biological functions of organellar fusion and fission.

*Key words:* mitochondria, fusion, fission