

УДК 581.1

ПОРА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ (mPTP) В МИТОХОНДРИЯХ РАСТЕНИЙ И ЕЕ РОЛЬ В ГИБЕЛИ КЛЕТОК

© 2023 г. П. А. Буцанец^{а, *}, Н. А. Шугаева^а, А. Г. Шугаев^{а, **}

^а Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии растений им. К.А. Тимирязева Российской академии наук, Москва, Россия

*e-mail: p.corbeau@list.ru

**e-mail: ag_shugaev@ifr.moscow

Поступила в редакцию 01.05.2023 г.

После доработки 29.05.2023 г.

Принята к публикации 29.05.2023 г.

В обзоре изложены современные представления о строении, механизмах регуляции и функциональной роли поры неспецифической проницаемости (mPTP) во внутренней мембране митохондрий животных и растений. Приведены некоторые особенности, характеризующие функционирование mPTP в митохондриях растений и ее регуляцию под влиянием Ca^{2+} и АФК. Суммированы имеющиеся в литературе доказательства, свидетельствующие об участии митохондрий в программируемой гибели клеток растений, в том числе благодаря индукции mPTP. Намечены направления дальнейших исследований mPTP в митохондриях растений.

Ключевые слова: Ca^{2+} /АФК-зависимая неспецифическая пора, F_0F_1 -АТФ-синтаза, изменение проницаемости внутренней мембраны, мембранный потенциал, митохондрии, программируемая смерть клеток

DOI: 10.31857/S0015330323600341, EDN: FEPP0D

ВВЕДЕНИЕ

Митохондрии являются центральными органеллами дыхания и энергетики клетки. Осуществляя превращение органических соединений и синтез АТФ, необходимый для поддержания жизнедеятельности клетки, митохондрии, вместе с тем, в неблагоприятных условиях, способны активировать ее запрограммированную гибель (PCD) [1]. Кроме того, митохондриям отводится основная роль во внутриклеточном сигналинге, в котором участвуют вторичные мессенджеры, например, Ca^{2+} или АФК [2, 3]. Важно отметить, что внутренняя митохондриальная мембрана (ИММ) в соответствии с

хемиосмотической концепцией Митчелла непроницаема не только для протонов, но практически для всех метаболитов и сигнальных молекул, а для их трансмембранного транспорта требуются специальные переносчики или каналы. При этом внешняя митохондриальная мембрана (ОММ) более проницаема для ионов и растворенных веществ, что опосредованно наличием потенциал-зависимого анионного канала (VDAC) и других селективных каналов [4–6].

В ранних работах было показано, что при определенных условиях проницаемость ИММ может резко возрастать, тогда протоны и различные ионы, а также небольшие молекулы могут свободно проходить в матрикс органелл. Это явление (изменение проницаемости внутренней мембраны) получило название митохондриальной пермеабилитации (mPT). Существование mPT в митохондриях животных впервые было обнаружено и изучено Haworth и Hunter [7–9]. Вначале это открытие было воспринято как артефакт, связанный с повреждением митохондрий, однако позднее было доказано, что mPT возникает в результате открытия во внутренней мембране специального мегаканала или поры (mPTP) под действием различных факторов (например, при накоплении Ca^{2+} в матриксе) [10]. Благодаря постоянному интересу исследователей, за более чем 40-летнюю историю

Сокращения: СВЧ – реакция сверхчувствительности; СК – салициловая кислота; ЦсА – циклоспорин А; АИФ – апоптоз-активирующий фактор (от англ. Apoptose Inducing Factor); АНТ – переносчик адениновых нуклеотидов (от англ. Adenine Nucleotide Transporter); ИММ – внутренняя мембрана митохондрий (от англ. Inner Mitochondrial Membrane); ОММ – внешняя мембрана митохондрий (от англ. Outer Mitochondrial Membrane); PCD – запрограммированная гибель клеток (от англ. Programmed Cell Death); mPT – пермеабилитация внутренней мембраны митохондрий (от англ. Mitochondrial Permeability Transition); mPTP – пора неспецифической проницаемости во внутренней мембране митохондрий (от англ. Mitochondrial Permeability Transition Pore); $\Delta\psi$ – электрический мембранный потенциал на внутренней мембране митохондрий; VDAC – потенциал-зависимый анионный канал (от англ. Voltage-Dependent Anion Channel).

изучения этого канала было опубликовано несколько тысяч статей. Оказалось, что нарушение функционирования мРТР приводит к дисфункции митохондрий, вследствие чего возникают многие болезни человека: от болезни Альцгеймера и ишемической болезни сердца, до онкологических и нейродегенеративных заболеваний [11, 12]. Поэтому результаты изучения этого мегаканала важны не только для фундаментальной науки, но также для лучшего понимания природы многих патологий, включая, по-видимому, болезни растений (см. ниже). Поскольку наибольшего прогресса в изучении структуры, механизмов регуляции и функциональной роли мРТР удалось достичь на митохондриях животных, представляется необходимым вначале дать ее краткую характеристику в этих органеллах.

СТРОЕНИЕ, РЕГУЛЯЦИЯ И ФУНКЦИЯ мРТР В МИТОХОНДРИЯХ ЖИВОТНЫХ

У животных мРТР определяют, как Ca^{2+} -зависимое и циклоспорин А-чувствительное увеличение проницаемости внутренней митохондриальной мембраны для протонов и веществ с молекулярной массой меньше 1.5 кДа различной природы: низкомолекулярных ионов, сахаров, нуклеотидов и т.д. [11, 12]. Состояние мРТР регулируется различными модуляторами, которые либо ингибируют (циклоспорин А, АДФ, АТФ, НАД·Н, Mg^{2+} , H^+ и др.) или активируют (Ca^{2+} , жирные кислоты, P_i , АФК и др.) ее открытие [10–14]. Учитывая важную роль этого канала, механизмы, регулирующие его переход из закрытого в открытое состояние, чрезвычайно сложны и не до конца изучены. В разных обзорах приводится более 40 различных эффекторов, способных оказывать прямое или опосредованное влияние на активность мРТР в митохондриях животных [10–13].

Наиболее важным регуляторным компонентом мРТР является шаперон циклофилин Д [10, 12, 13, 15]. В присутствии P_i этот белок связывается с субъединицей АТФ-синтазы OSCP, что приводит к открытию мРТР. Циклоспорин А (ЦсА), путем связывания с циклофилином Д индуцирует его отсоединение от АТФ-синтазы, блокируя образование поры [13, 15]. Чувствительность к ЦсА часто служит диагностическим тестом функционирования поры в митохондриях животных, однако в митохондриях растений такое ингибирование наблюдается не всегда (см. ниже).

Ключевую роль в регуляции мРТР в митохондриях животных играют ионы Ca^{2+} . Повышение концентрации Ca^{2+} в матриксе, наряду с увеличением уровня АФК, приводит к открытию поры, коллапсу $\text{m}\Delta\Psi$ и набуханию органелл [10, 12, 14, 16–18]. Хорошо известно, что Ca^{2+} , являясь активатором открытия мРТР в физиологических усло-

виях, способен накапливаться в митохондриях в большом количестве без увеличения проводимости внутренней мембраны. Различные эндогенные модуляторы мРТР способны изменять порог концентрации Ca^{2+} , необходимой для инициации данного процесса. Адениновые нуклеотиды (АДФ, АТФ и АМФ), вероятно, являются наиболее мощными эндогенными ингибиторами мРТР, увеличивая порог концентрации Ca^{2+} , при котором происходит спонтанное открытие поры [7–10, 18]. В отличие от Ca^{2+} другие двухвалентные катионы Sr^{2+} , Mn^{2+} и Ba^{2+} являются сильными ингибиторами мРТР, препятствуя притоку Ca^{2+} внутрь митохондрий, а Mg^{2+} тормозит открытие поры путем конкурентного ингибирования [7–10]. Недавно было показано, что Ca^{2+} связывается с АТФ-синтазой на участке близко расположенном к сайту связывания Mg^{2+} между α - и β -субъединицами [14, 18].

Другими важными эндогенными регуляторами открытия мРТР являются АФК, а также активные формы азота (АФА). Известно, что митохондрии являются, как основным источником, так и мишенью для АФК/АФА. Показано, что мРТР чрезвычайно чувствительна к изменению своего редокс-состояния. Окислительный стресс, наиболее изученный индуктор мРТР. АФК и прооксиданты способствуют Ca^{2+} -индуцированному открытию мРТР, вызывая изменение редокс-состояния SH-групп в молекулах белков, формирующих или регулирующих активность мРТР во внутренней мембране митохондрий животных [1, 17–19]. Обнаружена высокая чувствительность к АФК F_1F_0 -АТФ-синтазе, являющейся, в соответствии с современными представлениями, основным компонентом мРТР в митохондриях животных [20, 21].

Кроме того, индукция мРТР регулируется величиной $\text{m}\Delta\Psi$ и ΔpH матрикса, конформацией транслокатора адениновых нуклеотидов (ANT) и другими эффекторами [10]. Как и адениновые нуклеотиды, высокий $\text{m}\Delta\Psi$ удерживает поры закрытыми, в то время как его снижение способствует спонтанной индукции мРТР. Подобный контроль мРТР со стороны электрохимического градиента протонов (ΔpH^+) создает концептуальную основу для “примирения” или согласования существования мРТР с хемиосмотической теорией, главным постулатом которой, как известно, является непроницаемость внутренней мембраны митохондрий для протонов [12]. Показано, что ингибиторы ANT — атрактилозид и бонгкрековая кислота противоположным образом модулируют функционирование мРТР, соответственно, способствуя и подавляя ее открытие. Эти результаты послужили одной из предпосылок для предположения об участии ANT в формировании мРТР [10, 12].

Уже в ранних работах было показано, что у животных mPTR может функционировать в двух основных состояниях: с низкой (с амплитудой 0.3–0.7 nS) и высокой (1.5 nS) проводимостью [22, 23]. Открытие mPTR в состоянии высокой проводимости или “классической” mPTR (p-mPTR), носит долговременный и, как правило, необратимый характер. Оно сопровождается полной диссипацией $m\Delta\Psi$ на внутренней мембране, нарушением ионного и осмотического гомеостаза в матриксе, высокоамплитудным набуханием митохондрий, нарушением целостности внешней мембраны органелл и высвобождением из межмембранного пространства ряда проапоптотических белков (цитохрома *c*, белка AIF и других). Эти белки могут запускать процесс апоптоза посредством активации соответствующих протеаз (каспаз) и нуклеаз в цитозоле [1, 12, 16, 22, 24]. В состоянии высокой проводимости mPTR проявляется, как правило, в стрессовых ситуациях, когда наблюдается серьезное нарушение работы митохондрий, связанное, например, с повышенной генерацией органеллами АФК и возникновением окислительного стресса [1, 18, 20]. Если это происходит с отдельными митохондриями, коллапс $m\Delta\Psi$ может активировать митофагию, целью которой является удаление поврежденных органелл (так называемый “механизм контроля качества митохондрий”) [12]. В том случае, когда индукция p-mPTR охватывает большую часть популяции митохондрий, которое сопровождается увеличением объема матрикса, исчезновением крист, а также пермеабиллизацией ОММ вследствие активации ОММ-порообразующих белков (BAH, BAK), запускается процесс PCD по пути апоптоза или некроза в зависимости от количества оставшихся в клетке неповрежденных митохондрий, способных поддерживать синтез АТФ [12, 18].

В состоянии низкой проводимости индукция mPTR увеличивает проницаемость IMM для протонов и, по-видимому, небольших катионов (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}), что ведет к ее частичной или полной деполяризации, а также разобщению окислительного фосфорилирования. Показано, что отличительными особенностями этого подсостояния mPTR (или t-mPTR) являются: легкая обратимость, нечувствительность к экзогенному Ca^{2+} , слабая чувствительность к ЦсА и отсутствие набухания митохондрий [21, 23, 25, 26]. Открытие mPTR может быть как кратко-, так и долговременным [23, 24]. При этом именно долговременное открытие mPTR в любой из двух конформаций ведет к необратимым функциональным изменениям в митохондриях и фактически определяет судьбу клетки [22, 23, 27]. Индукция mPTR в состоянии низкой проводимости возникает спонтанно в процессе нормальной физиологической активности митохондрий (например, в результате накопления Ca^{2+} внутри органелл). В результате поступления

H^+ из цитозоля в митохондрии снижается pH матрикса, что способствует закрытию поры. В таких условиях mPTR может быстро переходить из закрытого состояния в открытое и обратно в результате перераспределения ионов между цитозолем и матриксом митохондрий [18, 25, 28]. Быстрый циклический переход из открытого в закрытое состояние t-mPTR, которое называют “мерцанием” (flickering) поры, можно регистрировать с использованием флуориметрической техники в изолированных митохондриях и интактных клетках [23, 28, 29]. Вопрос о том, может ли открытие t-mPTR катализировать пассивный выход ионов Ca^{2+} из матрикса в цитозоль по градиенту его концентрации остается дискуссионным. Тем не менее, в ряде работ показано, что в состоянии низкой проводимости mPTR проницаема не только для протонов, но и для низкомолекулярных катионов (K^+ , Na^+ , и, по-видимому, Ca^{2+}). В этом состоянии функционирование mPTR может участвовать в передаче Ca^{2+} -сигнала и/или в регуляции (гомеостатировании) уровня Ca^{2+} в матриксе за счет его быстрого выхода из органелл [12, 22, 30]. Таким образом, кратковременную индукцию поры в состоянии t-mPTR, по-видимому, можно рассматривать в качестве протекторного механизма, предохраняющего митохондрии от избыточного накопления Ca^{2+} в матриксе и от Ca^{2+} -зависимых изменений метаболизма органелл, например, повышенного образования АФК [18].

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в изучении факторов, регулирующих индукцию mPTR, открытым остается вопрос о ее структуре. Согласно более ранним представлениям, структурными компонентами mPTR, формируемой в месте контакта митохондриальных мембран, выступали вольт-зависимый анионный канал (VDAC) или порин (внешняя мембрана), а также ANT (внутренняя мембрана) и ассоциированный со стороны матрикса консервативный белок циклофилин Д [18, 31, 32]. Позднее было высказано предположение, что в структуру mPTR входит переносчик фосфата, который, связываясь с циклофилином Д и ANT, образует во внутренней мембране митохондрий пору, регулируемую ионами Ca^{2+} [10, 27]. Однако указанные модели строения mPTR не нашли своего подтверждения в ходе генетических исследований. Было показано, что функционирование mPTR сохранялось в митохондриях, выделенных из трансгенных растений, у которых экспрессия гена (или нескольких генов), кодирующих каждый из указанных выше структурных компонентов была подавлена [18, 33, 34].

Более современные представления о структуре mPTR связаны с предположением о формировании mPTR с участием F_0F_1 -АТФ-синтазы [12, 13, 18, 26]. В настоящее время предлагаются две рабочие модели высокоамплитудной поры: “гипотеза диме-

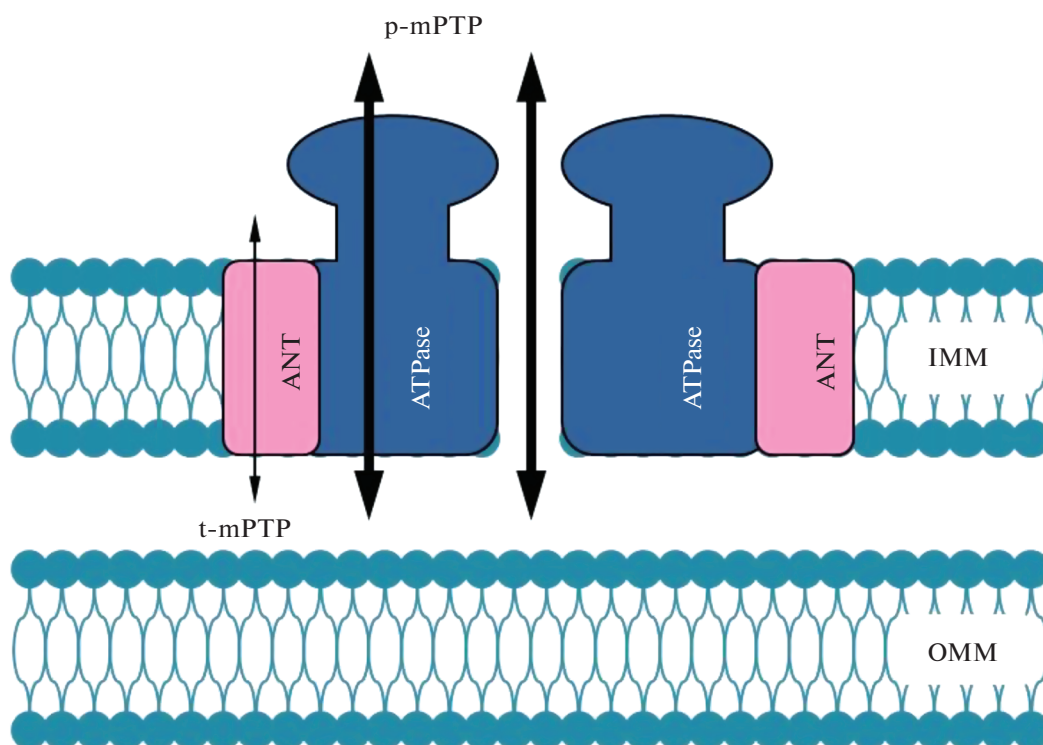


Рис. 1. Гипотетическое строение поры неспецифической проницаемости (mPTP) во внутренней мембране митохондрий в виде АТФ-синтасомы — комплекса, состоящего из димера АТФ-синтазы (ATPase) и аденилатного транспортера (ANT). При функционировании комплекса в состоянии высокой проводимости (p-mPTP) канал, проницаемый для растворов веществ с молекулярной массой меньше 1.5 кДа, образуется, или между двумя молекулами АТФ-синтазы, или внутри ее мономера, по-видимому, в кольце *c*-субъединиц (толстые стрелки). В состоянии низкой проводимости (t-mPTP), канал, проницаемый только для протонов и, возможно, небольших катионов, включая Ca^{2+} , формируется внутри переносчика аденилатов (тонкая стрелка).

ра” и “гипотеза *c*-кольца”. Согласно первой, Ca^{2+} -индуцированное изменение конформации димера вызывает образование поры на границе двух мономеров АТФ-синтазы [35]. Вторая гипотеза предполагает формирование канала в результате конформационных изменений в кольце *c*-субъединиц АТФ-синтазы, индуцированных ионами Ca^{2+} [36]. Имеется несколько прямых доказательств того, что АТФ-синтаза участвует в образовании mPTP. Во-первых, изолированная АТФ-синтаза или ее *c*-субъединица (или ее димер), встроенные в искусственный бислой, генерируют Ca^{2+} -индуцируемый поток веществ высокой проводимости, который электрофизиологически эквивалентен индукции p-mPTP [35, 36]. Кроме того, генетические изменения субъединиц АТФ-синтазы заметно влияют на чувствительность mPTP к ее регуляторам [36–39].

Недавно, с использованием генетических методов были получены доказательства того, что ANT и АТФ-синтаза могут быть независимыми каналами, ответственными за функционирование mPTP в состоянии низкой и высокой проводимости, соответственно [40–42]. Основываясь на этих данных, была предложена новая интересная

модель строения mPTP, которая синтетически соединила две другие модели, ранее привлекавшие наибольшее внимание исследователей. Согласно новой модели структура mPTP формируется из двух основных функциональных элементов, ANT и АТФ-синтазы, объединенных в единый комплекс под названием АТФ-синтасома (ATP synthasome) (рис. 1) [13, 18]. Можно не сомневаться, что эта новейшая модель строения mPTP также привлечет большое внимание митохондриологов и будет подвергнута всестороннему изучению и проверке.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ mPTP В МИТОХОНДРИЯХ РАСТЕНИЙ

За более чем 25 лет прошедших после первого сообщения о присутствии mPTP в митохондриях растений (этиолированных стеблей гороха) [43], данные о присутствии и свойствах этой поры были получены при изучении митохондрий, выделенных из: листьев овса [44], клубней картофеля [45, 46], корней пшеницы [47], клеточной культуры *Arabidopsis thaliana* [48], листьев каннабиса [49], семян люпина [50] и некоторых других растительных объектов. Судя по этим данным, mPTP в митохондриях растений, как и в митохондриях

животных, может функционировать в двух метаболических состояниях (или подсостояниях) — высокой и низкой проводимости. Например, функционирование индуцируемой Ca^{2+} и P_i типичной (или канонической) mPTR было показано в митохондриях клубней картофеля, корней пшеницы, листьев овса и некоторых других растений [44, 45, 47]. Открытие mPTR в этих органеллах сопровождалось коллапсом $\text{m}\Delta\Psi$, а также высокоамплитудным набуханием матрикса с последующим выходом из органелл цитохрома *c*. При этом, индукция mPTR, например, в митохондриях клубней картофеля ингибировалась ЦсА который, как уже отмечалось, служит ключевым тестом для идентификации активности mPTR в митохондриях животных [46]. Интересно, что в митохондриях клубней картофеля и корней пшеницы Ca^{2+} -зависимая индукция mPTR и выход из митохондрий цитохрома *c* наблюдались в условиях недостатка кислорода в среде инкубации [46, 47]. При этом сама по себе аноксия была не способна индуцировать открытие mPTR и потерю митохондриями цитохрома *c* [47]. Кроме того, Ca^{2+} -индуцируемое набухание митохондрий тормозилось при снижении pH (с 7.4 до 6.6) и активировалось в присутствии прооксидантов (диамида и фениларсен-оксида), а также линоленовой кислоты, что в целом аналогично условиям, способствующим индукции mPTR в митохондриях животных [46]. Вместе с тем, сразу же обнаружались и некоторые особенности, характеризующие mPTR в митохондриях растений.

Во-первых, для Ca^{2+} -зависимой индукции mPTR было необходимо присутствие в среде инкубации высокой концентрации Ca^{2+} (0.5–2.5 мМ), что, по мнению авторов, могло объясняться низкой активностью переносчика этого иона (Ca^{2+} -унипортера) в митохондриях, например, клубней картофеля, корней пшеницы и листьев овса [45–47]. В других случаях Ca^{2+} -зависимая индукция mPTR достигалась благодаря присутствию Ca^{2+} -ионофоров, например, A23187, обеспечивающего транспорт и накопление Ca^{2+} в матриксе митохондрий листьев овса [44]. Во-вторых, чувствительность mPTR к ЦсА в митохондриях, выделенных, например, из клубней картофеля проявлялась в присутствии мощного восстановителя — ДТТ [46]. В другой работе, индукция mPTR в состоянии высокой проводимости (p-mPTR) в митохондриях корней пшеницы оказалась не чувствительной к ЦсА [47]. Причина различной чувствительности mPTR в растительных митохондриях к ЦсА остается неизвестной, хотя белки семейства циклофилина D, а также фермент пептидилпролил *cis-trans* изомеразы (peptidylprolyl *cis-trans* isomerase), через взаимодействие с которыми реализуется регуляторное действие ЦсА на активность mPTR в митохондриях животных, обнаружены и в растениях, например, в митохондриях *Arabidopsis thali-*

ana и *Glycine max* [45, 51, 52]. В недавней работе сотрудников лаборатории А. Vianello [53] также было показано, что регуляция mPTR под влиянием ЦсА осуществлялась в результате его прямого взаимодействия с циклофилином D в митохондриях стеблей гороха.

Особенностью функционирования mPTR в митохондриях стеблей гороха, которая индуцировалась после накопления в матриксе (с помощью Ca^{2+} ионофора ETN129) 240–720 мкМ экзогенного Ca^{2+} и сопровождалась диссипацией $\text{m}\Delta\Psi$, является то, что она в отличие, например, от митохондрий клубней картофеля не сопровождалась набуханием матрикса и потерей цитохрома *c*. Это характерно для функционирования поры в состоянии низкой проводимости [53]. Кроме того, было показано, что кроме ионов Ca^{2+} , активаторами mPTR, которые повышали ее чувствительность (“sensitized”) к основным регуляторам в этом состоянии, являлись прооксиданты, например, диамид и фениларсен-оксид, а кроме ЦсА индукция mPTR ингибировалась в присутствии субстратов АТФ-синтазы (Mg-АДФ и Mg-АТФ). По мнению авторов это означает, что механизмы, регулирующие изменение проницаемости внутренней мембраны в митохондриях гороха в результате индукции mPTR в состоянии низкой проводимости (t-mPTR), близки к таковым, модулирующим активность типичной mPTR в состоянии высокой проводимости (p-mPTR) в митохондриях животных [53]. Нами были изучены условия индукции и некоторые свойства mPTR, функционирующей в состоянии низкой проводимости в митохондриях семян люпина [50, 54]. Важно, что эти митохондрии отвечали основным критериям нативности, в частности, характеризовались интактными мембранами, а также прочным сопряжением процессов окисления и фосфорилирования. При окислении дыхательных субстратов ЦТК, в частности, сукцината, митохондрии семян люпина были способны длительное время поддерживать $\text{m}\Delta\Psi$, как за счет работы ЭТЦ, так и в ходе АТФ-азной реакции при ингибировании дыхательной цепи, например, в условиях гипоксии. Показано, что добавление в инкубационную среду дышащих митохондрий люпина салициловой кислоты (СК), активирующей образование АФК, или прооксиданта (фениларсен-оксида), или 50–100 мкМ CaCl_2 , вызывало после непродолжительного лаг-периода (8–10 мин), полную диссипацию $\text{m}\Delta\Psi$, указывая на индукцию протонной проводимости внутренней мембраны, которая не сопровождалась набуханием органелл [50, 54]. Также было обнаружено, что коллапс $\text{m}\Delta\Psi$ под действием Ca^{2+} и прооксидантов наблюдался при торможении ЭТЦ в условиях анаэробии и полностью обращался при аэрации среды инкубации. Кроме того, диссипация $\text{m}\Delta\Psi$ не ингибировалась в присутствии ЦсА, но полностью предотвра-

шалась благодаря присутствию в среде инкубации ДТТ или хелаторов Ca^{2+} (ЭГТА и ЭДТА). На основании полученных результатов авторы пришли к заключению, что в митохондриях семян люпина индукция mPTP в состоянии низкой проводимости происходила при повышении в матриксе уровня АФК и Ca^{2+} , а также при торможении работы ЭТЦ в условиях гипоксии, которые, по-видимому, дополнительно повышают чувствительность (“сенсibiliзируют”) поры к ее активаторам, в частности, к ионам Ca^{2+} [54]. Следует также отметить, что митохондрии семян люпина могут служить удобной моделью для изучения свойств mPTP, поскольку способны без использования Ca^{2+} ионофоров поглощать и накапливать экзогенный Ca^{2+} , хотя и с более низкой скоростью, чем митохондрии животных (печени крысы). Это важно, так как одной из главных трудностей в активации mPTP в митохондриях, выделенных из многих растительных объектов, является, как уже отмечалось, низкая активность механизмов, обеспечивающих транспорт в матрикс экзогенного Ca^{2+} , в первую очередь, низкая активность в этих органеллах Ca^{2+} -унипортера [46, 53].

Несмотря на полное отсутствие работ, специально посвященных изучению молекулярной структуры PT поры в митохондриях растений, общепринято, что она не должна существенно отличаться от таковой в митохондриях животных и дрожжей, учитывая сходство основных механизмов регуляции их активности [25, 55]. Кроме того, в митохондриях растений присутствуют все те же основные компоненты mPTP, которые в разное время были включены в ее структуру: VDAC, транслокатор адениновых нуклеотидов (ANT), циклофилин D, переносчик P_i , АТФ-синтаза и др. [55]. В этой связи следует отметить еще одно обстоятельство. Как отмечено выше, в митохондриях животных и растений функционирование mPTP в различном состоянии регулируется примерно одинаковым способом, т.е. активируется Ca^{2+} , АФК, прооксидантами, тиол-окисляющими агентами, аноксией, а тормозится в присутствии ЦсА (хотя у растений не всегда), антиоксидантов, ДТТ, аденилатов, а также при снижении pH среды инкубации органелл. Учитывая, что активность mPTP в состоянии высокой и низкой проводимости, согласно современным представлениям, катализируют два различных канала, образуемых соответственно АТФ-синтазой и ANT, подобное сходство в регуляции их активности может свидетельствовать о близком контакте указанных переносчиков в интактных митохондриях растений. Действительно, как уже было отмечено выше, имеются данные о том, что в митохондриях животных АТФ-синтаза образует стабильную связь или близкий контакт с ANT и переносчиком фосфата, формируя, таким образом, АТФ-син-

тасому [18]. Полагают, что благодаря такому строению mPTP возможна, например, механическая передача регуляторного воздействия Ca^{2+} через соответствующие Ca^{2+} -связывающие центры АТФ-синтазы и изменение ее конформации, на изменение конформации ANT, катализирующего при наличии дополнительных условий функционирование поры в состоянии низкой проводимости [18]. Не исключено присутствие АТФ-синтасомы и в митохондриях растений, поскольку механизмы регуляции ее функционирования в состоянии низкой и высокой проводимости также имеют много общего.

Вызывает интерес участие некоторых стрессовых фитогормонов, прежде всего, СК и фитомелатонина в качестве возможных регуляторов mPTP у растений, благодаря, прежде всего, их влиянию на образование АФК органеллами и поддержание редокс-гомеостаза в различных компартментах клетки, включая митохондрии. Показано, что при накоплении эндогенной СК в клетках растений в условиях биотического и абиотического стресса, а также при действии экзогенной СК на изолированные митохондрии, она активирует образование АФК, в частности, перекиси водорода, которая является вторичным посредником передачи сигнала фитогормона и стимулирует экспрессию генов антиоксидантных ферментов и других защитных белков [56–59].

Однако если антиоксидантная защита клетки не срабатывает (например, при дальнейшем накоплении СК), в митохондриях возникает окислительный стресс. В этом случае СК способна ингибировать ЭТЦ и синтез АТФ, что ведет к дальнейшему повышению уровня АФК в митохондриях и клетке с последующей индукцией PCD [56, 60, 61]. Кроме того, было показано, что СК может индуцировать АФК-зависимую пермеабиллизацию внутренней мембраны митохондрий животных и растений вследствие открытия в ней mPTP, функционирование которой приводит к полной деполяризации внутренней мембраны, а в митохондриях печени крысы также к высокоамплитудному набуханию органелл и выходу из матрикса цитохрома c [50, 62]. Возможен и другой путь индукции пермеабиллизации внутренней мембраны под влиянием СК, не связанный с генерацией АФК. В работе Belt с соавт. [58] показано, что СК взаимодействует с ЭТЦ митохондрий растений на уровне убихинона, который является одним из регуляторов активности mPTP в митохондриях животных [12].

Фитомелатонин, присутствие которого у растений было показано немногим более 25 лет назад, будучи мощным антиоксидантом, прямо и косвенно вовлечен в процессы редокс-регуляции в митохондриях и клетках, особенно в стрессовых условиях [63, 64]. Многочисленные исследования

показали, что мелатонин во взаимодействии с другими фитогормонами, играет ключевую роль в повышении иммунитета растений и формировании неспецифической устойчивости к действию различных видов абиотического и биотического стресса [63, 65]. Однако механизмы, посредством которых этот индоламин повышает стресс-устойчивость растений, остаются не до конца выясненными. Вместе с тем, весьма вероятно, что, как и в случае с СК, мишенью (или одной из мишеней) действия мелатонина станут митохондрии, которые, наряду с хлоропластами, являются местом биосинтеза этого гормона. Показано, например, что обработка мелатонином (200 нМ) предотвращала накопление АФК, ДНК фрагментацию, выход цитохрома *c* из митохондрий и Pb-индуцируемую PCD в клеточной культуре табака линии BY 2 [66]. Нами было показано, что мелатонин способен существенно ингибировать образование АФК (перекиси водорода) митохондриями семян люпина при окислении сукцината [59]. Интересно, что обработка проростков *A. thaliana* мелатонином помимо индукции экспрессии генов антиоксидантных белков (аскорбатпероксидазы и каталазы), также активировала процесс аутофагии. Это рассматривается авторами как дополнительный способ защиты растений мелатонином, способствующий их выживанию в условиях окислительного стресса, когда антиоксидантная система не срабатывает и необходимо удаление из клетки поврежденных белков [67].

На митохондриях животных (скелетных мышц) показано, что мелатонин (10^{-4} – 10^{-6} М) предотвращал индуцируемую прооксидантами деполяризацию митохондрий и открытие р-mPTR, путем снижения ее чувствительности к ионам Ca^{2+} [68]. На митохондриях мозга крысы обнаружено, что мелатонин и первичные продукты его метаболизации, в частности циклический 3-гидроксимелатонин, не ингибировали открытие mPTR, а стабилизировали ее в состоянии низкой проводимости (t-mPTR), что, по мнению авторов, может играть важную протекторную роль в условиях окислительного стресса, предотвращая избыточное накопление в матриксе Ca^{2+} , открытие mPTR в состоянии высокой проводимости и индукцию апоптоза [69]. К сожалению, в литературе пока практически нет данных о влиянии фитомелатонина на функционирование mPTR в митохондриях растений.

ВОЗМОЖНОЕ УЧАСТИЕ МИТОХОНДРИЙ И ИНДУКЦИИ mPTR В ПРОЦЕССЕ ПРОГРАММИРУЕМОЙ СМЕРТИ КЛЕТОК РАСТЕНИЙ (PCD)

Если присутствие mPTR в митохондриях растений не вызывает сомнений, выяснение ее функциональной роли, например, в процессе PCD у этих организмов, в настоящее время, сопровождается

оживленными дискуссиями. Известно, что у животных и растений функционируют различные пути, ведущие к смерти клеток, как в процессе нормального развития организма, так и в результате действия на него различных стрессовых факторов. По аналогии с основными типами PCD у животных (апоптоз, некроз и аутофагия), выделяют три пути (или типа) PCD у растений: апоптозо-подобный (AL-PCD), некрозо-подобный (NL-PCD) или не лизосомный PCD, и аутофагию (Autophagy) [70, 71]. Постулируется, что у растений отсутствует ряд отличительных морфологических признаков, характеризующих апоптоз в клетках животных, таких как формирование апоптозных телец и их поглощение (engulfment) в ходе фагоцитоза лизосомами соседних клеток [70]. Кроме того, у растений отсутствуют некоторые биохимические механизмы, обеспечивающие индукцию и прохождение “классического” апоптоза с участием митохондрий животных. В частности, у них не были найдены гены белков семейства Bcl-2, регулирующих проницаемость внешней мембраны митохондрий животных, а также гены специфических протеаз – каспаз, активируемых проапоптозными белками (цит. *c* и AIF), выходящими из митохондрий при пермеабиллизации внешней мембраны [70, 72]. Поэтому, в классическом варианте этого понятия апоптоз у растений пока не обнаружен, а процесс AL-PCD по некоторым параметрам более близок к mPTR-индуцируемому некроптозу у животных, разновидности mPCD, в которой важную роль играет повышение в матриксе уровня Ca^{2+} , а также генерация АФК митохондриями и пермеабиллизация внутренней мембраны органелл в результате открытия ЦсА-чувствительной mPTR [73]. Тем не менее, термин AL-PCD традиционно используются применительно к растениям, подчеркивая, в том числе, консервативность начальных этапов этого типа PCD, проходящих с участием митохондрий (образование пор в мембранах органелл, диссипация $m\Delta\Psi$, выход в цитозоль цитохрома *c* и активация протеаз), которые были обнаружены в клетках животных, растений и дрожжей. Кстати, по мнению некоторых авторов, у растений нет и типичной аутофагии, если строго придерживаться определения этого процесса PCD для животных [70].

В последнее время высказываются сомнения относительно корректности использования термина AL-PCD для обозначения одного из путей PCD у растений. Например, исходя из отсутствия влияния ЦсА и ЭГТА на индукцию mPCD высокой температурой в протопластах клеток табака линии BY-2, а также следя за изменениями их морфологии, высказывается мнение, что у растений апоптозный путь смерти клеток не сохранился, а основным способом их утилизации является процесс аутофагии, т.е. “самопереваривания” клеточного содержимого, протекающий внутри вакуолей

[74]. Несомненно, приведенные выше факты говорят о том, что процесс апоптоза в клетках растений существенно модифицирован. Однако представление о том, что в растениях полностью отсутствует AL-PCD, включая его начальную стадию, в которой ключевую регуляторную роль играют митохондрии, на наш взгляд, недостаточно обосновано. Во-первых, в растениях обнаружены апоптозо-подобные тельца, кроме того, появляются доказательства, что вакуоль может быть ключевым звеном на пути удаления поврежденных растительных клеток и клеточных структур, т.е. выполнять функции, аналогичные фагоцитозу у животных в ходе апоптоза [75]. Во-вторых, это представление противоречит большому количеству других экспериментальных данных, полученных при изучении процесса mPCD, идущего по пути AL-PCD во многих растительных объектах и индуцируемого различными стресс-факторами [75].

Следует сразу отметить, что, в отличие от животных, роль митохондрий растений в процессах PCD остается недостаточно изученной. Тем не менее, этому вопросу, уделялось и уделяется довольно много внимания. Наиболее часто в таких публикациях, которые суммированы в нижеприведенных обзорах, находила подтверждение важная или даже определяющая роль митохондрий, включая индукцию mPTR, в процессе гибели клеток растений, идущему по пути AL-PCD [75–80]. В указанных обзорах приведены и проанализированы характерные морфологические и биохимические признаки AL-PCD в клетках растений, которые аналогичны процессу апоптоза: уменьшение (конденсация) объема клетки (протопласта), при сохранении целостности плазмалеммы, конденсация хроматина с последующей олигомеризацией молекул ДНК вследствие активации эндонуклеаз и появление “ДНК-лестницы” (DNA-laddering) в гелях при электрофорезе, повышенная генерация АФК митохондриями, индукция р-PTR и диссипация $m\Delta\Psi$, нарушение целостности мембран, выход в цитозоль цитохрома *c*, AIF и других белков, локализованных в межмембранном пространстве, а также активация каспазо-подобных протеаз (мета-каспаз). Важно, что во многих случаях была продемонстрирована чувствительность процесса PCD к ЦсА и другим известным ингибиторам mPTR.

Во многих исследованиях на различных модельных растительных объектах и клеточных культурах в условиях *in vivo* были продемонстрированы диссипация $m\Delta\Psi$, выход цитохрома *c*, AIF, ДНК нуклеазы из межмембранного пространства митохондрий, с последующей фрагментацией ядерной ДНК и индукцией гибели клеток в ходе развития растений (формирование ксилемы и трахеид) [81], при действии на растения: абиотического стресса (высокой температуры, засоления, ультрафиолета) [80–84], различных метаболитов (маннозы, протопорфирина IX) [85, 86], фитогормонов (напри-

мер, СК) [87], а также вирусных токсинов и индукторов реакции сверхчувствительности (викторина, гарпина) [2, 88]. Кроме того, о роли mPTR в увеличении проницаемости мембран митохондрий и индукции PCD у растений свидетельствовало предотвращение или замедление по времени начала диссипации $m\Delta\Psi$, выхода цитохрома *c* и набухания митохондрий после обработки растений ее ингибитором — ЦсА [44, 48, 83–85, 87, 89]. В частности, было показано, что избыток ультрафиолета индуцировал PCD в протопластах *A. thaliana* [84]. В этом процессе участвовали каспазо-подобные протеазы, он сопровождался конденсацией и фрагментацией ядер, межнуклеосомной деградацией ДНК, появлением “ДНК-лестницы” и диссипацией $m\Delta\Psi$ митохондрий. С использованием методов микроскопии и флуоресцентных индикаторов было обнаружено, что обработка растений UV-C индуцировала резкую активацию образования АФК митохондриями и хлоропластами. А прединкубация растений с аскорбиновой кислотой и ЦсА существенно замедляла развитие PCD и снижала процент протопластов подверженных гибели после облучения UV-C [84]. В другой работе, с использованием проточной цитометрии было изучено участие митохондрий в индукции PCD в протопластах табака при действии солевого стресса. Показано, что обработка протопластов 200 mM NaCl приводила к резкому увеличению образования АФК митохондриями и диссипации $m\Delta\Psi$, которые регистрировались до появления признаков PCD (“ДНК-лестницы”), и которые ингибировались предобработкой растений ЦсА [83].

Имеются многочисленные данные о важной роли митохондрий в защите растений от болезней, вызванных патогенами, вирусными токсинами и элиситорами [88–91]. Биотический стресс, вызванный атакой биотрофных патогенов или их токсинов индуцирует резкую ответную реакцию организма — реакцию сверхчувствительности (СВЧ), которая сопровождается созданием в пораженной ткани (например, листа) локальной защитной зоны, состоящей из мертвых клеток. Судя по имеющейся литературе можно заключить, что в ходе СВЧ митохондрии играют ключевую роль в регуляции PCD, суммируя и интегрируя многие сигналы, поступающие в клетку различными путями [89, 90]. Среди таких сигналов могут быть, стресс-индуцируемое повышение в цитозоле уровня Ca^{2+} , а также АФК, $NO^{\cdot}$ и других АФА, накопление стрессовых фитогормонов, например, СК, действие которых на митохондрии определяет дальнейшую судьбу клетки. Неоднократно было показано, что в зоне поражения ткани гибель клеток проходит также по пути AL-PCD, поскольку она сопровождается конденсацией ядер, фрагментацией ДНК, потерей $m\Delta\Psi$ митохондрий, выходом из них цитохрома *c* и активацией каспазо-подобных протеаз, которая частично обращается обра-

боткой растений ЦсА [44, 75, 88–90]. Учитывая, что в литературе до недавнего времени отсутствовали данные о способности цитохрома *c* или других белков, выходящих из митохондрий, активировать протеазы в цитозоле растительных клеток, высказывалось мнение, что СВЧ-индуцируемый выход цитохрома *c* из митохондрий может отражать конечную стадию дисфункции органелл, быть причиной повышенной генерации ими АФК, но не являться непосредственным триггером PCD [90].

Однако не исключено, что положение дел с возможностью прямого взаимодействия (и активации?) цитохрома *c* и протеаз или других белков, участвующих в процессе PCD у растений, может серьезно измениться. Во-первых, было показано, что, хотя канонические каспазы отсутствуют у растений, тем не менее, протеазы, действительно, вовлечены в процесс PCD у растений, демонстрируя при этом каспазо-подобную специфичность [92, 93]. Во-вторых, с использованием методов протеомики было обнаружено, что цитохром *c* *A. thaliana* в условиях *in vitro* может специфически контактировать в цитозоле растительных и животных клеток с десятком различными белками, участвующими в различных биохимических процессах (белкового фолдинга, регуляции трансляции и т.д.), в том числе, с протеазами, играющими ключевую роль в процессе PCD [94]. Наконец, недавно была обнаружена еще одна интересная мишень цитохрома *c* — это изоформа белка 14-3-3i *A. thaliana*, являющаяся аналогом соответствующего белка человека (14-3-3e), который является ингибитором AIF и играет ключевую роль на начальном этапе PCD у животных [95]. В условиях *in vivo* и *in vitro* показано, что цитохром *c* способен блокировать 14-3-3i и, таким образом, регулировать H₂O₂-индуцируемый процесс PCD в протопластах *A. thaliana* [95].

Следует также отметить, что появление цитохрома *c* в цитозоле клеток растений (и участие в процессе PCD), по-видимому, возможно без открытия r-mPTR и набухания митохондрий. В литературе есть данные, указывающие на возможность индукции поры во внешней мембране митохондрий растений с участием порообразующих белков типа BAX [77]. В частности, показано, что гетерологическая экспрессия животного белка BAX индуцировала PCD в растениях *A. thaliana*, которая подавлялась суперэкспрессией его ингибитора — BI-1 (BAX Inhibitor 1) [96]. Постулируется, что BI-1 является эволюционно консервативным белком и участвует в регуляции процесса PCD у животных и растений [77, 97]. С учетом вышеприведенных данных о множественности мишеней цитохрома *c*, эти результаты, на наш взгляд, подтверждают возможность существования у растений механизма PCD, являющегося близким аналогом классического апоптоза. Этот механизм включает образование поры во внешней

мембране органелл с участием Bcl-2-подобных белков, а также формирование апоптосома-подобного комплекса после выхода цитохрома *c* и других проапоптотических белков из митохондрий в цитозоль [75, 77, 98].

Как уже отмечалось выше, индукция mPTR в состоянии низкой проводимости в митохондриях животных может использоваться в качестве механизма, обеспечивающего быстрый выход из матрикса ионов Ca²⁺, благодаря чему они способны играть ключевую роль в гомеостатировании уровня этого катиона в цитозоле клеток, принимать активное участие в Ca²⁺-сигналинге, а также защищать органеллы от критического повышения уровня Ca²⁺ и АФК в матриксе [22, 30, 99]. К сожалению, для митохондрий растений этот вопрос остается малоизученным, хотя нами было показано, что пермеабилзация внутренней мембраны митохондрий семян люпина, вследствие открытия t-mPTR, сопровождалась довольно быстрым выходом из матрикса накопленного Ca²⁺ [54]. Тем не менее, эта скорость была существенно ниже, чем в присутствии Ca²⁺-ионофора (A23), а, кроме того, выход Ca²⁺ мог быть связан с активацией или демаскированием (в результате ингибирования энергозависимого импорта Ca²⁺) других транспортных механизмов, например, Ca²⁺/Na⁺- или Ca²⁺/H⁺-антипортеров, катализирующих экспорт этого катиона из митохондрий животных и растений [96, 100]. Поэтому, для выяснения возможной функции t-mPTR в митохондриях растений в качестве Ca²⁺-канала, или разобщающего канала, в случае транспорта небольших катионов, необходимы дополнительные исследования.

Суммируя изложенные в обзоре материалы следует отметить, что, несмотря на существенный прогресс, достигнутый к настоящему времени в изучении mPTR в митохондриях животных, “белые пятна” все еще остаются, как в отношении ее структуры, так и механизмов регуляции активности. Однако гораздо более загадочными в настоящее время представляется регуляция функционирования и физиологическая роль mPTR в митохондриях растений, если априори признать ее строение тождественным с аналогом у животных [55]. Действительно, в литературе не стихают споры относительно существования AL-PCD у растений, даже с учетом его специфики, что создает проблему с определением функции mPTR. Как уже отмечалось, в последнее время в качестве основного пути PCD у растений рассматриваются и наиболее активно исследуются процессы аутофагии, а также ее селективной формы — митофагии [101, 102]. Однако следует отметить, что приведенные выше примеры не противоречат тому, что различные типы PCD, включая аутофагию, имеют место у растений в ходе их нормального развития и в стрессовых условиях. Значение аутофагии

(митофагии) у растений, как и у животных или дрожжей заключается, либо в поддержании жизнедеятельности клетки путем удаления поврежденных молекул и митохондрий, путем заключения их в ограниченные двойной мембраной везикулы — аутофагосомы, препятствуя выходу из них белков инициирующих PCD, либо в индукции ее гибели, в том случае, если повреждение указанных клеточных структур достигло критического масштаба [102–104]. Другими словами, аутофагия может быть как ингибитором, так и активатором процесса PCD у растений. Более того, не исключено, что различные типы PCD протекают в клетках растений последовательно или параллельно и, например, митофагия может быть первичным ответом клетки на появление поврежденных митохондрий, характеризующихся повышенным образованием АФК и потерей мΔΨ вследствие индукции мРТР [102, 105]. Показано, например, что при образовании перфораций в листьях *Aponogeton madagascariensis* в ходе PCD, идущего по пути мега-аутофагии, на раннем этапе в клетках были обнаружены многочисленные везикулы, содержащие агрегаты поврежденных, лишенных мΔΨ митохондрий, которые мигрировали в вакуоли на позднем этапе PCD. При этом процесс перфорации листьев существенно замедлялся при обработке растений ЦсА [98, 106, 107].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализируя имеющиеся в литературе данные, можно заключить, что в ходе роста и развития растений в нормальных и стрессовых условиях митохондрии, будучи центром энергетического и пластического обмена, играют ключевую роль в процессах восприятия, интеграции и амплификации сигналов, поступающих в клетку различными путями и выступают в качестве основного регулятора процесса PCD независимо от его типа. На это указывает сходство многих регуляторов и сигналов, индуцирующих различные пути PCD: увеличение уровня АФК, АФА и концентрации ионов Ca^{2+} в цитозоле и матриксе митохондрий, деполяризация внутренней мембраны митохондрий, увеличение концентрации стрессовых фитогормонов и т.д. Об этом свидетельствует и неоднократно доказанная экспериментально консервативность первичных этапов индукции PCD в клетках животных и растений, включая диссипацию мΔΨ, вследствие индукции мРТР, выход из органелл цитохрома *c*, а также обращение этого процесса под влиянием ЦсА. Было бы удивительно, если бы митохондрии, способные адекватно и системно реагировать на изменения метаболизма в ходе нормального развития растений, а также на действие различных неблагоприятных факторов среды, поддерживая жизнедеятельность клетки, были исключены из участия в программах,

направленных на упорядоченный разбор клеточных структур в ходе ее естественной или стресс-индуцируемой гибели. Конечно, для выяснения конкретных механизмов, обеспечивающих взаимосвязь между нарушением функционирования митохондрий под влиянием внешних и внутренних факторов, и индукцией разных типов PCD у растений необходимы дополнительные исследования.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках государственного задания (номер темы 121040800153-1 “Механизмы адаптации растений к факторам аридизации глобального климата и антропогенному загрязнению окружающей среды”).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Настоящая работа не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных как качестве объектов исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ott M., Gogvadze V., Orrenius S., Zhivotovsky B. Mitochondria, oxidative stress and cell death // *Apoptosis*. 2007. V. 12. P. 913.
<https://doi.org/10.1007/s10495-007-0756-2>
2. Giorgi C., Marchi S., Pinton P. The machineries, regulation and cellular functions of mitochondrial calcium // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018. V. 19. P. 713.
<https://doi.org/10.1038/s41580-018-0052-8>
3. Sies H., Jones D.P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020. V. 21. P. 363.
<https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>
4. Hansen K.G., Herrmann J.M. Transport of proteins into mitochondria // *Protein J.* 2019. V. 38. P. 330.
<https://doi.org/10.1007/s10930-019-09819-6>
5. Giacomello M., Pyakurel A., Glytsou C., Scorrano L. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020. V. 21. P. 204.
<https://doi.org/10.1038/s41580-020-0210-7>
6. Rosencrans W.M., Rajendran M., Bezrukov S.M., Ros-tovtseva T.K. VDAC regulation of mitochondrial calcium flux: from channel biophysics to disease // *Cell Calcium*. 2021. V. 94:102356.
<https://doi.org/10.1016/j.ceca.2021.102356>
7. Hunter D.R., Haworth R.A. The Ca^{2+} -induced membrane transition in mitochondria. I. The protective mechanisms // *Arch. Biochem. Biophys.* 1979. V. 195. P. 453.
[https://doi.org/10.1016/0003-9861\(79\)90371-0](https://doi.org/10.1016/0003-9861(79)90371-0)
8. Haworth R.A., Hunter D.R. The Ca^{2+} -induced membrane transition in mitochondria. II. Nature of the Ca^{2+} trigger site // *Arch. Biochem. Biophys.* 1979. V. 195. P. 460.
[https://doi.org/10.1016/0003-9861\(79\)90372-2](https://doi.org/10.1016/0003-9861(79)90372-2)
9. Hunter D.R., Haworth R.A. The Ca^{2+} -induced membrane transition in mitochondria. III. Transitional Ca^{2+} release // *Arch. Biochem. Biophys.* 1979. V. 195. P. 468.
[https://doi.org/10.1016/0003-9861\(79\)90373-4](https://doi.org/10.1016/0003-9861(79)90373-4)

10. Halestrap A.P. What is the mitochondrial permeability transition pore // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2009. V. 46. P. 821.
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.02.021>
11. Bernardi P., Krauskopf A., Basso E., Petronilli V., Blalchy-Dyson E., Di Lisa F., Forte M.A. The mitochondrial permeability transition from in vitro artifact to disease target // *FEBS J.* 2006. V. 273. P. 2077.
<https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05213.x>
12. Bernardi P., Rassola A., Forte M., Lippe G. The mitochondrial permeability transition pore: channel formation by F-ATP synthase, interaction in signal transduction, and role in pathophysiology // *Physiol. Rev.* 2015. V. 95. P. 1111.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00001.2015>
13. Bernardi P., Carraro M., Lippe G. The mitochondrial permeability transition: recent progress and open questions // *FEBS J.* 2022. V. 289. P. 7051.
<https://doi.org/10.1111/febs.162554>
14. Giorgio V., Guo L., Bassot C., Petronilli V., Bernardi P. Calcium and regulation of the mitochondrial permeability transition // *Cell Calcium.* 2018. V. 70. P. 56.
<https://doi.org/10.1016/j.ceca.2017.05.004>
15. Baines C.P. Loss of the cyclophilin D reveals a critical role for mitochondrial permeability transition in cell death // *Nature.* 2005. V. 434. P. 658.
<https://doi.org/10.1038/nature03434>
16. Kroemer G., Galluzzi L., Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death // *Physiol. Rev.* 2007. V. 87. P. 99.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2006>
17. Tajeddine N. How do reactive oxygen species and calcium trigger mitochondrial membrane permeabilization? // *Biochim. Biophys. Acta.* 2016. V. 1860 P. 1079.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.02.013>
18. Bonora M., Giorgi C., Pinton P. Molecular mechanisms and consequences of mitochondrial permeability transition // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2022. V. 23. P. 266.
<https://doi.org/10.1038/s41580-021-00433-y>
19. Kanno T., Sato E.E., Muranaka S., Fujita H., Fujiwara T., Utsumi T., Inoue M., Utsumi K. Oxidative stress underlies the mechanism for Ca²⁺-induced permeability transition of mitochondria // *Free Radic. Res.* 2004. V. 38. P. 27.
<https://doi.org/10.1080/10715760310001626266>
20. Martinez-Reyes I., Cuezva J.M. The H⁺-ATP synthase: a gate to ROS-mediated cell death or survival // *Biochim. Biophys. Acta.* 2004. V. 1837. P. 1099.
<https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2014.03.10>
21. Bernardi P. The mitochondrial permeability transition pore: a mystery solved? // *Front. Physiol.* 2013. V. 4. P. 95.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00095>
22. Ichas F., Mazat J.P. From calcium signaling to cell death: two conformations for the mitochondrial permeability transition pore. Switching from low- to high-conductance state // *Biochim. Biophys. Acta.* 1998. V. 1366 P. 33.
[https://doi.org/10.1016/S0005-2728\(98\)00119-4](https://doi.org/10.1016/S0005-2728(98)00119-4)
23. Petronilli V., Miotto G., Canton M., Brini M., Colonna R., Bernardi P., Di Lisa F. Transient and long-lasting openings of the mitochondrial permeability transition pore can be monitored directly in intact cells by changes in mitochondrial calcein fluorescence // *Biophys. J.* 1999. V. 76. P. 725.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(99\)77239-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(99)77239-5)
24. Newmeyer D.D., Ferguson-Miller S. Mitochondria: releasing power for life and unleashing the machineries of death // *Cell.* 2003. V. 112 P. 481.
[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00116-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00116-8)
25. Vianello A., Casolo V., Petrussa E., Peresson C., Patui S., Bertolini A., Passamonti S., Braidot E., Zancani M. The mitochondrial permeability transition pore (PTP) — an example of multiple molecular exaptation? // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. V. 1817. P. 2072.
<https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2012.06.620>
26. Yoon Y., Lee H., Federico M., Sheu S.-S. Non-conventional mitochondrial permeability transition: its regulation by mitochondrial dynamics // *Biochim. Biophys. Acta.* 2023. V. 1864:148914.
<https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2022.148914>
27. Leung A.W.C., Halestrap A.P. Recent progress in elucidating the molecular mechanism of the mitochondrial permeability transition pore // *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* 2008. V. 1777. P. 946.
<https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2008.03.009>
28. Boyman L., Coleman A.K., Zhao G., Wescott A.P., Joca H.C., Greiser B.M., Karbowski M., Ward C.W., Lederer W.G. Dynamics of the mitochondrial permeability transition pore: transient and permanent opening events // *Arch. Biochem. Biophys.* 2019. V. 666. P. 31.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.03.016>
29. Hüser J., Blatter L.A. Fluctuations in mitochondrial membrane potential caused by repetitive gating of the permeability transition pore // *Biochem. J.* 1999. V. 343. P. 311.
<https://doi.org/10.1042/bj3430311>
30. Bernardi P., Von Stockum S. The permeability transition pore as a Ca²⁺-release channel: new answers to an old question // *Cell Calcium.* 2012. V. 52. P. 22.
<https://doi.org/10.1016/j.ceca.2012.03.004>
31. Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death // *J. Biochem.* 1999. V. 341. P. 233.
<https://doi.org/10.1042/bj3410233>
32. Woodfield K., Rück A., Brdiczka D., Halestrap A.P. Direct demonstration of a specific interaction between cyclophilin-D and the adenine nucleotide translocase confirms their role in the mitochondrial permeability transition // *Biochem. J.* 1998. V. 336. P. 287.
<https://doi.org/10.1042/bj3360287>
33. Kokoszka J.E. The ADP/ATP translocator is not essential for the mitochondrial permeability transition pore // *Nature.* 2004. V. 427. P. 461.
<https://doi.org/10.1038/nature02229>
34. Gutiérrez-Aguilar M. Genetic manipulation of the cardiac mitochondrial phosphate carrier does not affect permeability transition // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2014. V. 72. P. 316.
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.04.008>
35. Giorgio V., Von Stockum S., Antoniel M., Fabbro A., Fogolari F., Forte M., Glick G.D., Petronilli V., Zoratti M., Szabó I., Lippe G., Bernardi P. Dimers of mitochondrial ATP synthase form the permeability transition pore //

- Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013. V. 110. P. 5887.
https://doi.org/10.1073/pnas.1217823110
36. Alavian K.N., Beutner G., Lazrove E., Sacchetti S., Park H.A., Licznarski P., Li H., Nabili P., Hockensmith K., Graham M., Potter G.A. Jr., Jonas E.A. An uncoupling channel with the c-subunit ring of the F₁F₀-ATP synthase is the mitochondrial permeability transition pore // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014. V. 111. P. 10580.
https://doi.org/10.1073/pnas.1401591111
 37. Bonora M., Morganti C., Morciano G., Pedriali G., Lebedzinska-Arciszewska M., Aquila G., Giorgi C., Rizzo P., Campo G., Ferrari R., Kroemer G., Wieckowski M.R., Galluzzi L., Pinton P. Mitochondrial permeability transition involves dissociation of F₁F₀ ATP synthase dimers and C-ring conformation // EMBO Rep. 2017. V. 18. P. 1077.
https://doi.org/10.15252/embr.201643602
 38. Galber C., Minervini G., Cannino G., Boldrin F., Petronilli V., Tosatto S., Lippe G., Giorgio V. The f subunit of human ATP synthase is essential for normal mitochondrial morphology and permeability transition // Cell Rep. 2021. V. 35. P. 109.
https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109111
 39. Giorgio V., Burchel V., Schiavone M., Bassot C., Minervini G., Petronilli V., Argenton F., Forte M., Tosatto S., Lippe G., Bernardi P. Ca²⁺ binding to F₁F₀ ATP synthase beta subunit triggers the mitochondrial permeability transition // EMBO Rep. 2017. V. 18. P. 1065.
https://doi.org/10.15252/embr.201643354
 40. Karch J., Bround M.J., Khalil H., Sargent M.A., Latchman N., Terada N., Peixoto P.M., Molkentin J.D. Inhibition of mitochondrial permeability transition by deletion of the ANT family and CypD // Sci. Adv. 2019. V. 5. eaaw4597.
https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw4597
 41. Neginskaya M.A., Solesio M.E., Berezhnaya E.V., Amodeo G.F., Mnatsakanyan N., Jonas E.A., Pavlov E.V. ATP synthase c-subunit-deficient mitochondria have a small cyclosporine a-sensitive channel, but lack the permeability transition pore // Cell Rep. 2019. V. 26. P. 11.
https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.12.033
 42. Carrer A., Tommasin L., Šileikytė J., Ciscato F., Filadi R., Urbani A., Forte M., Rasola A., Szabò I., Carraro M., Bernardi P. Defining the molecular mechanisms of the mitochondrial permeability transition through genetic manipulation of F-ATP synthase // Nat. Commun. 2019. V. 12:4835.
https://doi.org/10.1038/s41467-021-25161-x
 43. Vianello A., Macri F., Braidot E., Mokhova E.N. Effect of cyclosporin A on energy coupling in pea stem mitochondria // FEBS Lett. 1995. V. 371. P. 258.
https://doi.org/10.1016/0014-5793(95)00897-i
 44. Curtis M.J., Wolpert T.J. The victorine induced mitochondrial permeability transition precedes cell shrinkage and biochemical markers of cell death, and shrinkage occurs without of membrane integrity // Plant J. 2004. V. 38. P. 244.
https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2004.02040.x
 45. Fortes F., Castilho R.F., Catisti R., Carnieri E.G.S., Vercesi A.E. Ca²⁺ -induces a cyclosporin A-insensitive permeability transition pore in isolated potato tuber mitochondria mediated by reactive oxygen species // J. Bioenerg. Biomembr. 2001. V. 33. P. 43.
https://doi.org/10.1023/a:1005672623709
 46. Arpagaus S., Rawlyer A., Braendle R. Occurrence and characteristics of the mitochondrial permeability transition in plants // J. Biol. Chem. 2002. V. 277. P. 1780.
https://doi.org/10.1074/jbc.M109416200
 47. Virolainen E., Blokhina O., Fagerstedt K. Ca²⁺-induced high amplitude swelling and cytochrome c release from wheat (*Triticum aestivum* L.) mitochondria under anoxic stress // Ann. Bot. 2002. V. 90. P. 509.
https://doi.org/10.1093/aob/mcf221
 48. Tiwari B.S., Belenghi B., Levine A. Oxidative stress increased respiration and generation of reactive oxygen species, resulting in ATP depletion, opening of mitochondrial permeability transition, and programmed cell death // Plant Physiol. 2002. V. 128. P. 1271.
https://doi.org/10.1104/pp.010999
 49. Morimoto S., Tanaka Y., Sasaki K., Tanaka H., Fukamizu T., Shoyama Y., Shoyama Sh., Taura F. Identification and characterization of cannabinoids that induce cell death through mitochondrial permeability transition in *Cannabis* leaf cells // J. Biol. Chem. 2007. V. 282. P. 20739.
https://doi.org/10.1074/jbc.M700133200
 50. Shugaev A.G., Butsanets P.A., Shugaeva N.A. Salicylic acid induces the proton conductance in the inner mitochondrial membrane of lupine cotyledons // Russ. J. Plant Physiol. 2016. V. 63. P. 727.
https://doi.org/10.1134/S1021443716060091
 51. Romano P.G.N., Horton P., Gray J. The *Arabidopsis* cyclophilin gene family // Plant Physiol. 2004. V. 134. P. 1268.
https://doi.org/10.1104/pp.103022160
 52. Mainali H.R., Chapman P., Dhaubhadel S. Genome-wide analysis of cyclophilin gen family in soybean (*Glycine max*) // BMC Plant Biol. 2014. V. 14. P. 282.
https://doi.org/10.1186/s12870-014-0282-7
 53. De Coll V., Petrussa E., Casolo U., Braidot E., Filippi A., Peresson C., Patui S., Bertolini A., Giorgio V., Checchetto V., Vianello A., Bernardi P., Zancani M. Properties of the permeability transition of pea stem mitochondria // Front. Physiol. 2018. V. 9:1626. .
https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01626
 54. Shugaev A.G., Butsanets P.A., Shugaeva N.A. Ca²⁺-dependent regulation of proton permeability of the inner membrane in the mitochondria of lupine cotyledons // Russ. J. Plant Physiol. 2023. V. 70: 73.
https://doi.org/10.1134/S1021443723700127
 55. Zancani M., Casolo V., Petrussa E., Peresson C., Patui S., Bertolini A., De Coll V., Braidot E., Boscutti., Vianello A. The permeability transition in plant mitochondria: the missing link // Front. Plant. Sci. 2015. V. 6. P. 1120.
https://doi.org/10.3389/fpls.2015.01120
 56. Vlot C.A., Depsey D.A., Klessig D.F. Salicylic acid a multifaceted hormone to combat disease // Annu. Rev. Phytopathol. 2009. V. 47. P. 177.
https://doi.org/10.1146/annualrev.phyto.050908.135202
 57. Nie S., Yue H., Zhou J., Xing D. Mitochondrial-derived reactive oxygen species play a pivotal role in the salicylic acid signaling in *Arabidopsis thaliana* // Plos

- One. 2015. V. 10. e0119853.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119853>
58. Belt K., Huang S., Thatcher L.F., Casarotto H., Singh K.B., Van Aken O., Millar A.H. Salicylic acid-dependent plant stress signaling via mitochondrial succinate dehydrogenase // *Plant Physiol.* 2017. V. 173. P. 2029.
<https://doi.org/10.1104/pp.1600060>
 59. Butsanets P.A., Shugaeva N.A., Shugaev A.G. Effect of melatonin and salicylic acid on ROS generation by mitochondria of lupine seedlings // *Russ. J. Plant Physiol.* 2021. V. 68. P. 745.
<https://doi.org/10.1134/S1021443721040038>
 60. Alvares M.E. Salicylic acid in the machinery of hypersensitive cell death and disease resistance // *Mol. Cell Biol.* 2000. V. 44. P. 499.
<https://doi.org/10.1023/a:1026561029533>
 61. Poore P. Effects of salicylic acid on the metabolism of mitochondrial reactive oxygen species in plants // *Biomolecules.* 2020. V. 10. P. 341.
<https://doi.org/10.3390/biom10020341>
 62. Battaglia V., Salvi M., Toninello A. Oxidative stress is responsible for mitochondrial permeability transition induction by salicylate in liver mitochondria // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. P. 33864.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M502391200>
 63. Arnao M.B., Hernandez-Ruis J. Functions of melatonin in plants: a review // *J. Pineal. Res.* 2015. V. 59. P. 133.
<https://doi.org/10.1111/jpi.12253>
 64. Khanna K., Bhardwaj R., Ahmad P., Reiter R. Phyto-melatonin: a master regulator for plant oxidative stress management // *Plant Physiol. Biochem.* 2023. V. 196. P. 260.
<https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2023.01.035>
 65. Hu C.-H., Zheng Y., Tong C.-L., Zhang D.-J. Effects of exogenous melatonin on plant growth, root hormones and photosynthetic characteristics of trifoliate orange subjected to salt stress // *Plant Growth Regul.* 2022. V. 97. P. 551.
<https://doi.org/10.1007/s10725-022-00814-z>
 66. Kobylinska A., Reiter R., Postmyk M. Melatonin protects cultured tobacco cells against lead-induced cell death via inhibition of cytochrome c translocation // *Front. Plant Sci.* 2017. V. 14: 1560.
<https://doi.org/10.3389/fpls.2017.01560>
 67. Wang P., Sun X., Wang N., Tan D.-X., Ma F. Melatonin enhances the occurrence of autophagy induced by oxidative stress in *Arabidopsis* seedlings // *J. Pineal. Res.* 2015. V. 58. P. 479.
<https://doi.org/10.1111/jpi.12233>
 68. Hibaoui Y., Roulet E., Ruegg U.T. Melatonin prevents oxidative stress-mediated mitochondrial permeability transition and death in skeletal muscle cells // *J. Pineal Res.* 2009. V. 47. P. 238.
<https://doi.org/j.1600-079X.2009.00707>
 69. Jou M.-J., Peng T.-I., Reiter R.J. Protective stabilization of mitochondrial permeability transition and mitochondrial oxidation during mitochondrial Ca^{2+} stress by melatonin's cascade metabolites C3-OHM and AFMK in RBA1 astrocytes // *J. Pineal Res.* 2018. V. 66. e12538.
<https://doi.org/10.1111/jpi.12538>
 70. Van Doorn W.G., Woltering E. Many ways to exit? Cell death categories in plants // *Trends Plant Sci.* 2005. V. 10. P. 117.
<https://doi.org/10.1016/j.tplants.2005.01.006>
 71. Wang P., Mugume Y., Bassman D.C. New advances in autophagy in plants: regulation, selectivity and function // *Sem. Cell Develop. Biol.* 2018. V. 80. P. 133.
<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.07.018>
 72. Bock F.J., Tait S.W. Mitochondria as multifaceted regulator of cell death // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020. V. 21. P. 85.
<https://doi.org/10.1038/s41580-019-0173-8>
 73. Chu Q., Gu X., Zheng Q., Wang J., Zhu H. Mitochondrial mechanisms of apoptosis and necrosis in liver diseases // *Anal. Cell. Pathol.* 2021. V. 2021: 8900122.
<https://doi.org/10.1155/2021/8900122>
 74. Minina E.A., Dauphinee A.N., Ballhaus F., Gogvadze V., Stemenko A.P., Bozhkov P.V. Apoptosis is not conserved in plants as revealed by critical examination of model for plant apoptosis-like cell death // *BMC Biology.* 2021. V. 19: 100.
<https://doi.org/10.1185/s12915-021-01018-z>
 75. Dickman M., Williams B., Li Y., Figueiredo P., Wolpert T. Reassessing apoptosis in plant // *Nat. Plants.* 2017. V. 3. P. 773.
<https://doi.org/10.1038/s4147-017-0020-x>
 76. Jones A. Does the plant mitochondrion integrate cellular stress and regulate programmed cell death? // *Trends Plant Sci.* 2000. V. 5. P. 225.
[https://doi.org/10.1016/s1360-1380\(00\)01605-8](https://doi.org/10.1016/s1360-1380(00)01605-8)
 77. Vianello A., Zancani M., Peresson C., Petrusa E., Casolo V., Krajnakova J., Patui S., Braidot E., Macri F. Plant mitochondrial pathway leading to programmed cell death // *Physiol. Plant.* 2007. V. 129. P. 242.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-3054.2006.00767.x>
 78. Reape T.J., McCabe P.F. Apoptotic-like regulation of programmed cell death in plants // *Apoptosis.* 2010. V. 15. P. 249.
<https://doi.org/10.1007/s10495-009-0447-2>
 79. Van Aken O., Van Breusegem F. Licensed to kill: mitochondria, chloroplasts, and cell death // *Trends Plant Sci.* 2015. V. 20. P. 754.
<https://doi.org/10.1016/j.tplants.2015.08.002>
 80. Gutierrez-Aguilar M. Mitochondrial calcium transport and permeability transition as rational targets for plant protection // *Biochim. Biophys. Acta.* 2020. V. 1861. P. 148.
<https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2020.148288>
 81. Yu X.H., Perdue T.D., Heimer Y.M., Jones A.M. Mitochondrial involvement in tracheary element programmed cell death // *Cell Death Differ.* 2002. V. 9. P. 189.
<https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4400940>
 82. Vacca R.A., Valenti D., Bobba A., Merafina R.S., Pas-sarella S., Marra E. Cytochrome c is released in a reactive oxygen species-dependent manner and is degraded via caspase-like proteases in tobacco Bright-Yellow 2 cells en route to heat shock-induced cell death // *Plant Physiol.* 2006. V. 141. P. 208.
<https://doi.org/10.1104/pp.106.078683>
 83. Lin J., Wang Y., Wang G. Salt stress-induced programmed cell death in tobacco protoplasts is mediated

- by reactive by reactive oxygen species and mitochondrial permeability transition pore status // *J. Plant Physiol.* 2006. V. 163. P. 731.
<https://doi.org/10.1016/j.jplph.2005.06.016>
84. Gao C., Xing D., Li L., Zang L. Implication of reactive oxygen species and mitochondrial disfunction in the early stages of programmed cell death induced by ultraviolet-C overexposure // *Planta.* 2008. V. 227. P. 755.
<https://doi.org/10.1007/s00425-007-0654-4>
 85. Stein J.C., Hansen G.M. Mannose induces an endonuclease responsible for DNA laddering in plant cells // *Plant Physiol.* 1999. V. 121. P. 71.
<https://doi.org/10.1104/pp.121.1.71>
 86. Yao N., Eisfelder B.J., Marvin J., Greenberg J.T. The mitochondria: an organelle commonly involved in programmed cell death in *Arabidopsis thaliana* // *Plant J.* 2004. V. 40. P. 1803.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2004.02239.x>
 87. Garcia-Heredia L.M., Hervas M., De la Rosa M.A., Navaro J.A. Acetylsalicylic acid induced programmed death in *Arabidopsis* cell cultures // *Planta.* 2008. V. 228. P. 89.
<https://doi.org/10.1007/s00425-008-0721-5>
 88. Krause M., Durner J. Harpin inactivates mitochondria in *Arabidopsis* suspension cells // *Mol. Plant Microbe Interact.* 2004. V. 17. P. 131.
<https://doi.org/10.1094/MPMI.2004.17.2.131>
 89. Amirsadeghi S., Robson C., Vanlerberghe G.C. The role of the mitochondria in plant responses to biotic stress // *Physiol. Plant.* 2007. V. 129. P. 253.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-3054.2006.00775.x>
 90. Mur L.A., Kenton P., Lloyd A.J., Ougham H., Prats E. The hypersensitive response: the centenary is upon us but much do we know? // *J. Exp. Bot.* 2008. V. 59. P. 501.
<https://doi.org/10.1093/jxb/erm239>
 91. Colombatti F., Gonzales D.H., Welchen E. Plant mitochondria under pathogen attack: a sigh of relief or a last breath? // *Mitochondrion.* 2014. V. 19. P. 238.
<https://doi.org/10.1016/j.mito.2014.03.006>
 92. Salvesen G.S., Hempel A., Coll N.S. Protease signaling in animal and plant-regulated cell death // *FEBS J.* 2016. V. 238. P. 2577.
<https://doi.org/10.1111/febs.13616>
 93. Buono A.R., Hudecek R., Nowack M.K. The roles of proteases during developmental programmed cell death in plant // *J. Exp. Bot.* 2019. V. 70. P. 2097.
<https://doi.org/10.1093/jxb/erz072>
 94. Martinez-Fabregas J., Diaz-Moreno I., Gonzales-Arzo-la K., Janocha S., Navarro J.A., Hervás M., Bernhardt R., Díaz-Quintana A., De la Rosa M.A. New *Arabidopsis thaliana* cytochrome *c* partners: a look into the elusive role of cytochrome *c* in Programmed Cell Death in plants // *Mol. Cell Proteomics.* 2013. V. 12. P. 3666.
<https://doi.org/10.1074/mcp.M113.030692>
 95. Elena-Real C.A., Gonzalez-Arzo-la K., Peres-Mejias G., Diaz-Quintana A., Velazquez-Campoy A., Desvoves B., Gutierrez C., De la Rosa M.A., Diaz-Moreno I. Proposed mechanism for regulation of H₂O₂-induced programmed cell death in plants by binding cytochrome *c* to 14-3-3 proteins // *Plant J.* 2021. V. 106. P. 74.
<https://doi.org/10.1111/tpj.15146>
 96. Kawai-Yamada M., Ohori Y., Uchimiya H. Dissection of Arabidopsis Bax inhibitor -1 suppressing Bax-, hydrogen peroxide-, and salicylic acid-induced cell death // *Plant Cell.* 2004. V. 16. P. 21.
<https://doi.org/10.1105/tpc.014613>
 97. Watanabe N., Lam E. Recent advance in the study of caspase- like proteases and Bax inhibitor 1 in plants: their possible role as regulator of programmed cell death // *Mol. Plant Patol.* 2004. V. 5. P. 65.
<https://doi.org/10.1111/1364-3703-2004-00206>
 98. Lord C.E.N., Gunawardena A.H.L.A.N. Programmed cell death in *C. elegans*, mammals and plants // *Eur. J. Cell Biol.* 2012. V. 91. P. 603.
<https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2012.02.002>
 99. De Marchi E., Bonora M., Giorgi C., Pinton P. The mitochondrial permeability transition pore is a dispensable element for mitochondrial calcium efflux // *Cell Calcium.* 2014. V. 56. P. 1.
<https://doi.org/10.1016/j.ceca.2014.03.004>
 100. Carraretto L., Checchetto V., De Bortoli S., Formentin E., Costa A., Szabo I., Teardo E. Calcium flux across plant mitochondrial membranes: possible molecular players // *Front. Plant Sci.* 2016. V. 7: 354.
<https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00354>
 101. Bozhkov P.V. Plant autophagy mechanisms and function // *J. Exp. Bot.* 2018. V. 69. P. 1281.
<https://doi.org/10.1093/jxb/ery070>
 102. Broda M., Millar A. H., Van Aken O. Mitophagy: a mechanism for plant growth and survival // *Trend Plant Sci.* 2018. V. 23. P. 434.
<https://doi.org/10.1016/j.plants.2018.02.010>
 103. Ren K., Feng L., Sun S., Zhuang X. Plant mitophagy in comparison to mammals: what is still missing? // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. P. 1236.
<https://doi.org/10.3390/ijms22031236>
 104. Kumar R., Reichert A.S. Common principles and specific mechanisms of mitophagy from yeast to humans // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. P. 4363.
<https://doi.org/10.3390/ijms22094363>
 105. Ye C., Zheng S., Jiang D., Lu J., Huang Z., Liu Z., Zhou H., Zhuang H., Li J. Initiation and execution of programmed cell death and regulation of reactive oxygen species in plants // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. P. 12942.
<https://doi.org/10.3390/ijms222312942>
 106. Lord C.E.N., Weitman J.N., Lane S., Gunawardena A.H. Do mitochondria play a role in remodeling late plant leaves during programmed cell death? // *BMC Plant Biol.* 2011. V. 11. P. 102.
<https://doi.org/10.1186/1471-2229-11-102>
 107. Weitman J., Lord E.N., Dauphinee, Gunawardena A.H. The pathway of cell dismantling during programmed cell death in late plant (*Aponogeton madagascariensis*) leaves // *BMC Plant Biol.* 2012. V. 12. P. 115.
<https://doi.org/10.1186/1471-2229-12-115>