

РОЛЬ VDAC2 В РЕГУЛЯЦИИ КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗА В КАРДИОМИОЦИТАХ (ОБЗОР)

Н. В. Щетинина^{1,*}, А. А. Болотская²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет»
ул. Красная, д. 40, г. Пенза, 440026, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет)
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания, особенно те, которые связаны с аритмиями, остаются основной причиной смерти во всем мире. Триггерами для аритмии, возникающей из-за дисбалансированного клеточного гомеостаза Ca^{2+} , являются внутриклеточные волны Ca^{2+} во время диастолы, которые возникают из-за увеличения утечки из саркоплазматического ретикулума Ca^{2+} через RyR2 (рианодиновый рецептор 2). VDAC2 (voltage dependent anion channel 2) является единственной специфической изоформой для млекопитающих, а также играет специфическую роль в сердце.

Цель обзора — определить роль VDAC2 в регуляции концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах.

Методы. Был проведен поиск литературных источников баз данных MEDLINE/PubMed, e-Library по ключевым словам «heart AND calcium» «heart AND VDAC2» и дальнейший их анализ.

Результаты. Из 36 англоязычных статей было выбрано 5 научных публикаций. Выявили, что потенцирование активности VDAC2 усиливает митохондриальное поглощение Ca^{2+} , подавление активности данного канала приводит к дисбалансу ионов кальция. Эфсевин, переводя канал в более катион-селективное состояние, способствует уменьшению концентрации ионов кальция в диастолу.

Заключение. VDAC2 можно рассматривать как терапевтическую мишень для лечения тяжелых форм аритмий. Использование эфсевина как стимулятора захвата ионов кальция митохондриями является перспективным с точки зрения устранения нарушений, связанных с дефектной переработкой ионов кальция в кардиомиоцитах.

Ключевые слова: митохондрии, VDAC2, ионы кальция, эфсевин

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Щетинина Н.В., Болотская А.А. Роль VDAC2 в регуляции кальциевого гомеостаза в кардиомиоцитах (обзор). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(6): 164–174. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-164-174>

Поступила 22.07.2020

Принята после доработки 28.09.2020

Опубликована 20.12.2020

VDAC2-MEDIATED REGULATION OF CALCIUM HOMEOSTASIS IN CARDIOMYOCYTES (A REVIEW)

Natal'ya V. Schcetinina^{1,*}, Anastasia A. Bolotskaia²

¹ Penza State University, Krasnaya str., 40, Penza, 440026, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Trubetskaya str., 8, bld. 2, Moscow, 119991, Russia

ABSTRACT

Background. Cardiovascular diseases, especially in association with arrhythmias, remain a prevailing cause of death worldwide. Arrhythmia related to imbalanced Ca^{2+} homeostasis is triggered by aberrant spontaneous diastolic Ca^{2+} leak from sarcoplasmic reticulum through cardiac ryanodine receptor- Ca^{2+} release channel (RyR2). Voltage-dependent anion channel 2 (VDAC2) is the only mammalian specific isoform also carrying a specific cardiac function.

Objectives. Description of VDAC2-mediated regulation of Ca^{2+} concentration in cardiomyocytes.

Methods. Literature sources were mined in the MedLine/PubMed and eLibrary databases with keywords "heart AND calcium", "heart AND VDAC2", with a subsequent analysis.

Results. From 36 English-language sources, 5 were included in the review. We summarise that potentiated VDAC2 promotes mitochondrial transport of Ca^{2+} ions, and suppression of the channel leads to Ca^{2+} imbalances. Efsevin renders the channel more cation-selective and downregulates Ca^{2+} concentration in diastole.

Conclusion. VDAC2 comprises a potential drug target in therapy for severe arrhythmias. Efsevin is a promising agent for correcting abnormal Ca^{2+} transport in cardiomyocytes as an accelerator of mitochondrial Ca^{2+} uptake.

Keywords: mitochondria, VDAC2, calcium ions, efsevin

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Schcetinina N.V., Bolotskaia A.A. VDAC2-mediated regulation of calcium homeostasis in cardiomyocytes (a review). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(6): 164–174. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-164-174>

Submitted 22.07.2020

Revised 28.09.2020

Published 20.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти во всем мире, особое место занимают заболевания, связанные с аритмичными сердечными сокращениями [1]. Ритмичность сердечной мышцы зависит от тонко регулируемой концентрации Ca^{2+} в кардиомиоцитах, поэтому очевидно, что болезни сердца, связанные с нарушением ритма, часто вызваны неправильной клеточной обработкой Ca^{2+} [2, 3].

Ионы кальция служат центральным внутриклеточным мессенджером в сердце [4]. В кардиомиоцитах сигналы Ca^{2+} регулируют процессы сокращения и расслабления, регуляцию экспрессии генов, клеточный рост и смерть [5]. Уже при рассмотрении различных функций кальция

становится понятно, что на сердце негативно сказывается как избыток, так и недостаток ионов кальция, что неоднократно подтверждалось различными исследованиями [6–8]. Кардиомиоциты содержат субклеточные компартменты или микродомены кальция, причем влияние ионов кальция в каждом компартменте определяется локальными концентрациями Ca^{2+} и чувствительными к ионам белками, которые присутствуют в данном компартменте. По этой модели транспортеры Ca^{2+} контролируют функцию сердца, определяя баланс между притоком и оттоком Ca^{2+} в каждом отсеке.

Существует четыре ключевых микродомена Ca^{2+} , которые, как известно, регулируют функцию кардиомиоцитов: саркоплазматический

ретикулум (СР), диадическая «расщелина», ядро и митохондрии [5]. Диадической «расщелиной» называют промежуток между Т-трубочками и СР, который ограничивает диффузию ионов, создавая локальную высокую концентрацию. Сами Т-трубочки сердца содержат мембранные микродомены, которые обогащены сигнальными молекулами с ионными каналами. Данные микродомены являются необходимыми для сопряжения возбуждения и сокращения [4]. В ядре происходит кальций-зависимая регуляция экспрессии генов [5]. Митохондрии тесно взаимодействуют с СР для поглощения Ca^{2+} , который высвобождается из него в цитозоль через рианодиновые рецепторы сердца 2 (RyR2) [9].

Цель обзора — определить роль VDAC2 в регуляции концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах.

МЕТОДЫ

Систематический обзор проводили с использованием баз данных MEDLINE/PubMed, e-Library. Анализ русскоязычной литературы не проводился по причине отсутствия статей на русском языке по данной тематике. На первом этапе происходил отбор статей с использованием ключевых слов «calcium regulation AND heart» (в анализ включались исследования из разделов Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review), «heart AND VDAC2», «calcium AND VDAC2». Было найдено 80 англоязычных статей. На втором этапе провели анализ резюме публикаций на соответствие критериям включения с исключением дублирующих работ. Включение публикации в систематический обзор осуществляли по следующим критериям: время публикации с 1 января 2011 по 31 июля 2020 г.; наличие экспериментальной части, выявляющей роль VDAC2 в регуляции гомеостаза кальция в кардиомиоцитах. Исключающий признак: обзорные статьи.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для качественного анализа была выбрана 31 статья, для количественного — 5 научных публикаций, включающих сведения о взаимодействии VDAC2 и RyR2, VDAC2 и эфсеина, информацию о захвате VDAC2 ионов кальция (рис. 1). Субклеточная архитектура кардиомиоцитов, включающая взаимодействие RyR2 с VDAC2 и обеспечивающая локально высокую концентрацию ионов кальция, является необходимым условием для нормального функционирования сердечной мышцы. Потенцирование активности VDAC2 усиливает митохондри-

альное поглощение Ca^{2+} ; подавление активности данного канала, напротив, приводит к дисбалансу ионов кальция. Эфсеин переводит канал в более катион-селективное состояние и тем самым способствует уменьшению концентрации ионов кальция в диастолу, препятствуя возникновению кальциевых спарков.

ОБСУЖДЕНИЕ

Участие митохондрий в регуляции кальциевого гомеостаза

Митохондриальная кальциевая регуляция чрезвычайно важна для любой клетки [10]. Сердце же особенно уязвимо к митохондриальной дисфункции, даже если учитывать только огромные энергетические потребности сокращающегося миокарда [11]. Нарушение работы митохондрий приводит к возникновению спарков, зачастую приводящих к нарушению ритма [6]. У митохондрий имеется тонко регулируемая сеть транспортеров ионов кальция для регулирования его цитозольной концентрации. В то время как митохондриальный кальциевый унипортер (MCU) был идентифицирован как основной путь для импорта Ca^{2+} через внутреннюю митохондриальную мембрану достаточно давно, потенциалозависимый анионный канал 2 (VDAC2) во внешней митохондриальной мембране был описан лишь недавно [12–16].

Каждая из трех изоформ VDAC, несмотря на большой процент сходства нуклеотидных последовательностей (более 70%), обладает определенной физиологической функцией [17]. Три изоформы потенциалзависимых каналов экспрессируются у позвоночных, причем изоформа VDAC2 играет специфическую роль в сердце. В то время как глобальный нокаут VDAC2 у мышей приводит к гибели в эмбриональном состоянии¹ по одним данным, по другим — часть мышей все же доживает до рождения, но даже к 6-й неделе не набирает в весе [18]. Специфическое нокаутирование канала в сердце мышей приводило к развитию у них постнатальных пороков сердца, приводящих в итоге к смерти [19].

Взаимодействие RyR2 с VDAC2

Тесный контакт СР с митохондриями, где расстояние между органеллами составляет 10–50 нм, не является редкостью и отмечается в разных тканях. Заметим, что физическая близость и функциональное взаимодействие между митохондриями и СР поддерживаются посредством привязывания этих двух органелл различными линкерами, которые и контролируют это рассто-

¹ Cheng E.H.Y., Sheiko T.V., Fisher J.K., Craigen W.J., Korsmeyer S.J. VDAC2 inhibits BAK activation and mitochondrial apoptosis. Science. 2003; 301 (4): 513–517. DOI: 10.1126/science.1083995



Рис. 1. Выполнение поиска данных.
Fig. 1. Literature mining workflow.

яние. Для подробного обзора молекул, обеспечивающих «неразрывность» двух органелл, см. Csordas et al. [20]. Частично эта близость обеспечивается связью между RyR2 и VDAC2. Так, RyR2 физически связан с VDAC2 в сердце в субсарколеммальных областях. Подавление VDAC2 в клетках предсердий линии HL-1 увеличивало диастолическую концентрацию Ca^{2+} при стимуляции электрическим полем (1 Гц). Устойчивое открытое состояние RyR2 из-за блокировки митохондриального поглощения Ca^{2+} и увеличения вероятности активации соседнего RyR2 может еще больше повысить уровень диастолического Ca^{2+} [13], а это приведет к так называемому порочному кругу.

Таким образом, субклеточная архитектура кардиомиоцитов обеспечивает высокую локальную концентрацию Ca^{2+} вблизи митохондрий, что достаточно для преодоления низкой аффинности MCU к Ca^{2+} [21]. Как подчеркивает В.И. Капелько, транспорт кальция в достаточно большой степени зависит от энергосбережения, а митохондрии служат важным звеном данного процесса [22]. Повышение концентрации Ca^{2+} в митохондриях увеличивает выработку энергии, так как происходит активация

работы кальций-чувствительных дегидрогеназ, которые способны стимулировать цикл Кребса [23] при более высокой рабочей нагрузке, а нарушение регуляции передачи сигналов из СР в митохондрии приводит к энергетическому дефициту и окислительному стрессу в сердце и может вызывать запрограммированную гибель клеток [24].

VDAC2 как модулятор обработки Ca^{2+} в кардиомиоцитах

Показано, что VDAC2, участвуя в регуляции кальциевого гомеостаза в кардиомиоцитах, модулирует кальциевые спарки и регулирует сердечный ритм [12, 14].

В нокаутированных по VDAC2 клетках предсердий культуры HL-1 K.P. Subedi et al. (2011) наблюдали усиление интенсивности кальциевых спарков, увеличение их продолжительности, хотя само количество их и время достижения пика не менялись по сравнению с контрольной группой. Кроме того, поглощение митохондриального Ca^{2+} значительно задерживалось, однако нагрузка ионами кальция СР не изменялась, что говорит о том, что VDAC2 не играет ключевой роли в регуляции поступления ионов

кальция в СР. Ингибирование диффузии Ca^{2+} через внешнюю митохондриальную мембрану в нокаутированных по VDAC2 клеточных линиях может увеличить местную концентрацию Ca^{2+} и усилить движение ионов в других направлениях, что может увеличить вероятность активации соседних RyR2 [12].

Рыбки Данио имеют локус *tre*, кодирующий мутантную изоформу $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменника 1, NCX1h, такие кардиомиоциты отличаются аритмичными сокращениями из-за невозможности поддержания нормальной концентрации кальция и являются хорошей моделью, демонстрирующей сердечную фибрилляцию. H. Shimizu et al. (2015) [14] описали эксперимент, в котором при инъекции РНК VDAC2 в эмбрионы, мутантные по данному гену, наблюдались согласованные сокращения. Кроме того, сверхэкспрессия MCU тоже восстанавливала скоординированные сокращения в *tre*, похожие на те, которые наблюдались со сверхэкспрессией VDAC2. Однако сверхэкспрессия одного лишь MCU не подавляла фенотип *tre* при отсутствии активности VDAC2, что говорит о синергетическом эффекте этих белков.

Установлено, что потенцирование активности VDAC2 усиливает митохондриальное поглощение Ca^{2+} , ускоряет передачу Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ в митохондрии и пространственно и временно ограничивает одиночные спарки Ca^{2+} в кардиомиоцитах. Важнейшая роль митохондрий в регуляции сердечной ритмики подтверждается данными о том, что VDAC2 функционирует совместно с MCU [14]; эти гены оказывают сильное синергетическое действие на подавление сердечной фибрилляции, и потеря функции одного из генов делает невозможным компенсацию данного дефекта другим.

VDAC2 — мишень для действия эфсевичина

Соединение сложного эфира дигидропирролкарбоновой кислоты под названием эфсевичин было идентифицировано как вещество, способное восстанавливать постоянные и ритмические сокращения кардиомиоцитов [14]. VDAC2 образован бочкообразной структурой, состоящей из 19 антипараллельных β -листов и N-концевой α -спирали, выстилающей внутреннюю стенку канала [25]. Сайт связывания с эфсевичином расположен в так называемой канавке между внутренней стенкой канала и α -спиралью [26]. VDAC подвергается зависящему от напряжения стробированию между анион-селективным состоянием высокой проводимости, называемым классическим открытым состоянием, и несколькими катион-селективными состояниями низкой проводимости, именуемыми закрытыми состо-

яниями [27, 28], т.е. закрытые состояния VDAC более катион-селективны по сравнению с открытым состоянием [29]. Связывание эфсевичина способствует закрытию канала и вызывает сдвиг zVDAC2 (следует понимать, как VDAC2, выделенные из рыбок Данио) в сторону менее анион-селективных состояний с низкой проводимостью. Индуцированные эфсевичином состояния с низкой проводимостью проявляют меньшую селективность по анионам в сравнении с открытым состоянием, что приводит к более высокому потоку Ca^{2+} и, следовательно, к более высокому поглощению Ca^{2+} в митохондриях в кардиомиоцитах. Это согласуется с предыдущими экспериментальными и вычислительными [29] исследованиями, которые показали, что закрытые состояния VDAC являются более катион-селективными.

Эффекты эфсевичина

H. Shimizu et al. (2015) описали ряд экспериментов, определяющих роль эфсевичина в регуляции кальциевого гомеостаза [14]. При введении вышеупомянутым рыбкам Данио с дефектом $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменника эфсевичина наблюдается восстановление ритмичного сокращения. Имитация перегрузки кардиомиоцитов Ca^{2+} путем увеличения внеклеточных уровней Ca^{2+} в культуре mESC-CMs нарушала нормальную внутриклеточную обработку Ca^{2+} и вызывала нерегулярные сокращения в mESC-CMs, но обработка их эфсевичином восстанавливала ритмические сердечные сокращения в этих клетках. В клетках MEF, где VDAC2 является единственной экспрессируемой изоформой VDAC, обработка эфсевичином увеличивала количество Ca^{2+} , переносимого в митохондрии во время IP3-индуцированного высвобождения Ca^{2+} . Таким образом, эфсевичин связывается с VDAC2, активируя поглощение митохондриального Ca^{2+} . Эфсевичин ускоряет удаление Ca^{2+} из цитозоля в кардиомиоцитах и тем самым ограничивает локальные цитозольные спарки Ca^{2+} , не влияя на нагрузку СР Ca^{2+} или высвобождение Ca^{2+} RyR. В условиях перегрузки Ca^{2+} одиночные Ca^{2+} спарки могут инициировать открытие соседних блоков высвобождения Ca^{2+} и таким образом вызывать образование неустойчивых волн Ca^{2+} . Лечение эфсевичином значительно уменьшало количество распространяющихся волн Ca^{2+} дозозависимым образом, демонстрируя мощное подавляющее действие эфсевичина на распространение вызванных перегрузкой Ca^{2+} волн [14].

Эфсевичин оказался эффективным и для подавления катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии (КПЖТ) в экспериментах на мышцах RyR2R4496C с мутацией R4496C (вли-

яет на канал высвобождения CP Ca^{2+} , RyR2), гомологичной мутации R4497C человека, которая связана с КПЖТ и имеет ее фенотип как *in vitro*, так и *in vivo* [30]. КПЖТ проявляется в раннем подростковом возрасте и характеризуется эпизодами желудочковой тахикардии при катехоламинергической стимуляции после физических нагрузок или эмоционального стресса. Активация митохондриального поглощения Ca^{2+} эфсепином подавляет аритмию в кардиомиоцитах RyR2R4496C *in vitro* и у мышей RyR2R4496C *in vivo*. Кроме того, активация митохондриального поглощения Ca^{2+} также эффективна для блокирования аритмогенеза в индуцированных плюрипотентных стволовых клетках (iPSC) кардиомиоцитах от КПЖТ-пациента, гетерозиготного по другой мутации RyR2 (RyR2S406L). Примечательно, что эфсепин не оказывал какого-либо влияния на потенциал покоящейся мембраны и амплитуду потенциалов электрического возбуждения при стимуляции катехоламинами, но вызывал уменьшение количества спонтанных деполяризаций и приводил к значительному изменению фазы реполяризации: увеличивалась фаза реполяризации на уровне 50%. Однако в iPSC человека пролонгации сегмента QT обнаружено не было. Исключается возможность влияния эфсепина на передачу сигналов через β -адренорецепторы, так как концентрации клеточного цАМФ оставались неизменными до и после стимуляции эфсепином [30].

Схема действия эфсепина представлена на рисунке 2.

Взаимодействие VDAC2 с RyR2, а также связи других белков теттеринга обеспечивают бли-

зость митохондрии и CP, что создает возможность образования кальциевых микродоменов. Эфсепин переводит VDAC2 в более катион-селективное состояние, позволяя пропускать ионы кальция в межмембранное пространство, где создается высокая концентрация ионов, необходимая для преодоления низкой аффинности MCU к ионам. Таким образом, эфсепин стимулирует переход кальция внутрь митохондрии.

Побочные эффекты эфсепина и его фармакокинетика

Митохондриальные белки поглощения Ca^{2+} , в частности VDAC, экспрессируются повсеместно. Таким образом, в отношении терапевтического применения важно оценить потенциальные побочные эффекты терапии. Однако в проводимых ранее экспериментах у мышей, получавших эфсепин в течение 3–8 дней, каких-либо побочных эффектов обнаружено не было. Кроме того, поскольку наблюдалось усиленное поглощение митохондриального Ca^{2+} , чтобы активировать митохондриальный метаболизм и образование активных форм кислорода, особое внимание следует уделить побочным эффектам, связанным с изменениями в клеточной биоэнергетике. Многообещающим является и то, что эфсепин не влияет на продолжительность потенциала действия в кардиомиоцитах, происходящих из iPSC человека, и не блокирует активность hERG [30]. Эфсепин быстро гидролизруется в микросомах печени. Кроме того, связывание эфсепина с другими мишенями, включая изоформы VDAC1 и VDAC3, никогда не тестировалось. Таким образом, его неизвестная селектив-

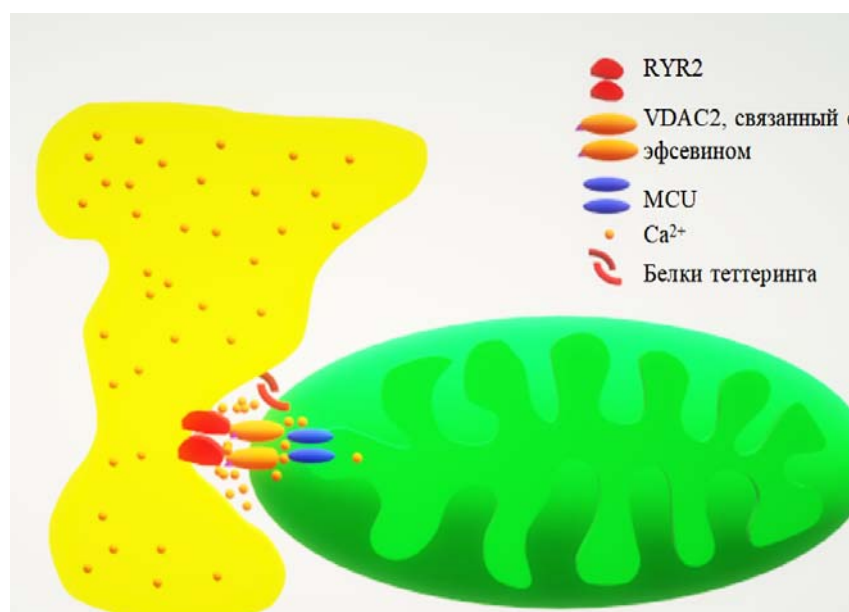


Рис. 2. Схематическое изображение взаимодействия митохондрии и CP через VDAC2 и RyR2.
Fig. 2. Schematic of VDAC2- and RyR2-mediated mitochondrion — reticulum interaction.

ность, низкая стабильность эфсевичина указывают на необходимость химической оптимизации соединения перед проведением дальнейших доклинических и клинических исследований [26].

Разрабатывая лекарства на основе эфсевичина, необходимо учитывать, что VDAC2 является активным участником апоптоза. Сам кальций может быть триггером апоптоза, вызывая пермеабиллизацию наружной мембраны, что приводит к выходу проапоптотических факторов в цитозоль [31]. Однако такая перегрузка ионами происходит только при повреждении ДНК, когда образуются уникальные CP-митохондриальные контакты через связывание EI24 и VDAC2 и облегчается перенос Ca^{2+} из CP в митохондрии [31, 32]. Кроме того, сам VDAC2 необходим для рекрутирования белка Вах [33], чья проапоптотическая функция довольно давно показана и описана [34], а также является активным участником церамид-опосредованного апоптоза [35, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Митохондрии кардиомиоцитов являются активными участниками процессов поддержания той концентрации ионов кальция, которая необходима для нормального функционирования сердца в разные фазы его сокращения/расслабления. Мы указываем на роль определенного белка в органелле — VDAC2, который можно рассматривать как терапевтическую мишень для лечения тяжелых форм аритмий, а также считаем перспективным использование эфсевичина как стимулятора захвата ионов кальция митохондриями.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors received no financial support for the research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Writing Group Members, Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., et al.; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133(4): e38–360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350
2. Federico M., Valverde C.A., Mattiazzi A., Palomeque J. Unbalance between sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} uptake and release: a first step toward Ca^{2+} triggered arrhythmias and cardiac damage. *Front. Physiol.* 2020; 10: 1630. DOI: 10.3389/fphys.2019.01630
3. Zhihao L., Jingyu N., Lan L., Michael S., Rui G., Xiyun B., et al. SERCA2a: a key protein in the Ca^{2+} cycle of the heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2020; 25(3): 523–535. DOI: 10.1007/s10741-019-09873-3
4. Hong T., Shaw R.M. Cardiac T-Tubule Microanatomy and Function. *Physiol. Rev.* 2017; 97(1): 227–252. DOI: 10.1152/physrev.00037.2015
5. Aronsen J.M., Louch W.E., Sjaastad I. Cardiomycocyte Ca^{2+} dynamics: clinical perspectives. *Scand. Cardiovasc. J.* 2016; 50(2): 65–77. DOI: 10.3109/14017431.2015.1136079
6. Santulli G., Xie W., Reiken S.R., Marks A.R. Mitochondrial calcium overload is a key determinant in heart failure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112(36): 11389–11394. DOI: 10.1073/pnas.1513047112
7. Luongo T.S., Lambert J.P., Gross P., Nwokedi M., Lombardi A.A., Shanmughapriya S., et al. The mitochondrial $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger is essential for Ca^{2+} homeostasis and viability. *Nature*. 2017; 545(7652): 93–97. DOI: 10.1038/nature22082
8. Suarez J., Cividini F., Scott B.T., Lehmann K., Diaz-Juarez J., Diemer T., et al. Restoring mitochondrial calcium uniporter expression in diabetic mouse heart improves mitochondrial calcium handling and cardiac function. *J. Biol. Chem.* 2018; 293(21): 8182–8195. DOI: 10.1074/jbc.RA118.002066
9. Dorn G.W. 2nd, Maack C. SR and mitochondria: calcium cross-talk between kissing cousins. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2013; 55: 42–49. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2012.07.015
10. Boyman L., Williams G.S., Lederer W.J. The growing importance of mitochondrial calcium in health and disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112(36): 11150–11151. DOI: 10.1073/pnas.1514284112
11. Wang Y., Li Y., He C., Gou B., Song M. Mitochondrial regulation of cardiac aging. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis.* 2019; 1865(7): 1853–1864. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.12.008
12. Subedi K.P., Kim J.C., Kang M., Son M.J., Kim Y.S., Woo S.H. Voltage-dependent anion channel 2 modulates resting Ca^{2+} sparks, but not action potential-induced Ca^{2+} signaling in cardiac myocytes. *Cell Calcium*. 2011; 49(2): 136–143. DOI: 10.1016/j.ceca.2010.12.004
13. Min C.K., Yeom D.R., Lee K.E., Kwon H.K., Kang M., Kim Y.S., et al. Coupling of ryanodine receptor 2 and voltage-dependent anion channel 2 is essential for Ca^{2+} transfer from the sarcoplasmic reticulum to the mitochondria in the heart. *Biochem. J.* 2012; 447(3): 371–379. DOI: 10.1042/BJ20120705
14. Shimizu H., Schredelseker J., Huang J., Lu K., Naghdi S., Lu F. et al. Mitochondrial Ca^{2+} uptake by the voltage-dependent anion channel 2 regulates cardi-

- ac rhythmicity. *Elife*. 2015; 4: e04801. DOI: 10.7554/eLife.04801
15. Maurya S.R., Mahalakshmi R. Mitochondrial VDAC2 and cell homeostasis: highlighting hidden structural features and unique functionalities. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2017; 92(4): 1843–1858. DOI: 10.1111/brv.12311
16. Naghdi S., Hajnóczky G. VDAC2-specific cellular functions and the underlying structure. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016; 1863(10): 2503–2514. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.04.020
17. Messina A., Reina S., Guarino F., De Pinto V. VDAC isoforms in mammals. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1818(6): 1466–1476. DOI: 10.1016/j.bbame.2011.10.005
18. Chin H.S., Li M.X., Tan I.K.L., Ninnis R.L., Reljic B., Scicluna K., et al. VDAC2 enables BAX to mediate apoptosis and limit tumor development. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 4976. DOI: 10.1038/s41467-018-07309-4
19. Raghavan A., Sheiko T., Graham B.H., Craigen W.J. Voltage-dependant anion channels: novel insights into isoform function through genetic models. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1818(6): 1477–1485. DOI: 10.1016/j.bbame.2011.10.019
20. Csordás G., Weaver D., Hajnóczky G. Endoplasmic Reticulum-Mitochondrial Contactology: Structure and Signaling Functions. *Trends. Cell Biol.* 2018; 28(7): 523–540. DOI: 10.1016/j.tcb.2018.02.009
21. Dorn G.W. 2nd, Scorrano L. Two close, too close: sarcoplasmic reticulum-mitochondrial crosstalk and cardiomyocyte fate. *Circ. Res.* 2010; 107(6): 689–699. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.225714
22. Капелько В.И. Почему расслабление миокарда всегда замедляется при патологии сердца? *Кардиология*. 2019; 59(12): 44–51. DOI: 10.18087/cardio.2019.12.n801
23. Satoh H., Sano M., Suwa K., Saitoh T., Nobuhara M., Saotome M., et al. Distribution of late gadolinium enhancement in various types of cardiomyopathies: Significance in differential diagnosis, clinical features and prognosis. *World J. Cardiol.* 2014; 6(7): 585–601. DOI: 10.4330/wjc.v6.i7.585
24. Kohlhaas M., Maack C. Calcium release microdomains and mitochondria. *Cardiovasc. Res.* 2013; 98(2): 259–268. DOI: 10.1093/cvr/cvt032
25. Schredelseker J., Paz A., López C.J., Altenbach C., Leung C.S., Drexler M.K., et al. High resolution structure and double electron-electron resonance of the zebrafish voltage-dependent anion channel 2 reveal an oligomeric population. *J. Biol. Chem.* 2014; 289(18): 12566–12577. DOI: 10.1074/jbc.M113.497438
26. Wilting F., Kopp R., Gurnev P.A., Schedel A., Dupper N.J., Kwon O., et al. The antiarrhythmic compound efsevin directly modulates voltage-dependent anion channel 2 by binding to its inner wall and enhancing mitochondrial Ca^{2+} uptake. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 177(13): 2947–2958. DOI: 10.1111/bph.15022
27. Guardiani C., Magri A., Karachitos A., Di Rosa M.C., Reina S., Bodrenko I., et al. yVDAC2, the second mitochondrial porin isoform of *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochim. Biophys. Acta. Bioenerg.* 2018; 1859(4): 270–279. DOI: 10.1016/j.bbabo.2018.01.008
28. Mertins B., Psakis G., Grosse W., Back K.C., Salisowski A., Reiss P., et al. Flexibility of the N-terminal mVDAC1 segment controls the channel's gating behavior. *PLoS One*. 2012; 7(10): e47938. DOI: 10.1371/journal.pone.0047938
29. Zachariae U., Schneider R., Briones R., Gattin Z., Demers J.P., Giller K., et al. β -Barrel mobility underlies closure of the voltage-dependent anion channel. *Structure*. 2012; 20(9): 1540–1549. DOI: 10.1016/j.str.2012.06.015
30. Schweitzer M.K., Wilting F., Sedej S., Dreizehnter L., Dupper N.J., Tian Q., et al. Suppression of Arrhythmia by Enhancing Mitochondrial Ca^{2+} Uptake in Catecholaminergic Ventricular Tachycardia Models. *JACC Basic. Transl. Sci.* 2017; 2(6): 737–747. DOI: 10.1016/j.jacbts.2017.06.008
31. Bock F.J., Tait S.W.G. p53 REEPs to sow ER-mitochondrial contacts. *Cell. Res.* 2018; 28(9): 877–878. DOI: 10.1038/s41422-018-0073-z
32. Zheng P., Chen Q., Tian X., Qian N., Chai P., Liu B., et al. DNA damage triggers tubular endoplasmic reticulum extension to promote apoptosis by facilitating ER-mitochondria signaling. *Cell. Res.* 2018; 28(8): 833–854. DOI: 10.1038/s41422-018-0065-z
33. Lauterwasser J., Todt F., Zerbes R.M., Nguyen T.N., Craigen W., Lazarou M., et al. The porin VDAC2 is the mitochondrial platform for Bax retrotranslocation. *Sci. Rep.* 2016; 6: 32994. DOI: 10.1038/srep32994
34. Peña-Blanco A., García-Sáez A.J. Bax, Bak and beyond — mitochondrial performance in apoptosis. *FEBS J.* 2018; 285(3): 416–431. DOI: 10.1111/febs.14186
35. Jain A., Beutel O., Ebell K., Korneev S., Holthuis J.C. Diverting CERT-mediated ceramide transport to mitochondria triggers Bax-dependent apoptosis. *J. Cell. Sci.* 2017; 130(2): 360–371. DOI: 10.1242/jcs.194191
36. Dadsena S., Bockelmann S., Mina J.G.M., Hassan D.G., Korneev S., Razzera G., et al. Ceramides bind VDAC2 to trigger mitochondrial apoptosis. *Nat. Commun.* 2019; 10(1): 1832. DOI: 10.1038/s41467-019-09654-4

REFERENCES

- Writing Group Members, Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133(4): e38–360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350
- Federico M., Valverde C.A., Mattiazzi A., Palomeque J. Unbalance between sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} uptake and release: a first step toward Ca^{2+} triggered arrhythmias and cardiac damage. *Front. Physiol.* 2020; 10: 1630. DOI: 10.3389/fphys.2019.01630
- Zhihao L., Jingyu N., Lan L., Michael S., Rui G., Xiyun B., et al. SERCA2a: a key protein in the Ca^{2+} cycle of the heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2020; 25(3): 523–535. DOI: 10.1007/s10741-019-09873-3
- Hong T., Shaw R.M. Cardiac T-Tubule Microanatomy and Function. *Physiol. Rev.* 2017; 97(1): 227–252. DOI: 10.1152/physrev.00037.2015
- Aronsen J.M., Louch W.E., Sjaastad I. Cardiomyocyte Ca^{2+} dynamics: clinical perspectives. *Scand. Cardiovasc. J.* 2016; 50(2): 65–77. DOI: 10.3109/14017431.2015.1136079
- Santulli G., Xie W., Reiken S.R., Marks A.R. Mitochondrial calcium overload is a key determinant in heart failure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015; 112(36): 11389–11394. DOI: 10.1073/pnas.1513047112
- Luongo T.S., Lambert J.P., Gross P., Nwokedi M., Lombardi A.A., Shanmughapriya S., et al. The mitochondrial $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger is essential for Ca^{2+} homeostasis and viability. *Nature*. 2017; 545(7652): 93–97. DOI: 10.1038/nature22082
- Suarez J., Cividini F., Scott B.T., Lehmann K., Diaz-Juarez J., Diemer T., et al. Restoring mitochondrial calcium uniporter expression in diabetic mouse heart improves mitochondrial calcium handling and cardiac function. *J. Biol. Chem.* 2018; 293(21): 8182–8195. DOI: 10.1074/jbc.RA118.002066
- Dorn G.W. 2nd, Maack C. SR and mitochondria: calcium cross-talk between kissing cousins. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2013; 55: 42–49. DOI: 10.1016/j.jmcc.2012.07.015
- Boyman L., Williams G.S., Lederer W.J. The growing importance of mitochondrial calcium in health and disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015; 112(36): 11150–11151. DOI: 10.1073/pnas.1514284112
- Wang Y., Li Y., He C., Gou B., Song M. Mitochondrial regulation of cardiac aging. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis.* 2019; 1865(7): 1853–1864. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.12.008
- Subedi K.P., Kim J.C., Kang M., Son M.J., Kim Y.S., Woo S.H. Voltage-dependent anion channel 2 modulates resting Ca^{2+} sparks, but not action potential-induced Ca^{2+} signaling in cardiac myocytes. *Cell Calcium*. 2011; 49(2): 136–143. DOI: 10.1016/j.ceca.2010.12.004
- Min C.K., Yeom D.R., Lee K.E., Kwon H.K., Kang M., Kim Y.S., et al. Coupling of ryanodine receptor 2 and voltage-dependent anion channel 2 is essential for Ca^{2+} transfer from the sarcoplasmic reticulum to the mitochondria in the heart. *Biochem. J.* 2012; 447(3): 371–379. DOI: 10.1042/BJ20120705
- Shimizu H., Schredelseker J., Huang J., Lu K., Naghdi S., Lu F., et al. Mitochondrial Ca^{2+} uptake by the voltage-dependent anion channel 2 regulates cardiac rhythmicity. *Elife*. 2015; 4: e04801. DOI: 10.7554/eLife.04801
- Maurya S.R., Mahalakshmi R. Mitochondrial VDAC2 and cell homeostasis: highlighting hidden structural features and unique functionalities. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2017; 92(4): 1843–1858. DOI: 10.1111/brv.12311
- Naghdi S., Hajnóczky G. VDAC2-specific cellular functions and the underlying structure. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016; 1863(10): 2503–2514. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.04.020
- Messina A., Reina S., Guarino F., De Pinto V. VDAC isoforms in mammals. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1818(6): 1466–1476. DOI: 10.1016/j.bbame.2011.10.005
- Chin H.S., Li M.X., Tan I.K.L., Ninnis R.L., Reljic B., Scicluna K., et al. VDAC2 enables BAX to mediate apoptosis and limit tumor development. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 4976. DOI: 10.1038/s41467-018-07309-4
- Raghavan A., Sheiko T., Graham B.H., Craigen W.J. Voltage-dependant anion channels: novel insights into isoform function through genetic models. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1818(6): 1477–1485. DOI: 10.1016/j.bbame.2011.10.019
- Csordás G., Weaver D., Hajnóczky G. Endoplasmic Reticulum-Mitochondrial Contactology: Structure and Signaling Functions. *Trends. Cell Biol.* 2018; 28(7): 523–540. DOI: 10.1016/j.tcb.2018.02.009
- Dorn G.W. 2nd, Scorrano L. Two close, too close: sarcoplasmic reticulum-mitochondrial crosstalk and cardiomyocyte fate. *Circ. Res.* 2010; 107(6): 689–699. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.225714
- Kapelko V.I. Why Myocardial Relaxation Always Slows at Cardiac Pathology? *Kardiologiya*. 2019; 59(12): 44–51. DOI: 10.18087/cardio.2019.12.n801
- Satoh H., Sano M., Suwa K., Saitoh T., Nobuhara M., Saotome M., et al. Distribution of late gadolinium enhancement in various types of cardiomyopathies: Significance in differential diagnosis, clinical features and prognosis. *World J. Cardiol.* 2014; 6(7): 585–601. DOI: 10.4330/wjc.v6.i7.585
- Kohlhaas M., Maack C. Calcium release microdomains and mitochondria. *Cardiovasc. Res.* 2013; 98(2): 259–268. DOI: 10.1093/cvr/cvt032

25. Schredelseker J., Paz A., López C.J., Altenbach C., Leung C.S., Drexler M.K., et al. High resolution structure and double electron-electron resonance of the zebrafish voltage-dependent anion channel 2 reveal an oligomeric population. *J. Biol. Chem.* 2014; 289(18): 12566–12577. DOI: 10.1074/jbc.M113.497438
26. Wilting F., Kopp R., Gurnev P.A., Schedel A., Dupper N.J., Kwon O., et al. The antiarrhythmic compound efsevin directly modulates voltage-dependent anion channel 2 by binding to its inner wall and enhancing mitochondrial Ca^{2+} uptake. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 177(13): 2947–2958. DOI: 10.1111/bph.15022
27. Guardiani C., Magri A., Karachitos A., Di Rosa M.C., Reina S., Bodrenko I., et al. yVDAC2, the second mitochondrial porin isoform of *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochim. Biophys. Acta. Bioenerg.* 2018; 1859(4): 270–279. DOI: 10.1016/j.bbabo.2018.01.008
28. Mertins B., Psakis G., Grosse W., Back K.C., Salisowski A., Reiss P., et al. Flexibility of the N-terminal mVDAC1 segment controls the channel's gating behavior. *PLoS One.* 2012; 7(10): e47938. DOI: 10.1371/journal.pone.0047938
29. Zachariae U., Schneider R., Briones R., Gattin Z., Demers J.P., Giller K., et al. β -Barrel mobility underlies closure of the voltage-dependent anion channel. *Structure.* 2012; 20(9): 1540–1549. DOI: 10.1016/j.str.2012.06.015
30. Schweitzer M.K., Wilting F., Sedej S., Dreizehnter L., Dupper N.J., Tian Q., et al. Suppression of Arrhythmia by Enhancing Mitochondrial Ca^{2+} Uptake in Catecholaminergic Ventricular Tachycardia Models. *JACC Basic. Transl. Sci.* 2017; 2(6): 737–747. DOI: 10.1016/j.jacbs.2017.06.008
31. Bock F.J., Tait S.W.G. p53 REEPs to sow ER-mitochondrial contacts. *Cell. Res.* 2018; 28(9): 877–878. DOI: 10.1038/s41422-018-0073-z
32. Zheng P., Chen Q., Tian X., Qian N., Chai P., Liu B., et al. DNA damage triggers tubular endoplasmic reticulum extension to promote apoptosis by facilitating ER-mitochondria signaling. *Cell. Res.* 2018; 28(8): 833–854. DOI: 10.1038/s41422-018-0065-z
33. Lauterwasser J., Todt F., Zerbes R.M., Nguyen T.N., Craigen W., Lazarou M., et al. The porin VDAC2 is the mitochondrial platform for Bax retrotranslocation. *Sci. Rep.* 2016; 6: 32994. DOI: 10.1038/srep32994
34. Peña-Blanco A., García-Sáez A.J. Bax, Bak and beyond — mitochondrial performance in apoptosis. *FEBS J.* 2018; 285(3): 416–431. DOI: 10.1111/febs.14186
35. Jain A., Beutel O., Ebell K., Korneev S., Holthuis J.C. Diverting CERT-mediated ceramide transport to mitochondria triggers Bax-dependent apoptosis. *J. Cell. Sci.* 2017; 130(2): 360–371. DOI: 10.1242/jcs.194191
36. Dadsena S., Bockelmann S., Mina J.G.M., Hassan D.G., Korneev S., Razzera G., et al. Ceramides bind VDAC2 to trigger mitochondrial apoptosis. *Nat. Commun.* 2019; 10(1): 1832. DOI: 10.1038/s41467-019-09654-4

ВКЛАД АВТОРОВ

Щетинина Н.В.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — сбор данных/доказательств.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи или его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Болотская А.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка или развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи или его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; подготовка, создание и/или презентация опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание и презентация опубликованной работы в части визуализации/отображении данных.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Schcetinina N.V.

Conceptualisation — concept statement.

Conducting research — data and evidence collection.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Bolotskaia A.A.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; preparation, writing and/or presentation of the published work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation, creation and presentation of the published work with data visualisation/display.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Щетинина Наталья Викторовна* — кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пензенский государственный университет».

<https://orcid.org/0000-0002-0076-2553>

Контактная информация: e-mail: singl71@list.ru; тел.: +7 (937) 417-80-81;

ул. 8 Марта, д. 19, г. Пенза, 440011, Россия.

Болотская Анастасия Александровна — студентка 3 курса факультета Международной школы «Медицина будущего» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5867-1152>

Natal'ya V. Schcetinina* — Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Chair of Human Physiology, Penza State University.

<https://orcid.org/0000-0002-0076-2553>

Corresponding author: e-mail: singl71@list.ru; tel.: +7 (937) 417-80-81;

Vos'mogo Marta str., 19, Penza, 440011, Russia.

Anastasia A. Bolotskaia — Graduate Student (3rd year), International School "Medicine for Future", Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

<https://orcid.org/0000-0002-5867-1152>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author