

УДК 576.344,577.29

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МИТОХОНДРИЙ И ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ОБЕСПЕЧЕНИЕ ВАЖНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ФУНКЦИЙ

© 2022 г. В. С. Сухоруков^а, А. С. Воронкова^а, Т. И. Баранич^{а, б, *}, А. А. Гофман^б,
А. В. Брыдун^{а, б}, Л. А. Князева^б, В. В. Глинкина^б

^аНаучный центр неврологии, Москва, 125367 Россия

^бРоссийский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва, 117997 Россия

*e-mail: baranich_tatyana@mail.ru

Поступила в редакцию 29.03.2021 г.

После доработки 03.06.2021 г.

Принята к публикации 11.06.2021 г.

Взаимодействию эндоплазматического ретикулума (ЭПР) и митохондрий до недавнего времени уделялось мало внимания. Однако за последние годы показано, что нарушение контактов между ЭПР и митохондриями является важным звеном этиопатогенеза таких нейродегенеративных заболеваний, как болезни Альцгеймера и Паркинсона, боковой амиотрофической склероз. В свете этих данных детальное изучение механизмов взаимодействия ЭПР с митохондриями необходимо для разработки новых подходов к диагностике и терапии нейродегенеративных и других заболеваний, а также для углубления фундаментальных знаний о физиологии эукариотической клетки в целом. В настоящем обзоре рассмотрена работа мембран ЭПР, ассоциированных с митохондриями. Проанализированы данные о структурных элементах системы этих мембран, ее вкладе в жизнедеятельность клетки (гомеостаз кальция, липидов, аутофагия, регуляция числа митохондрий, их слияние и деление), а также рассмотрена роль дисфункции ассоциированных с митохондриями мембран ЭПР в патогенезе различных заболеваний.

Ключевые слова: эндоплазматический ретикулум, митохондрии, мембрана, кальций, шаперон, нейродегенеративные заболевания

DOI: 10.31857/S0026898422010098

ВВЕДЕНИЕ

Представления о роли как митохондрий, так и эндоплазматического ретикулума (ЭПР) сложились настолько давно, что стали уже классическими. Однако за последние годы (во многом благодаря успехам молекулярной биологии) наши знания о функциональных задачах, выполняемых этими структурами, стремительно расширяются.

Так, митохондрии не только участвуют в продукции АТФ, они вовлечены в процессы бета-окисления жирных кислот, в синтез активных форм кислорода (АФК), метаболизм кальция и железа, биосинтез гема, орнитинный цикл (цикл Кребса–Хензелейта), регуляцию клеточной дифференцировки и пролиферации, апоптоза и распределения кальция в клетке, в синтез стероидов и противовирусный ответ. Понимание критической значимости полисистемных митохондриальных нарушений, обнаружение целого ряда генетически обусловленных митохондриальных болезней, активное развитие средств диагностики и лече-

ния привели к созданию целого направления, объединяемого понятиями митохондриальная патология и “митохондриальная медицина” [1–7].

ЭПР выполняет ряд жизненно важных функций, основная из которых – фолдинг полипептидных цепочек, поступающих из цитозоля, и дальнейший транспорт готовых белков в аппарат Гольджи [8]. Кроме того, ЭПР ответственен за депонирование кальция, синтез гормонов, накопление и преобразование углеводов, метаболизм ядов и лекарственных средств [9, 10]. Наконец, ЭПР служит одним из первичных сенсоров внутриклеточных стрессовых сигналов. Нарушение пространственной структуры белков в условиях стресса запускает сигнальные каскады типового протеотоксического процесса, известного как стресс ЭПР [11]. На клеточном уровне стресс ЭПР, чаще всего приводящий к апоптозу, связан с развитием множества заболеваний: от сердечно-сосудистых или эндокринных до онкологических [12].

Таким образом, ЭПР и митохондрии – это органеллы, которые не только вовлечены в осуществление различных функций, но и регулируют баланс между гибелью клеток и их выживанием. Даже небольшое нарушение работы митохондрий или ЭПР может поставить под угрозу дальнейшее существование клетки.

МЕМБРАНЫ ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С МИТОХОНДРИЯМИ

Для поддержания клеточного гомеостаза необходим непрерывный обмен сообщениями между ЭПР и митохондриями, которые “закодированы” в сигнальных молекулах и передаются посредством физического контакта между двумя органеллами. С помощью электронной микроскопии установлено, что мембраны ЭПР, непосредственно соприкасаясь с митохондриями, формируют специфический микродомен, получивший название МАМ (мембраны, ассоциированные с митохондриями; mitochondria-associated membranes) [13]. Комплекс МАМ служит платформой для жизненно важных сигналов и организации ряда каркасных белков и регуляторных факторов [14].

Физическое взаимодействие между митохондриями и ЭПР подтверждается возможностью выделения фракции МАМ. При этом совместно отделяются три несколько различающиеся субклеточные структуры: 1) связанные с митохондриями фрагменты мембран ЭПР (собственно МАМ), 2) ассоциированные с митохондриями фрагменты плазматической мембраны и 3) белковые комплексы, ответственные за непосредственный контакт ЭПР и митохондрий [15]. Эти особенности необходимо учитывать при прецизионном изучении физико-химических характеристик и функций МАМ. В данном обзоре мы постарались систематизировать информацию именно о мембранах ЭПР, ассоциированных с митохондриями, т.е. о собственно МАМ.

СТРУКТУРА КОМПЛЕКСА МАМ

Контакты между ЭПР и митохондриями, определяющие существование комплекса МАМ и лежащие в его основе, получили общее название MERC (mitochondria-ER contacts, контакты митохондрий и ЭПР). Именно этим термином принято оперировать, если речь идет о молекулярной архитектонике или ультраструктурной организации таких контактов. Более общее понятие МАМ относится скорее к уже упомянутой получаемой экспериментально субклеточной фракции [16].

Структуру MERC изучают преимущественно с использованием в качестве модельного организма дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Из клеток дрожжей выделены особые белковые комплексы

ERMES (Endoplasmic Reticulum – Mitochondria Encounter Structures) и EMC (Endoplasmic reticulum–Membrane protein Complex). Все белки, входящие в состав этих комплексов, идентифицированы и достаточно хорошо изучены [17, 18]. Многие из этих белков не имеют гомологов в клетках млекопитающих, однако принцип организации МАМ остается неизменным. Эти структуры содержат специфические трансмембранные молекулы с выраженными внешними доменами, которые служат молекулярными “якорями”, физически удерживающими органеллы рядом друг с другом (на расстоянии 10–50 нм) [16, 19].

В клетках млекопитающих между мембранами ЭПР и митохондрий находится ряд белков, входящих, вероятно, в состав MERC [20]. Основными из них можно считать:

- ЭПР-локализованный митофузин 2, который образует гомо- и гетеротипические контакты с митохондриальными митофузинами первого и второго типов (MFN1, 2) [21];
- митохондриальные потенциалзависимые анионные каналы (VDAC), взаимодействующие через шаперон GRP75 с рецепторами инозитол-3-фосфата (IP3R), на мембранах ЭПР [22];
- локализованные в ЭПР молекулы VAP31 (ассоциированный с рецепторами В-клеток белок 31), образующие связь с митохондриальным фактором деления 1 (FIS1) [23];
- ассоциированный с везикулами белок В (VAPB), который контактирует со вспомогательным белком митохондриальной тирозинфосфатазы 51 (PTPIP51) [24];
- описано также взаимодействие IP3R с митохондриальным белком FUNDC1 (FUN14 domain containing 1) в кардиомиоцитах. Кроме того, в нейронах найден структурный гомолог дрожжевого белка Mmm1 ERMES-комплекса – PDZD8 (PDZ Domain Containing 8) [25].

Роль перечисленных белков млекопитающих (в отличие от MERC дрожжей) все еще остается предметом дискуссий. Так, в некоторых экспериментах нокаут генов митофузинов и IP3R не влияет на контакт митохондрий и ЭПР [26, 27], а взаимодействие FIS1–VAP31 описано только при апоптозе [20].

МАМ млекопитающих изучают уже более 10 лет. По-видимому, полный протеом этой структуры состоит из 900–1200 белков [28, 29], из которых лишь несколько упоминаются наиболее часто. Предполагается, что различные типы клеток имеют разные MERC-профили, формирующие определенное количество контактов со специфическими молекулярными и физическими характеристиками [16]. В клетках HeLa MERC занимает 5–20% площади митохондриальных мембран [30], в клетках печени мышей – 4–11% [31]. При этом площадь мембран, занимаемая MERC,

зависит от энергетического статуса клетки и удваивается, когда дыхательная способность митохондрий уменьшается на 20% [31]. К примеру, в нейронах зубчатой извилины мозга мышей такие контакты и вовсе отсутствуют, либо пока не описаны. Эти сведения указывают на правомерность динамической модели МАМ, в которой их пластичность является фактором регуляции фундаментальных клеточных процессов.

КОМПЛЕКС МАМ И ТРАНСПОРТ КАЛЬЦИЯ

Одна из наиболее изученных функций МАМ – поддержание гомеостаза кальция – вторичного посредника, критически важного для функционирования любой клетки, особенно нервной [32].

В обычных условиях концентрация кальция в цитозоле поддерживается на относительно низком уровне, а основная его масса депонируется в ЭПР. Внутрь ЭПР кальций попадает с помощью насоса SERCA (Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca^{2+} -ATPase). Возвращаться в цитозоль кальций может через рецепторы IP3R, активирующиеся в ответ на повышение концентрации инозитол-3-фосфата [32, 33]. При недостаточности функции депонирования кальция в ЭПР, что может случаться при нарушении физиологических условий в клетке, или, например, при мутации SERCA запускается апоптоз [34]. Важный механизм, позволяющий не допустить развитие такого сценария, – транспорт излишков кальция в митохондрии, которые также обладают значительным потенциалом к депонированию (не говоря уже о перманентной базовой метаболической потребности митохондрии в этом ионе) [35].

Транспорт кальция через наружную мембрану митохондрий осуществляется через каналы VDAC, через внутреннюю – с помощью унипортера кальция (MCU, mitochondrial calcium uniporter), который, как ни странно, обладает низкой аффинностью к кальцию [36]. МАМ активно участвуют в этом процессе, создавая микродомен с повышенной (по сравнению с цитозолем) концентрацией кальция в непосредственной близости от наружной митохондриальной мембраны. Благодаря этому происходит эффективный квазисинаптический транспорт иона из ЭПР в митохондрии. Структуру MERC, состоящую из ЭПР-локализованного IP3R, VDAC1 наружной митохондриальной мембраны и связывающего их шаперона GRP75, часто называют “кальциевым мостом” [37].

Роль кальциевого моста в ЭПР-митохондриальном транспорте кальция подтверждают результаты, полученные на животных моделях с изменением активности соответствующих генов. Установлено, что сверхэкспрессия VDAC1 усиливает транспорт кальция и повышает его концен-

трацию в митохондриях [38]. Повышенная экспрессия Grp75 стабилизирует взаимодействие IP3R и VDAC1, что выражается в усилении индуцированного IP3R повышения уровня кальция в митохондриях [39]. Кроме того, в процесс кальциевого транспорта вовлечены, вероятно, ассоциированный с везикулами белок VAPB (Vesicle Associated Protein B) на ЭПР и контактирующий с тирозинфосфатазой белок PТИРIP51 (Protein Tyrosine Phosphatase–Interacting Protein 51) на наружной мембране митохондрий. Делеция генов этих белков приводит к нарушению транспорта кальция [24].

Примечательная находка последних лет – обнаружение зависимости интенсивности кальциевого транспорта от физического расстояния между ЭПР и наружной митохондриальной мембраной. Уменьшение этого расстояния до 5 нм приводит к существенному снижению потока кальция. Согласно опубликованным данным, оптимальное расстояние между мембранами равно 15 нм [38]. Это соотносится с данными о дистанцировании пре- и постсинаптических мембран в VGCC-синапсах нейронов головного мозга (синапсах с потенциалзависимыми кальциевыми каналами). Изучение этого вида пластичности показало, что у наиболее активных синапсов расстояние между мембранами составляет 14 нм [40]. Это совпадение может говорить о существовании межмембранных расстояний, универсальных для оптимальных ионных токов, что, впрочем, требует дальнейшего изучения.

КОМПЛЕКС МАМ И ДИНАМИКА МИТОХОНДРИЙ

Регуляция баланса кальция посредством МАМ включает не только перенос излишков кальция из ЭПР в митохондрии, но и более сложный процесс – контроль митохондриальной динамики.

Митохондрии находятся в динамическом балансе между слиянием и делением, а также постоянно перемещаются вдоль цитоскелета по клетке [7]. В общем случае свободный доступ к избытку необходимых митохондрии питательных веществ приводит к усилению деления органеллы, а их нехватка, наоборот, – к элонгации [41]. Считается, что за слияние наружной митохондриальной мембраны отвечают митофузины 1 и 2, трансформацию внутренней мембраны контролирует белок OPA1, а деление митохондрий регулирует фактор Drp1 [42].

MFN2, как упоминалось выше, находится не только на наружной мембране митохондрий, но и на мембранах ЭПР. При слиянии митохондрий, как и в случае МАМ, митофузины служат для закрепления органелл рядом друг с другом [38, 43]. По некоторым данным, митофузин 2 взаимодей-

ствуется также с проапоптотическими Bax и Bak [44, 45]. Учитывая это, MFN2 можно рассматривать не только как фактор слияния митохондрий, но и как регулятор апоптоза: ведь сам кальций является одним из главных апоптотических посредников.

Фактор OPA1 локализуется в межмембранном пространстве митохондрий и участвует не только в слиянии митохондрий, но и в изменении формы крист [46]. В ответ на сигналы о недостатке питательных веществ в клетке кристы трансформируются и регулируют количество выбрасываемого свободного цитохрома *c*, концентрация которого в цитозоле во многом определяет, будет ли запущен апоптоз [1, 7, 46].

В отличие от мембранных белков MFN1, 2 и OPA1, фактор Drp1 располагается в цитозоле. На наружную митохондриальную мембрану он рекрутируется рецепторами Mff, MiD49/MIEF2 и MiD51/MIEF1 непосредственно перед началом деления [47]. Эти рецепторы находятся в нескольких точках, маркируя места кластеризации Drp1. Олигомеризующийся Drp1 запускает GTP-зависимый гидролиз мембраны, образуя перетяжку, в результате чего и происходит разделение органеллы на две новых [38, 47].

Интересно, что этот процесс может, судя по всему, индуцировать локализованный в ЭПР белок INF2 (INvertedFormin 2). INF2 отвечает в основном за связь ЭПР с актиновым цитоскелетом. Однако МАМ способны в некоторых случаях активно экспрессировать этот белок на своей поверхности и формировать кольцеобразные структуры вокруг митохондрий. При этом наружная митохондриальная мембрана начинает рекрутировать Drp1, что приводит в итоге к делению органеллы [48].

Активность Drp1 регулируется также протеинкиназой А (ПКА), часто локализуемой на внешней мембране митохондрий. ПКА фосфорилирует Drp1 в различных сайтах, что может приводить к совершенно противоположным исходам. К примеру, фосфорилирование серина 656 (в клетках PC12) или серина 637 (в клетках HeLa) ингибирует деление митохондрий и делает их менее чувствительными к апоптотическим стимулам. Фосфорилирование же серина 600 (в бурых адипоцитах), напротив, усиливает фрагментацию митохондрий [49].

Помимо регуляции слияния и деления митохондрий, МАМ способны контролировать перемещение этих органелл по цитоскелету. Это перемещение происходит с помощью моторного белка кинезина 1, который закрепляется адапторами Trak1 и Trak2 на митохондриальной мембране. Высокие концентрации кальция препятствуют взаимодействию Trak1 и Trak2 с их рецепторами на наружной митохондриальной мембране, предот-

вращая перемещение органеллы [42]. Этот механизм активно используется, например, для аккумуляции митохондрий у мембраны синаптического окончания, где концентрация кальция всегда велика, с целью оптимизации энергообмена в этом регионе [50]. Вопрос о роли МАМ в контроле за перемещением митохондрий остается предметом дискуссий [42]. Однако, учитывая тесную взаимосвязь факторов динамики митохондрий и проапоптотических факторов, можно предполагать, что МАМ участвует также в контроле судьбы клетки.

КОМПЛЕКС МАМ И АУТОФАГИЯ

Впервые участие митохондрий в процессе аутофагии обнаружили всего 10 лет назад, когда Hailey D.W. и соавт. наблюдали транслокацию некоторых митохондриальных белков, например белка наружной митохондриальной мембраны, в аутофагосомы [51].

В дальнейшем выяснилось, что оболочки аутофагосом формируются не просто из мембран ЭПР, но происходит это в местах контактов ЭПР и митохондрий, т.е. в участках МАМ. Отделиться могут только те фрагменты ЭПР, которые насыщены фосфатидилинозит-3-фосфатом (PIP3). Для этого ЭПР-резидентный белок синтаксин 17 (STX17) рекрутирует PI3-киназу, связываясь с ее Atg14L-доменом [52]. Потеря STX17 препятствует накоплению PIP3 и замедляет ранние этапы аутофагии. Важно, что в нормальных условиях при достаточном количестве питательных веществ STX17 в основном связывается с Drp1 и способствует делению митохондрий. С Atg14L синтаксин начинает взаимодействовать только в условиях голодания, при этом Drp1 теряет свою активность, а митохондрии элонгируются. По мнению некоторых авторов, крупные митохондрии выгоднее клетке в стрессовых условиях, так как они более эффективно вырабатывают АТФ, а также не могут поглощаться аутофагосомами [53].

Отделение от ЭПР изоляционных мембран булдуших аутофагосом происходит не только с использованием описанного механизма, в нем так или иначе участвуют следующие факторы: ATG5 (Autophagy related protein 5), ATG14 (Autophagy related protein 14), DFCP1 (FYVE Domain Containing Protein 1), PACS2 (Phosphofurin Acidic Cluster Sorting Protein 2), RAB32 (Ras-related Protein Rab-32). Однако роль перечисленных белков в этом процессе не установлена, но известно, что их содержание в комплексах МАМ значительно возрастает при инициации аутофагии [38, 42].

УЧАСТИЕ КОМПЛЕКСОВ МАМ В ПРОЦЕССАХ КЛЕТОЧНОЙ АДАПТАЦИИ

Для нормального функционирования ЭПР необходимо устойчивое состояние внутриклеточ-

ной среды. При голодании или гипоксии гомеостаз клетки нарушается, что немедленно реализуется, в частности, в виде так называемого стресса ЭПР — адаптационного клеточного ответа, в котором можно выделить два основных элемента: ответ на нарушение сворачивания белков (Unfolded Protein Response, UPR) и нарушение кальциевого баланса.

UPR-ответ запускается, когда незрелая полипептидная цепь не может подвергнуться фолдингу или же формирует некорректную трехмерную структуру. В результате в ЭПР накапливается большое количество нефункциональных белков. В нормальных условиях с входящим в комплекс МАМ шапероном Grp75 соединяются три трансмембранных белка ЭПР: PERK (Protein kinase RNA-like Endoplasmic Reticulum Kinase), IRE1 α (Inositol-Requiring Enzyme 1 α) и ATF6 (Activating Transcription Factor 6), и остаются в неактивном состоянии. При стрессе ЭПР в ответ на нарушение фолдинга белков Grp75 отсоединяется от этих трех молекул, что приводит к их активации [54, 55]. ATF6 попадает в ядро и инициирует транскрипцию генов белков, участвующих в UPR. Активированная PERK фосфорилирует ядерный фактор транскрипции 2 (NRF2) и эукариотический фактор инициации 2 α (EIF2 α). Фосфорилированный NRF2 транслируется в ядро и способствует экспрессии редокс-ассоциированных белков, чья функция заключается в нормализации окислительно-восстановительного потенциала. Фосфорилированный EIF2 α может полностью ингибировать трансляцию мРНК, что, в свою очередь, приведет к снижению нагрузки на фолдинг белков в ЭПР. Фосфорилированный EIF2 α избирательно активирует также экспрессию ATF4 (Activating Transcription Factor 4), известного регулятора апоптоза, способного воздействовать как на анти-, так и на проапоптотические белки [54]. Таким образом, изменения, происходящие в МАМ в ответ на патологические ситуации в клетке, могут иметь критические для нее последствия.

Следует отдельно упомянуть, что при UPR-ответе конформация дисульфидных связей в ЭПР изменяется таким образом, что уровень продукции АФК значительно увеличивается. АФК нарушают функционирование SERCA и активируют IP3R, а также рианодиновые рецепторы, повышая тем самым количество выбрасываемого в цитозоль кальция. Излишек кальция через МАМ поступает в митохондрии. Митохондрия обладает буферной емкостью, соответствующей нормальному кальциевому гомеостазу внутри клетки. Кальций, попадающий в значительных количествах в митохондрии при стрессе ЭПР, передает стрессовые сигналы, что изменяет активность митохондрий. Нарушение буферной емкости митохондриального кальция может быть важным

звеном патологических процессов, например, при нейродегенерации [55].

В процессах клеточной адаптации выделяют комплекс реакций так называемого контроля качества митохондрий (КМК) [54, 55], который представляет собой важнейший механизм поддержания количества митохондрий, их структурной и функциональной целостности и включает процессы трех уровней: молекулярного, субклеточного и клеточного. На молекулярном уровне КМК проявляется сокращением импорта белков в митохондрии, снижением в них уровня фолдинга и освобождением ресурса для элиминации неструктурированных белков. На субклеточном уровне основным механизмом улучшения качества функционирования митохондрий является митохондриальная динамика, включающая слияние, деление, митофагию и подвижность митохондрий. Как уже упоминалось, существует динамический баланс между слиянием и разделением митохондрий. При небольшом стрессе баланс сдвигается в сторону слияния. При сильном стрессе интенсифицируется деление митохондрий, что необходимо для удовлетворения резко возрастающих энергозатрат клетки. Если повреждения слишком велики, то на наружной мембране митохондрий экспонируется фосфорилированный Dcp1, что служит сигналом к митофагии. Кроме того, митохондрии могут перемещаться внутри клетки, “выбирая” наиболее благоприятную микросреду. Когда стресс настолько серьезен, что его невозможно преодолеть на молекулярном и субклеточном уровнях КМК, запускается митохондриальный апоптотический каскад, т.е. регуляция переходит на третий, клеточный уровень.

На ранних стадиях стресса ЭПР количество МАМ увеличивается, что активирует транспорт кальция между ЭПР и митохондрией и, соответственно, приводит к повышению уровня АТФ в клетке для запуска адаптационных процессов [56]. Регулируя численность МАМ (и кальциевых каналов в этих структурах), клетка может контролировать распространение стрессовых сигналов из ЭПР в митохондрии. Как отмечено выше, под влиянием стресса ЭПР в МАМ повышается уровень IRE1, что способствует ингибированию IP3R, стабилизации уровня кальция в митохондриях и выживанию клетки [57]. При этом шапероны кальнексин и кальретикулин обладают высоким сродством к кальцию и выполняют буферную функцию в МАМ, предотвращая кальциевую перегрузку митохондрий. Умеренно повышенный уровень кальция усиливает активность электронно-транспортной цепи и увеличивает продукцию АТФ, что благоприятно сказывается на метаболизме митохондрий. Благодаря этому повышается активность энергозависимых шаперонов и протеаз, отвечающих за правильный фолдинг и элиминацию белков с нарушенной простран-

ственной структурой. Таким образом, повышение количества МАМ при стрессе ЭПР через кальциевую сигнализацию, усиление синтеза АТФ и регуляцию гомеостаза белков вносит свой вклад в систему КМК.

Высокое содержание АФК и перегрузка митохондрий кальцием способствуют фосфорилированию Drp1 и его накоплению на наружной митохондриальной мембране, что приводит в конечном итоге к активации деления митохондрий. Показано, что инициация деления митохондрий происходит даже без активации Drp1, необходимо лишь повышение уровня кальция в матриксе [58–60]. Поврежденные элементы митохондрий, остающиеся в цитоплазме после деления органелл, элиминируются с помощью митофагии. Происходит это благодаря белку PINK1 (PTEN-INDUCED Kinase 1), который перемещается на наружную митохондриальную мембрану и рекрутирует фактор Parkin, инициирующий митофагию. После этого PINK1 может вернуться в МАМ, где он способствует связыванию ЭПР и митохондрий и формированию аутофагосомы [61, 62]. Таким образом, кальциевая сигнализация, опосредуемая МАМ, играет важную роль в регуляции слияния и деления митохондрий, а также в митофагии.

Клеточный уровень КМК также связан с активностью МАМ [63–66]. Сильный или длительный стресс ЭПР приводит к массивному выходу кальция из ЭПР в цитозоль, где он вызывает повышенный приток кальция в митохондрии через IP3R-VDAC1-каналы, что приводит к деполяризации митохондрий, олигомеризации Вах и Вак на ее наружной мембране, формированию транзитной поры, высвобождению проапоптотических факторов и активации митохондриального пути апоптоза. Антиапоптотические белки семейства Bcl2 могут располагаться на МАМ, они способствуют выживанию клеток за счет взаимодействия с IP3R и ингибирования его активности. При летальном стрессе критически повышается уровень фактора СНОР (С/ЕВР Homologous Protein), ингибирующего Bcl2, что активирует сигнальный путь апоптоза, опосредованный ЭПР. Более того, в ЭПР усиливается экспрессия кальциевой АТФазы, способствующей распространению кальциевого сигнала по пути PERK/EIF2alpha/ATF4. Таким образом, МАМ активно участвуют в поддержании динамического баланса про- и антиапоптотических факторов, определяя судьбу клетки при стрессе.

МАМ И КАНЦЕРОГЕНЕЗ

В настоящее время появляется все больше оснований считать, что МАМ регулируют ключевые процессы онкогенеза и ответа опухолевых клеток на лекарственные средства, моделируя активность онкогенов и опухолевых супрессоров, а

также энергетические потребности опухолевых клеток. МАМ служат платформой для нескольких онкогенов и генов-супрессоров [67], наиболее важными среди которых считаются:

- фосфатаза PTEN (Phosphatase and Tensin homolog) – один из наиболее известных онкосупрессоров – обладает двойной специфичностью (к липидам и белкам). Мутации в этом белке часто встречаются при онкопатологиях. В МАМ PTEN регулирует транспорт кальция из ЭПР через IP3R по механизму ковалентной модификации (отщепления фосфатной группы);

- белок промиелоцитарного лейкоза (Promyelocytic Leukemia Protein, PML) – онкосупрессор, образующий суперкомплекс с IP3R, Akt и протеинфосфатазой PP2A. Этот комплекс регулирует импорт кальция в митохондрию и апоптоз. PML необходим также для регуляции и аутофагии через сигнальный путь AMPK/mTOR/Ulk1;

- P53 – фактор транскрипции, известный онкосупрессор. P53 взаимодействует с насосом SERCA и активирует выброс кальция в цитозоль, способствуя тем самым развитию апоптоза;

- онкоген Bcl-2 снижает экспорт кальция из ЭПР и препятствует апоптозу. Этот онкоген ингибирует олигомеризацию Вах/Вак на наружной мембране митохондрий;

- Sig1R – регулирует экспрессию Bcl-2 по пути ROS/NF-κB;

- Akt – серин-треонин-специфичная киназа, фосфорилирующая IP3R на ЭПР. Активность Akt приводит к снижению экспорта кальция и предотвращает апоптоз;

- H-Ras – онкоген, расположенный не только на МАМ, но и на мембранах, ассоциированных с плазмалеммой. В опухолевых клетках H-Ras препятствует импорту кальция в митохондрии;

- FATE (Fetal and Adult Testis Expressed protein) – белок, сверхэкспрессия которого выявлена в клетках различных опухолей. FATE регулирует расстояние между ЭПР и митохондрией, импорт кальция в митохондрии и апоптоз.

Кроме того, экспрессия ассоциированного с везикулами белка В (VAPB), контактирующего со вспомогательным белком РТРIP51 и участвующего в формировании МАМ, значительно повышена в опухолях молочной железы, обеспечивая, по-видимому, более стабильную ассоциацию митохондрий и ЭПР в опухолевых клетках [68] (табл. 1).

Могут ли другие митохондриальные регуляторные белки выполнять такие же функции, как p53, PTEN, Akt и PML? Ответ на этот вопрос пытаются получить в настоящее время. Учитывая механизмы, используемые этими белками для воздействия на метаболизм митохондрий и регуляцию апоптоза, они должны влиять на продук-

Таблица 1. Участие белков МАМ в канцерогенезе

Белок МАМ	Функция в канцерогенезе	Ссылка
PTEN	Регуляция транспорта кальция из ЭПР через IP3R по механизму ковалентной модификации (отщепления фосфатной группы)	[67]
PML	Регуляция импорта кальция в митохондрию; апоптоз; аутофагию через сигнальный путь AMPK/mTOR/Ulk1	
p53	Взаимодействие с SERCA и активация выброса кальция в цитозоль, что способствует апоптозу	
Bcl-2	Снижение экспорта кальция из ЭПР и противодействие апоптозу. Подавление олигомеризации Bax/Bak на наружной митохондриальной мембране	
Sig1R	Регуляция экспрессии Bcl-2 по пути ROS/NF-kB	
Akt	Фосфорилирование IP3R на ЭПР, что приводит к снижению экспорта кальция и предотвращению апоптоза	
H-Ras	Препятствует импорту кальция в митохондрии в опухолевых клетках	
FATE	Регуляция расстояния между ЭПР и митохондрией, импорт кальция в митохондрию и апоптоз	
VARB и RTP151	Обеспечение более стабильной ассоциации митохондрий и ЭПР в опухолевых клетках	[68]

цию АФК и АТР в митохондриях, вероятно, модулируя содержание Ca^{2+} в этих органеллах. Одним из белков, играющих роль опухолевого супрессора, может быть митофузин-2, роль которого в формировании МАМ уже описана нами. Показано, что опухолевые клетки с высоким уровнем митофузина-2 более восприимчивы к апоптозу [69]. Кроме того, значительное снижение уровня митофузина-2 в клетках гепатоцеллюлярной карциномы коррелировало с более низкой общей выживаемостью. Сходные результаты получены на клетках рака молочной железы, эктопическая экспрессия митофузина-2 в которых приводит к проапоптотической и антипролиферативной передаче сигналов [69]. Таким образом, эти данные могут использоваться при разработке подходов к таргетной терапии опухолей.

МАМ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ВТОРОГО ТИПА

Сахарный диабет второго типа обладает двумя патофизиологическими особенностями: системной резистентностью к инсулину и недостаточностью β -клеток поджелудочной железы. Первичной причиной дисфункции островков Лангерганса и развития сахарного диабета типа 2 считается избыток липидов и длительное отложение жира в тканях (так называемая липотоксичность) [70]. Как известно, одна из основных функций МАМ — участие в распределении кальция, играющее решающую роль в синтезе и секреции инсулина β -клетками. Более того, МАМ участвуют в передаче сигналов инсулина благодаря расположен-

ным на поверхности белкам Akt, mTORC2 и PTEN [71]. На клеточных и животных моделях показано, что целостность МАМ в клетках печени нарушается при индукции инсулинорезистентности пальмитатом [72]. Аномальное увеличение числа МАМ (сопутствующее перегрузке митохондрий кальцием и окислительному стрессу) выявлено в печени мышей, находящихся на высокожировой диете. Подтверждено и обратное: нарушение структуры МАМ путем генетического или фармакологического ингибирования МАМ-резидентного белка циклофилина D приводит к резистентности животных к инсулину и к нарушению передачи сигналов инсулина в гепатоцитах человека. Кроме того, в β -клетках больных сахарным диабетом типа 2 снижено взаимодействие митохондрий и ЭПР [73]. Недавно на скелетных мышцах мышей, моделирующих ожирение и диабет второго типа, показано, что дисфункции митохондрий и резистентности к инсулину предшествует заметное нарушение взаимодействия ЭПР и митохондрий [74].

При этом передача сигналов и активность инсулина восстанавливались при регенерации структур МАМ [75, 76]. Так, повышение экспрессии митофузина-2, важного компонента МАМ, частично восстанавливало область контакта митохондрий и ЭПР и увеличивало чувствительность гепатоцитов, обработанных пальмитатом, к инсулину [77].

Известно, что повышенная чувствительность β -клеток к окислительному стрессу и дисфункции МАМ обусловлена некоторыми особенностями этих клеток. Во-первых, β -клетки метабо-

лически очень активны, но слабее защищены от оксидантов, чем другие клетки и ткани, за счет сравнительно низкой активности свободнорадикальных детоксифицирующих и редокс-регулирующих ферментов. Во-вторых, основным источником углерода в β -клетках служит глюкоза, причем до 80% ее окисляется, что выше, чем в клетках других типов. Кроме того, уровни лактатдегидрогеназы в β -клетках достаточно низкие, поэтому пируват в основном метаболизируется в цикле Кребса с образованием АТФ в митохондриях [78]. Увеличенное образование АФК митохондриями вызывает и/или усугубляет стресс ЭПР в β -клетках. В свою очередь, стресс ЭПР увеличивает выработку АФК и усиливает метаболизм глюкозы, что приводит к повышению продукции АФК митохондриями. Следовательно, АФК, образующиеся в митохондриях, вызывают стресс ЭПР, который, в свою очередь, способствует образованию АФК, что приводит к порочному кругу и развитию длительного окислительного стресса. Кроме того, АФК повреждают липиды, белки и ДНК, запускают изменения транскрипции, которые способствуют развитию резистентности к инсулину. Таким образом, длительно сохраняющееся состояние окислительного стресса, накопление неструктурированных белков и дисфункция МАМ прогрессивно ухудшают функцию β -клеток с последующей активацией в них апоптотических путей и гибелью клеток [78].

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ КОМПЛЕКСА МАМ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Одна из причин повышенного внимания к комплексу МАМ — быстрый рост числа доказательств его серьезных нарушений при нейродегенеративных заболеваниях: боковом амиотрофическом склерозе, рассеянном склерозе, нейрональном цероидном липофусцинозе, а также при болезнях Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона и других [79–81].

С митохондриями и комплексом МАМ связаны многочисленные нарушения, такие как высокий уровень окислительного стресса и гиперпродукция АФК, стресс ЭПР, нарушение гомеостаза кальция, процессы аутофагии и белкового гомеостаза, эксайтотоксичность, воспаление нервной ткани, дефекты аксонального транспорта и др. Эти нарушения часто ассоциированы с пожилым возрастом, они встречаются при многих формах нейродегенеративных заболеваний [82, 83].

В контексте обсуждаемых проблем особое внимание привлекает тот факт, что белки паркин и гентингтин, повреждение которых лежит в основе наследственных форм болезней Паркинсона и Гентингтона, связаны с функциями митохондрий и ЭПР. Так, гентингтин локализуется в ЭПР, влия-

ет на морфологию этой органеллы, а его повышенная экспрессия связана с развитием стресса ЭПР [84–86]. Этот механизм включает нарушения регуляции белка Sig1R, который в норме препятствует образованию аномальных белковых скоплений, характерных и для других нейродегенеративных заболеваний (болезней Альцгеймера и Паркинсона, бокового амиотрофического склероза) [87, 88]. Недостаток Sig1R в двигательных нейронах вызывает стресс ЭПР и, следовательно, влияет на динамику и функционирование митохондрий. Воздействуя на IP3R, шаперон Sig1R, локализованный в МАМ, участвует также в экспорте липидов и передаче кальциевого сигнала. Мутации в гене *SIGMAR1*, кодирующем Sig1R, приводят к развитию бокового амиотрофического склероза у детей, сопровождающемся (как и в моделях с нефункциональным Sig1R) нарушениями ультраструктуры МАМ и локализации МАМ-резидентного IP3R, а также снижением числа контактов ЭПР и митохондрий. Показано также снижение уровня Sig1R в спинном мозге пациентов с боковым амиотрофическим склерозом. У мышей с нокаутом Sig1R наблюдаются двигательные нарушения, мышечная слабость, дегенерация аксонов и гибель двигательных нейронов [89, 90].

Патогенез болезни Паркинсона включает нарушение функций как митохондрий [91–93], так и ЭПР [94]. Более того, альфа-синуклеин, патологические накопления которого считаются главным маркером этого заболевания, связан с комплексом МАМ и участвует в регуляции тока кальция и обмена холестерина. Следует отметить, что в очищенных МАМ содержание свободного холестерина в 7 раз выше, чем в микросомах. Истощение холестерина в МАМ значительно увеличивает число контактов митохондрий с ЭПР, а также влияет на энергетику и структуру митохондрий. Более того, в дегенерирующих нейронах уровни сфингомиелина, церамидов и сложных эфиров холестерина значительно повышены, что указывает на вовлеченность МАМ в регуляцию этого метаболического пути [95]. Мутации альфа-синуклеина приводят или к нарушению его связей с белками МАМ (мутация A30P) или к уменьшению его количества (A53T); все это в совокупности приводит к снижению эффективности взаимодействия митохондрий и ЭПР [96–98]. Белки паркин (продукт гена *PARK2*) и PINK1 (продукт гена *PARK6*) также влияют на состояние комплексов МАМ. При этом экспрессия паркина повышается при стрессе ЭПР (за счет связывания ATF4 с промотором *PARK2*), что, в свою очередь, способствует поддержанию функций митохондрий и сохранности сайтов МАМ. Нарушение функций паркина приводит к дефектам митохондрий и, как доказано, к гибели нейронов при болезни Паркинсона [99–102]. В регуляции комплексов МАМ участвует еще один продукт семей-

ства *PARK* – белок DJ-1, кодируемый геном *PARK7*. Мутации в этом гене приводят к дисфункции митохондрий и клинически проявляются в виде редкой формы рано дебютирующей болезни Паркинсона [103–105]. В частности, DJ-1 вовлечен в процесс передачи кальция от ЭПР митохондриям, поэтому снижение уровня этого белка приводит к нарушению одной из ключевых функций МАМ.

Одна из наиболее частых причин наследственных форм БАС – мутация в гене *SOD1*, кодирующей Cu/Zn-супероксиддисмутазу [106]. Этот фермент, хотя и не относится к МАМ-белкам, играет важную роль в функционировании этого комплекса. В астроцитах мышей с мутацией гена *SOD1* наблюдается аномальное высвобождение кальция из ЭПР. Интересно, что в спинном мозге продукт мутантного гена *SOD1* связывается с наружной мембраной митохондрий и препятствует ассоциации митохондрий с ЭПР. Кроме того, митохондриальная E3-убиквитинлигаза MARCH5 (также известная как MITOL), локализованная на МАМ, убиквитинирует SOD1 и регулирует таким образом образование фагосом [107]. Другой белок, повреждения которого могут быть связаны с развитием бокового амиотрофического склероза, – VAPB. Мутация или снижение экспрессии гена этого белка приводят к формированию клинической картины спинальной мышечной атрофии и бокового амиотрофического склероза [108]. В экспериментальных работах на мышцах с боковым амиотрофическим склерозом установлено, что сверхэкспрессия VAPB в нейронах замедляет прогрессирование заболевания и увеличивает выживаемость [109, 110].

Серьезные доказательства нарушений в комплексе МАМ обнаружены и при рассеянном склерозе [111]. Эти нарушения особенно выражены в очагах острого повреждения белого вещества и характеризуются количественным нарастанием зон МАМ в нервных клетках, увеличением в этих зонах концентрации белков, входящих в состав МАМ, а также нарушениями распределения кальция и митохондриальной динамики. Связь нарушений МАМ с активностью патогенетических процессов при рассеянном склерозе настолько высока, что некоторые связанные с комплексом МАМ молекулы, такие как RAB32, предложено считать биомаркерами.

Еще одно нейродегенеративное заболевание, патогенез которого связан с МАМ, – болезнь Альцгеймера. На экспериментальных моделях показано, что на самых ранних стадиях болезни Альцгеймера в коре головного мозга возникает целый комплекс изменений в белках МАМ; эти изменения коррелируют с динамикой накопления бета-амилоида и клиническими проявлениями заболевания [112]. Как известно, наследственный вариант

болезни Альцгеймера может быть связан с повышением уровня кальция в митохондриях, ключевой причиной которой считается сверхэкспрессия пресенилина PS2, способствующего транспорту кальция из саркоплазматического ретикулума в эти органеллы [113]. Стоит отметить, что пресенилины PS1 и PS2 – достаточно универсальные клеточные белки, вовлеченные в систему МАМ, входят также в состав комплекса гамма-секретазы, обеспечивающей синтез бета-амилоидных белков [114]. Однако только пресенилин PS2 способствует физическому и функциональному взаимодействию митохондрий и ЭПР. Согласно недавним исследованиям, PS2 увеличивает число сайтов контакта между ЭПР и митохондрией, которые затем закрепляются митофузином [115, 116]. Вовлеченность МАМ в патогенез болезни Альцгеймера подтверждена при сравнении клеточных культур с мутациями пресенилина со здоровыми клетками и с фибробластами индивидов с болезнью Альцгеймера. В мутантных клетках, как и в клетках с болезнью Альцгеймера, наблюдалась повышенная активность МАМ [117]. Это повышение подтверждено двумя показателями:

1. Повышенная экспрессия гена *ACAT1* (ацил-КоА-холестерол-ацилтрансфераза, превращающая холестерин в эфиры холестерина). Чем выше уровень экспрессии гена *ACAT1*, тем больше образуется липидных гранул. Кроме того, повышенная активность *ACAT1* связана с синтезом бета-амилоидных белков.

2. Синтез фосфолипидов осуществляется клеткой двумя способами: *de novo* с помощью пути Кеннеди и по альтернативному пути с участием МАМ. В МАМ происходит синтез фосфатидилсерина, который затем поступает в митохондрию, где конвертируется в коламин с помощью фосфатидилсериндекарбоксилазы. Фосфатидилсериндекарбоксилаза митохондрий считается показателем интеграции между ЭПР и митохондрией [118].

Таким образом, повышение уровня холестерина и усиление метаболизма фосфолипидов в мутантных клетках по сравнению с контрольными культурами указывает на повышение уровня взаимодействия ЭПР и митохондрий и увеличения число контактов между этими органеллами. Исходя из этих данных логично предположить, что уменьшение взаимодействия между двумя органеллами может снижать интенсивность патологических процессов, лежащих в основе болезни Альцгеймера. И действительно, небольшое снижение содержания митофузина-2 приводит к снижению концентрации фосфолипидов и холестерина [119].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном обзоре рассмотрены полученные за последние годы данные о работе МАМ.

1. МАМ представляют собой образования, которые структурно и функционально объединяют две важные клеточные органеллы — ЭПР и митохондрии. ЭПР-митохондриальное взаимодействие обеспечивается за счет белковых комплексов ERMES и EMC.

2. МАМ участвуют в различных клеточных процессах, включая поддержание гомеостаза фосфолипидов, кальция, митохондриальных белков, воспаление, аутофагию, деление и слияние митохондрий, а также в процессах адаптации клеток к стрессующим воздействиям и др.

3. МАМ играют важную роль в контроле качества митохондрий в условиях стресса. МАМ способствуют гомеостазу белка в митохондриях и регулируют динамику митохондрий, содействуя выживанию клеток в условиях небольшого клеточного стресса. При сильном стрессе ЭПР МАМ опосредуют митохондриальный путь апоптоза.

4. МАМ служат платформами для онкогенов и онкосупрессоров, они могут быть маркерами различных видов опухолей.

5. Стресс ЭПР и дисфункция митохондрий, связанные с нарушением работы МАМ, могут участвовать в патогенезе сахарного диабета типа 2 и многих нейродегенеративных заболеваний.

6. Дальнейшее изучение механизмов контроля качества митохондрий, регулирующих МАМ в условиях стресса ЭПР, поможет выявить новые фармакологические мишени и разработать принципиально новые стратегии химиотерапии опухолей и лечения заболеваний, в том числе социально значимых (болезнь Альцгеймера или сахарный диабет типа 2).

Написание настоящего обзора не потребовало специального финансирования.

Статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Skulachev V.P. (2006) Bioenergetic aspects of apoptosis, necrosis and mitoptosis. *Apoptosis*. **11**(4), 473–485.
- Сухоруков В.С. (2011) *Очерки митохондриальной патологии*. Москва: ИД “Медпрактика-М”, 288.
- Wallace D. (2010) Mitochondrial DNA mutations in disease and aging. *Environ. Mol. Mutagen.* **51**(5), 440–450.
- Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. (2012) Митохондриальная медицина: проблемы и задачи. *Рос. Вестн. Перинатологии, Педиатрии*. **4**(2), 112–115.
- Скулачев М.В., Скулачев В.П. (2014) Сведения о запрограммированности старения — медленного феноптоза. *Биохимия*. **10**, 1205–1224.
- Hallberg B., Larsson N. (2014) Making proteins in the powerhouse. *Cell Metab.* **20**, 226–240.
- Herst P., Rowe M., Carson G., Berridge M.V. (2017) Functional mitochondria in health and disease. *Front. Endocrinol.* (Lausanne). **8**, 296.
- Pinton P. (2018) Mitochondria-associated membranes (MAMs) and pathologies. *Cell. Death Dis.* **9**, 413.
- Hollien J. (2013) Evolution of the unfolded protein response. *Biochim. Biophys. Acta.* **1833**, 2458–2463.
- Bittremieux M., Parys J.B., Pinton P., Bultynck G. (2016) ER functions of oncogenes and tumor suppressors: modulators of intracellular Ca²⁺ signaling. *Biochim. Biophys. Acta.* **1863**, 1364–1378.
- Lai E., Teodoro T., Volchuk A. (2007) Endoplasmic reticulum stress: signaling the unfolded protein response. *Physiology*. **22**, 193–201.
- Stankov K., Stanimirov B., Mikov M. (2014) Cellular responses to endoplasmic reticulum stress. *Biol. Serb.* **35**, 15–23.
- Giorgi C., Missiroli S., Patergnani S., Duszynski J., Wieckowski M.R., Pinton P. (2015) Mitochondria-associated membranes: composition, molecular mechanisms, and physiopathological implications. *Antioxid. Redox Signal.* **22**, 995–1019.
- Bononi A. (2012) Mitochondria-associated membranes (MAMs) as hotspot Ca²⁺ signaling units. *Adv. Exp. Med. Biol.* **740**, 411–437.
- Schreiner B., Ankarcrona M. (2017) Isolation of mitochondria-associated membranes (MAM) from mouse brain tissue. *Methods Mol. Biol.* **1567**, 53–68.
- Giacomello M., Pellegrini L. (2016) The coming of age of the mitochondria-ER contact: a matter of thickness. *Cell. Death Differ.* **23**, 1417–1427.
- Lahiri S. (2014) A conserved endoplasmic reticulum membrane protein complex (EMC) facilitates phospholipid transfer from the ER to mitochondria. *PLoS Biol.* **12**, e1001969.
- Kornmann B. (2009) An ER–mitochondria tethering complex revealed by a synthetic biology screen. *Science*. **325**, 477–481.
- Kerkhofs M., Bittremieux M., Morciano G. (2018) Emerging molecular mechanisms in chemotherapy: Ca²⁺ signaling at the mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes. *Cell. Death Dis.* **9**, 334.
- Shengnan W., Ming-Hui Z. (2019) Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes in the heart. *Arch. Biochem. Biophys.* **662**, 201–212.
- De Brito O.M., Scorrano L. (2008) Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria. *Nature*. **456**, 605–610.
- Szabadkai G., Bianchi K. (2006) Chaperone-mediated coupling of endoplasmic reticulum and mitochondrial Ca²⁺ channels. *J. Cell Biol.* **175**, 901–911.
- Iwasawa R., Mahul-Mellier A.L. (2011) Fis1 and Bap31 bridge the mitochondria-ER interface to establish a platform for apoptosis induction. *EMBO J.* **30**, 556–568.
- Stoica R., De Vos K.J., Paillusson S., Mueller S., Sanchez R.M., Lau K.F., Vizcay-Barrena G., Lin W.L., Xu Y., Lewis J., Dickson D.W., Petrucelli L.,

- Mitchell J.C., Shaw C.E., Miller C. (2014) ER-mitochondria associations are regulated by the VAPB-PT-PIP51 interaction and are disrupted by ALS/FTD-associated TDP-43. *Nat. Commun.* **5**, 3996.
25. Hirabayashi Y., Kwon S.K., Paek H., Pernice W.M., Paul M.A., Lee J., Efrani P., Raczkowski A., Petrey D.S., Pon L.A., Polleux F. (2017) PZD8 ER-mitochondria tethering by PDZD8 regulates Ca^{2+} dynamics in mammalian neurons. *Science*. **358**, 623–630.
 26. Wang P.T., Garcin P.O., Wang P.T., Garcin P.O., Fu M., Masoudi M., St-Pierre P., Pante N., Nabi I.R. (2015) Distinct mechanisms controlling rough and smooth endoplasmic reticulum contacts with mitochondria. *J. Cell Sci.* **128**, 2759–2765.
 27. Csordás G., Renken C., Varnai P., Walter L., Weaver D., Buttke K.F., Balla T., Manella C.A., Hajnoczky G. (2006) Structural and functional features and significance of the physical linkage between ER and mitochondria. *J. Cell Biol.* **174**, 915–921.
 28. Zhang A., Williamson C.D., Wong D.S., Bullough M.D., Brown K.J., Hathout Y., Colberg-Poley A.M. (2011) Quantitative proteomic analyses of human cytomegalovirus-induced restructuring of endoplasmic reticulum-mitochondrial contacts at late times of infection. *Mol. Cell Proteomics*. **10**, M111.009936.
 29. Poston C.N., Krishnan S.C., Bazemore-Walker C.R. (2013) In-depth proteomic analysis of mammalian mitochondria-associated membranes (MAM). *J. Proteomics*. **79**, 219–230.
 30. Rizzuto R., Pinton P., Carrington W., Fay F., Fogarty K., Lifshitz L., Tuft R., Pozzan T. (1998) Close contacts with the endoplasmic reticulum as determinants of mitochondrial Ca^{2+} responses. *Science*. **280**, 1763–1766.
 31. Sood A., Jeyaraju D., Prudent J., Caron A., Lemieux P., McBride H., Laplante M., Toth K., Pellegrini L. (2014) A mitofusin-2-dependent inactivating cleavage of Opa1 links changes in mitochondria cristae and ER contacts in the postprandial liver. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **111**, 16017–16022.
 32. Bootman M.D. (2012) Calcium signaling. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **4**, a011171.
 33. Clapham D.E. (2007) Calcium signaling. *Cell*. **131**, 1047–1058.
 34. Tadini-Buoninsegni F., Smeazzetto S. (2018) Drug interactions with the Ca^{2+} -ATPase from sarco(endoplasmic reticulum (SERCA). *Front. Mol. Biosci.* **20**, 123–136.
 35. Chemaly E.R., Troncone L., Lebeche D., Smeazzetto S., Gualdani R., Moncelli M. (2018) SERCA control of cell death and survival. *Cell Calcium*. **69**, 46–61.
 36. Stefani D., Rizzuto R., Pozzan T. (2016) Enjoy the trip: calcium in mitochondria back and forth. *Annu. Rev. Biochem.* **85**, 161–192.
 37. Bononi A., Missiroli S., Poletti F., Suski J., Agnoletto C., Bonora M., Marchi E., Giorgi C., Marchi S., Patergnani S., Wieckowski M., Pinton P. (2012) Mitochondria-associated membranes (MAMs) as hotspot Ca^{2+} signaling units. *Adv. Exp. Med. Biol.* **740**, 411–437.
 38. Veeresh P., Kaur H., Sarmah D., Mounica L., Verma G., Kotian V., Kesharwani R., Kalra K., Borah A., Wang X., Dave K., Rodriguez AM, Yagaval D., Bhattacharya P. (2019) Endoplasmic reticulum-mitochondria cross-talk: from junction to function across neurological disorders. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1457**, 41–60.
 39. Parys J.B., De Smedt H. (2012) Inositol 1,4,5-trisphosphate and its receptors. *Adv. Exp. Med. Biol.* **740**, 255–279.
 40. Fekete A., Nakamura Y., Yang Y., Herlitz S., Mark M., DiGregorio D., Wang L. (2019) Underpinning heterogeneity in synaptic transmission by presynaptic ensembles of distinct morphological modules. *Nat. Commun.* **10**, 826.
 41. Mishra P., Chan D.C. (2016) Metabolic regulation of mitochondrial dynamics. *Cell Biol.* **212**, 379–387.
 42. Tagaya M., Arasaki K. (2017) Regulation of mitochondrial dynamics and autophagy by the mitochondria-associated membrane. *Adv. Exp. Med. Biol.* **997**, 33–47.
 43. Schrepfer E., Scorrano L. (2016) Mitofusins, from mitochondria to metabolism. *Mol. Cell*. **61**, 683–694.
 44. Zorzano A., Hernández-Alvarez M.I., Sebastian D., Munoz J.P. (2015) Mitofusin 2 as a driver that controls energy metabolism and insulin signaling. *Antioxid. Redox Signal.* **22**, 1020–1031.
 45. Dorn G.W., Song M., Walsh K. (2015) Functional implications of mitofusin 2-mediated mitochondrial-SR tethering. *J. Mol. Cell Cardiol.* **78**, 123–128.
 46. Anand R., Wai T., Baker M., Kladt N., Schauss A., Rugarli E., Langer T. (2014) The i-AAA protease YME1L and OMA1 cleave OPA1 to balance mitochondrial fusion and fission. *J. Cell Biol.* **204**, 919–929.
 47. Richter V., Palmer C.S., Osellame L., Singh A., Elgass K., Stroud D., Sesaki H., Kivansakul M., Ryan M. (2014) Structural and functional analysis of MiD51, a dynamin receptor required for mitochondrial fission. *J. Cell Biol.* **204**, 477–486.
 48. Jin X., Wang J. (2017) Dysregulation of INF2-mediated mitochondrial fission in SPOP-mutated prostate cancer. *PLoS Genet.* **13**, e1006748.
 49. Wikstrom J.D., Mahdavi K., Liesa M., Sereda S.B., Si Y., Las G., Twig G., Petrovic N., Zingaretti C., Graham A., Cinti S., Corkey B., Cannon B., Nedergaard J., Shirihai O. (2014) Hormone-induced mitochondrial fission is utilized by brown adipocytes as an amplification pathway for energy expenditure. *EMBO J.* **33**, 418–436.
 50. Sheng Z.H. (2017) The interplay of axonal energy homeostasis and mitochondrial trafficking and anchoring. *Trends Cell Biol.* **27**, 403–416.
 51. Hailey D.W., Rambold A.S. (2010) Mitochondria supply membranes for autophagosome biogenesis during starvation. *Cell*. **141**, 656–667.
 52. Hamasaki M., Furuta N., Matsuda A., Nezu A., Yamamoto A., Fujita N., Hiroko O., Noda T., Haraguchi T., Hiraoka Y., Amano A., Yoshimori T. (2013) Autophagosomes form at ER-mitochondria contact sites. *Nature*. **495**, 389–393.
 53. Arasaki K., Shimizu H., Mogari H., Nishida N., Hirota N., Furuno A., Kudo Y., Baba M., Baba N., Cheng J., Furuta N., Matsuda A., Nezu A., Yamamoto A., Fujita N., Oomori H., Noda T., Haraguchi T., Hiraoka Y., Amano A., Yoshimori T. (2013) A role for the ancient SNARE syntaxin 17 in regulating mitochondrial division. *Dev. Cell*. **32**, 304–317.
 54. Walter P., Ron D. (2011) The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science*. **334**, 1081–1086.

55. Lan B., He Y., Sun H., Zheng X., Gao Y., Li N. (2019) The roles of mitochondria-associated membranes in mitochondrial quality control under endoplasmic reticulum stress. *Life Sci.* **231**, 116587.
56. Glancy B., Balaban R.S. (2012) Role of mitochondrial Ca^{2+} in the regulation of cellular energetics. *Biochemistry*. **51**(14), 2959–2973. <https://doi.org/10.1021/bi2018909>
57. Son S.M., Byun J., Roh S.E., Kim S.J., Mook-Jung I. (2014) Reduced IRE1 α mediates apoptotic cell death by disrupting calcium homeostasis via the InsP3 receptor. *Cell. Death Dis.* **5**(4), 1188. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.129>
58. Rambold A.S., Kostecky B., Elia N., Lippincott-Schwartz J. (2011) Tubular network formation protects mitochondria from autophagosomal degradation during nutrient starvation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **108**, 10190–10195.
59. Zhang Y., Ren S., Liu Y., Gao K., Liu Z., Zhang Z. (2017) Inhibition of starvation-triggered endoplasmic reticulum stress, autophagy, and apoptosis in ARPE-19 cells by taurine through modulating the expression of calpain-1 and calpain-2. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, 23–24.
60. Cui J., Li Z., Zhuang S., Qi S., Li L., Zhou J., Zhang W., Zhao Y. (2018) Melatonin alleviates inflammation-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells via suppression of Ca^{2+} -XO-ROS-Drp1-mitochondrial fission axis by activation of AMPK/SERCA2a pathway. *Cell Stress Chaperones*. **23**, 281–293.
61. Gelmetti V., De Rosa P., Torosantucci L., Marini E.S., Romagnoli A., Di Rienzo M., Arena G., Vignone D., Fimia G.M., Valente E.M. (2017) PINK1 and BECN1 relocalize at mitochondria-associated membranes during mitophagy and promote ER-mitochondria tethering and autophagosome formation. *Autophagy*. **13**(4), 654–669.
62. Deniaud A., Sharaf el dein O., Maillier E., Poncet D., Kroemer G., Lemaire C., Brenner C. (2008) Endoplasmic reticulum stress induces calcium-dependent permeability transition, mitochondrial outer membrane permeabilization and apoptosis. *Oncogene*. **27**, 285–299.
63. Vervliet T., Clerix E., Seitaj B., Ivanova H., Monaco G., Bultynck G. (2017) Modulation of Ca^{2+} signaling by anti-apoptotic B-cell lymphoma 2 proteins at the endoplasmic reticulum-mitochondrial interface. *Front. Oncol.* **7**, 75–76.
64. Oakes S.A., Scorrano L., Opferman J.T., Bassik M.C., Nishino M., Pozzan T., Korsmeyer S.J. (2005) Proapoptotic BAX and BAK regulate the type 1 inositol trisphosphate receptor and calcium leak from the endoplasmic reticulum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **102**, 105–110.
65. Monaco G., Decrock E., Arbel N., van Vliet A.R., La Rovere R.M., De Smedt H., Parys J.B., Agostinis P., Leybaert L., Shoshan-Barmatz V., Bultynck G. (2015) The BH4 domain of anti-apoptotic Bcl-XL, but not that of the related Bcl-2, limits the voltage-dependent anion channel 1 (VDAC1)-mediated transfer of proapoptotic Ca^{2+} signals to mitochondria. *J. Biol. Chem.* **290**, 9150–9161.
66. Banerjee J., Ghosh S. (2004) Bax increases the pore size of rat brain mitochondrial voltage-dependent anion channel in the presence of tBid. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **323**, 310–314.
67. Sassano M.L., van Vliet A.R., Agostinis P. (2017) Mitochondria-associated membranes as networking platforms and regulators of cancer cell fate. *Front. Oncol.* **7**, 174.
68. Dietel E., Brobeil A., Delventhal L., Tag C., Gattenlohner S., Wimmer M. (2019) Crosstalks of the PT-PIP51 interactome revealed in Her2 amplified breast cancer cells by the novel small molecule LDC3/Dynarrestin. *PLoS One*. **14**(5), e0216642.
69. Herrera-Cruz M.S., Simmen T. (2017) Cancer: un-tethering mitochondria from the endoplasmic reticulum? *Front. Oncol.* **7**, 105.
70. Janikiewicz J., Hanzelka K., Kozinski K., Kolczynska K., Dobrzyn A. (2015) Islet beta-cell failure in type 2 diabetes – within the network of toxic lipids. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **460**, 491–496.
71. Szymański J., Janikiewicz J., Michalska B., Patalas-Krawczyk P., Perrone M., Ziółkowski W., Duszyński J., Pinton P., Dobrzyń A., Więckowski M. R. (2017) Interaction of mitochondria with the endoplasmic reticulum and plasma membrane in calcium homeostasis, lipid trafficking and mitochondrial structure. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, 1576.
72. Tubbs E., Rieusset J. (2016) Metabolic signaling functions of ER-mitochondria contact sites: role in metabolic diseases. *Soc. Endocrinol.* **58**, 87–R106.
73. Thivolet C., Vial G., Cassel R., Rieusset J., Madec A.M. (2017) Reduction of endoplasmic reticulum-mitochondria interactions in beta cells from patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. **12**, e0182027.
74. Tubbs E., Chanon S., Robert M., Benridi N., Bidaux G., Chauvin M.A., Ji-Cao J., Durand C., Gayrit-Ramette D., Vidal H., Lefai E., Rieusset J. (2018) Disruption of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane (MAM) integrity contributes to muscle insulin resistance in mice and humans. *Diabetes*. **67**, 636–650.
75. Tubbs E., Theurey P., Vial G., Bendridi N., Bravard A., Chauvin M.A., Ji-Cao J., Zoulim F., Bartosch B., Ovize M., Vidal H., Rieusset J. (2014) Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane (MAM) integrity is required for insulin signaling and is implicated in hepatic insulin resistance. *Diabetes*. **63**, 3279–3294.
76. Sasi U.S.S., Ganapathy S., Palayyan S.R., Gopal R.K. (2020) Mitochondria associated membranes (MAMs): emerging drug targets for diabetes. *Curr. Med. Chem.* **27**, 3362–3385.
77. Shinjo S., Jiang S., Nameta M., Suzuki T., Kanai M., Nomura Y., Goda N. (2017) Disruption of the mitochondria-associated ER membrane (MAM) plays a central role in palmitic acid-induced insulin resistance. *Exp. Cell Res.* **359**, 86–93.
78. Burgos-Moron E., Abad-Jimenez Z., Maranon A.M., Iannantuoni F., Escribano-Lopez I., Lopez-Domech S., Salom C., Jover A., Mora V., Roldan I. (2019) Relationship between oxidative stress, ER stress, and inflammation in type 2 diabetes: the battle continues. *J. Clin. Med.* **8**, 1385.
79. Rodríguez-Arribas M., Yakhine-Diop S.M.S., Pedro J.M.B., Gomez-Suaga P., Gomez-Sanchez R., Martinez-Chacon G., Fuentes J.M., Gonzalez-Polo R.A., Niso-Santano M. (2017) Mitochondria-associated membranes (MAMs): overview and its role in Parkinson's disease. *Mol. Neurobiol.* **54**, 6287–6303.

80. Haile Y., Deng X., Ortiz-Sandova C., Tahbaz N., Janowicz A., Lu J.-Q., Kerr B.J., Gutowski N.J., Holley J.E., Eggleton P., Giuliani F., Simmen T. (2017) Rab32 connects ER stress to mitochondrial defects in multiple sclerosis. *J. Neuroinflammation*. **14**, 19.
81. Delfina L., Pera M., Gonnelli, Quintana-Cabrera R., Akman H.O., Guardia-Laquarta C., Velasco K.R., Area-Gomez E., Dal Bello F., Stefani D., Horvath R., Shy M., Schon M., Giacomello M. (2019) MFN2 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease alter mitochondria-associated ER membrane function but do not impair bioenergetics. *Hum. Mol. Genetics*. **28**, 1782–1800.
82. Paillusson S., Stoica R., Gomez-Suaga P., Lau D.H.W., Mueller S., Miller T., Miller C.C.J. (2016) There's something wrong with my MAM; the ER-mitochondria axis and neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci*. **39**, 146–157.
83. Manfredi G., Kawamata H. (2016) Mitochondria and endoplasmic reticulum crosstalk in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol. Dis.* **90**, 35–42.
84. Reijonen S., Putkonen N., Norremolle A., Lindholm D., Korhonen L. (2008) Inhibition of endoplasmic reticulum stress counteracts neuronal cell death and protein aggregation caused by N-terminal mutant Huntingtin proteins. *Exp. Cell Res.* **314**, 950–960.
85. Eysert F., Kinoshita P.F., Mary A., Vaillant-Beuchot L., Checler F., Chami M. (2020) Molecular dysfunctions of mitochondria-associated membranes (MAMs) in Alzheimer's disease. *Int. J. Mol. Sci.* **21**(24), 9521.
86. Hyrskyluoto A., Pulli I., Tornqvist K., Ho TH., Korhonen L., Lindholm D. (2013) Sigma-1 receptor agonist PRE084 is protective against mutant Huntingtin-induced cell degeneration: involvement of calpastatin and the NF-kappaB pathway. *Cell Death Dis.* **4**, e646.
87. Penke B., Fulop L., Szucs M., Frecska E. (2018) The role of sigma-1 receptor, an intracellular chaperone in neurodegenerative diseases. *Curr. Neuropharmacol.* **16**, 97.
88. Ryskamp DA., Korban S., Zhemkov V., Kraskovskaya N., Bezprozvanny I. (2019) Neuronal sigma-1 receptors: signaling functions and protective roles in neurodegenerative diseases. *Front. Neurosci.* **13**, 862.
89. Hayashi T., Su T.P. (2007) Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca²⁺ signaling and cell survival. *Cell*. **131**, 596–610.
90. Zarei S., Carr K., Reiley L., Diaz K., Guerra O., Altamirano P.F., Pagani W., Lodin D., Orozco G., China A. (2015) A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg. Neurol. Int.* **6**, 171.
91. Ryan B.J., Hoek S., Fon EA., Wade-Martins R. (2015) Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's: from familial to sporadic disease. *Trends Biochem. Sci.* **40**, 200–210.
92. Apicco D.J., Shlevkov E., Nezich C.L., Tran D.T., Guilmette E., Nicholatos J.W., Bantle C.M., Chen Y., Glajch K.E., Abraham N.A., Dang L.T., Kaynor G.C., Tsai E.A., Nguyen K.H., Groot J., Liu Y., Weihofen A., Hurt J.A., Runz H., Hirst W.D. (2021) The Parkinson's disease-associated gene ITPKB protects against α -synuclein aggregation by regulating ER-to-mitochondria calcium release. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **118**(1), e2006476118.
93. Сухоруков В.С., Воронкова А.С., Литвинова Н.А., Баранич Т.И., Иллариошкин С.Н. (2020) Роль индивидуальных особенностей митохондриальной ДНК в патогенезе болезни Паркинсона. *Генетика*. **4**, 392–400.
94. Ozcan L., Tabas I. (2012) Role of endoplasmic reticulum stress in metabolic disease and other disorders. *Annu. Rev. Med.* **63**, 317–328.
95. Gómez-Suaga P., Pedro J.M., González-Polo R.A., Fuentes J., Niso-Santano M. (2018) ER-mitochondria signaling in Parkinson's disease. *Cell Death Dis.* **9**, 337.
96. Guardia-Laguarta C., Area-Gomez E., Rub C., Liu Y., Magrane J., Becker D., Voos W., Schon E.A., Przedborski S. (2014) Alpha-synuclein is localized to mitochondria-associated ER membranes. *J. Neuroscience*. **34**, 249–259.
97. Cali T., Ottolini D., Negro A., Brini M. (2012) Alpha-synuclein controls mitochondrial calcium homeostasis by enhancing endoplasmic reticulum-mitochondria interactions. *J. Biol. Chem.* **287**, 17914–17929.
98. Sun X., Liu J., Crary J.F., Malagelada C., Sulzer D., Greene L.A., Levy O.A. (2013) ATF4 protects against neuronal death in cellular Parkinson's disease models by maintaining levels of parkin. *J. Neurosci.* **33**, 2398–2407.
99. Bouman L., Schlierf A., Lutz A.K., Shan J., Deinlein A., Kast J., Galehdar Z., Palmisano V., Patenge N., Berg D., Gasser T., Augustin R., Trumbach D., Irrcher I., Park D.S., Wurst W., Kilberg MS., Tatzelt J., Winklhofer K.F. (2011) Parkin is transcriptionally regulated by ATF4: evidence for an interconnection between mitochondrial stress and ER stress. *Cell Death Differ.* **18**, 769–782.
100. Cali T., Ottolini D., Negro A., Brini M. (2013) Enhanced parkin levels favor ER-mitochondria crosstalk and guarantee Ca²⁺ transfer to sustain cell bioenergetics. *Biochim. Biophys. Acta.* **4**, 495–508.
101. Wu S., Lei L., Song Y., Liu M., Lu S., Lou S., Shi Y., Wang Z., He D. (2018) Mutation of hop-1 and pink-1 attenuates vulnerability of neurotoxicity in *C. elegans*: the role of mitochondria-associated membrane proteins in Parkinsonism. *Exp. Neurology*. **309**, 67–78.
102. Ottolini D., Cali T., Negro A., Brini M. (2013) The Parkinson disease-related protein DJ-1 counteracts mitochondrial impairment induced by the tumour suppressor protein p53 by enhancing endoplasmic reticulum-mitochondria tethering. *Hum. Mol. Genet.* **11**, 2152–2168.
103. Gómez-Suaga P., Bravo-San Pedro J.M., González-Polo R.A., Fuentes JM., Nino-Santano M. (2018) ER-mitochondria signaling in Parkinson's disease. *Cell Death Dis.* **9**, 337.
104. Sun D., Chen X., Gu G., Wang J., Zhang J. (2017) Potential roles of mitochondria-associated ER membranes (MAMs) in traumatic brain injury. *Cell. Mol. Neurobiol.* **37**(8), 1349–1357.
105. Marchi S., Bittremieux M., Missiroli S., Morganti C., Patergnani S., Sbrano L., Rimessi A., Kerkhofs M., Parys J.B., Bultynck G., Giorgi C., Pinton P. (2017) Endoplasmic reticulum-mitochondria communication through Ca²⁺ signaling: the importance of mitochondria-associated membranes (MAMs). *Adv. Exp. Med. Biol.* **997**, 49–67.

106. Watanabe S., Ilieva H., Tamada H., Nomura H., Komine O., Endo F., Jin S., Mancias P., Kiyama H., Yamana K. (2016) Mitochondria-associated membrane collapse is a common pathomechanism in SIGMAR1- and SOD1-linked ALS. *EMBO Mol. Med.* **8**, 1421–1437.
107. Yonashiro R., Sugiura A., Miyachi M., Fukuda T., Matsushita N., Inatome R., Ogata Y., Suzuki T., Dohmae N., Yanagi S. (2009) Mitochondrial ubiquitin ligase MITOL ubiquitinates mutant SOD1 and attenuates mutant SOD1-induced reactive oxygen species generation. *Mol. Biol. Cell.* **20**, 4524–4530.
108. Nishimura A.L., Mitne-Neto M., Silva H.C.A., Richieri-Costa A., Middleton S., Cascio D., Kok F., Oliveira J.R.M., Gillingwater T., Webb J., Skehel P., Zatz M. (2004) A mutation in the vesicle-trafficking protein VAPB causes late-onset spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Am. J. Hum. Genet.* **75**, 822–831.
109. Anagnostou G., Akbar M.T., Paul P., Angelinetta C., Steiner T.J., de Bellerocche J. (2014) Vesicle associated membrane protein B (VAPB) is decreased in ALS spinal cord. *Neurobiol. Aging.* **31**, 969–985.
110. Kim J.Y., Jang A., Reddy R., Yoon W.H., Jankowsky J.L. (2016) Neuronal overexpression of human VAPB slows motor impairment and neuromuscular denervation in a mouse model of ALS. *Hum. Mol. Genet.* **25**, 4661–4673.
111. Haile Y., Deng X., Ortiz-Sandova C., Tahbaz N., Janowicz A., Lu J.-Q., Kerr B.J., Gutowski N.J., Holley J.E., Eggleton P., Giuliani F., Simmen T. (2017) Rab32 connects ER stress to mitochondrial defects in multiple sclerosis. *J. Neuroinflamm.* **14**, 19.
112. Völgyi K., Badics K., Sialana F.J., Gulyassy P., Udvari E.B., Kis V., Drahos L., Lubec G., Kekesi K.A., Juhasz G. (2018) Early presymptomatic changes in the proteome of mitochondria-associated membrane in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* **55**, 7839–7857.
113. Contino S., Porporato P.E., Bird M., Marinangeli C., Opsomer R., Sonveaux P., Bontemps F., Dewachter I., Octave J.-N., Bertrand L., Stanga S., Kienlen-Campard P. (2017) Presenilin 2-dependent maintenance of mitochondrial oxidative capacity and morphology. *Front. Physiol.* **8**, 796.
114. Zampese E., Fasolato C., Kipanyula M.J., Bortolozzi M., Pozzan T., Pizzo P. (2011) Presenilin 2 modulates endoplasmic reticulum (ER)-mitochondria interactions and Ca²⁺ cross-talk. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **108**, 2777–2782.
115. Erpapazoglou Z., Mouton-Liger F., Corti O. (2017) From dysfunctional endoplasmic reticulum-mitochondria coupling to neurodegeneration. *Neurochem. Int.* **109**, 171–183.
116. De Brito O.M., Scorrano L. (2008) Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria. *Nature.* **456**, 605–610.
117. Area-Gomez E., Del Carmen Lara Castillo M., Tambini M.D., Guardia-Laguarta C., de Groof A.J., Madra M., Ikenouchi J., Umeda M., Bird T.D., Sturley S.L., Schon E.A. (2012) Upregulated function of mitochondria-associated ER membranes in Alzheimer disease. *EMBO J.* **31**, 4106–4123.
118. Voelker D.R. (2005) Bridging gaps in phospholipid transport. *Trends Biochem. Sci.* **30**, 396–404.
119. Area-Gomez E., Schon E.A. (2016) Mitochondria-associated ER membranes and Alzheimer disease. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **38**, 90–96.

MOLECULAR INTERACTION'S MECHANISMS OF MITOCHONDRIA AND ENDOPLASMIC RETICULUM: A NEW LOOK AT THE DELIVERY OF IMPORTANT CELLULAR FUNCTIONS

V. S. Sukhorukov¹, A. S. Voronkova¹, T. I. Baranich^{1, 2, *}, A. A. Gofman²,
A. V. Brydun^{1, 2}, L. A. Knyazeva², and V. V. Glinkina²

¹ Research Center of Neurology, Moscow, 125367 Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997 Russia

*e-mail: baranich_tatyana@mail.ru

Endoplasmic reticulum (ER) and mitochondria are well-studied obligate organelles of eukaryotic cytoplasm. However, until recently, in the scientific literature little attention has been paid to their interaction. In recent years reports have increasingly appeared that the damage to the contact between ER and mitochondria is the important link in etiopathogenesis of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis. Taking into consideration these new data, a detailed study of the mechanisms of ER-mitochondrial interaction seems necessary to develop new diagnostic and therapeutic approaches to neurodegenerative diseases, as well as to extend fundamental knowledge about the physiology of the eukaryotic cell. In this paper, we will review data on the functions of mitochondria-associated ER membranes (MAM) obtained in recent years and actively discussed in the scientific literature. The structural elements of the MAM system, their role in the vital functions of the cell (homeostasis of calcium, lipids, autophagy, fusion and division of mitochondria, regulation of the mitochondria's amount) as well as the role of MAM dysfunctions in the pathogenesis of various forms of neurodegenerative diseases are analyzed.

Keywords: endoplasmic reticulum, mitochondria, membrane, calcium, chaperone, neurodegenerative diseases