



Dilnoza MURATOVA,
O'zMU o'qituvchisi, PhD
E-mail: dilmuratova@mail.ru

O'zMU huzuridagi Biofizika va biokimyo instituti professori, b.f.d., M.I.Asrarov taqrizi asosida

ROLE OF MITOCHONDRIAL ATP-DEPENDENT POTASSIUM CHANNEL IN CELL PHYSIOLOGY

Abstract

In the leading scientific centers of the world, it has been noted that dysfunction of mitochondria in various tissues leads to the development of most pathological processes, including ischemia. Mitochondria are energy-synthesizing organelles in living organisms, including mammalian cells, and play an important role in physiological and pathological conditions. The role of mitochondrial K⁺ channels, including the ATP-dependent potassium channel, in cell physiology deserves special recognition. The ATP-dependent potassium channel plays an important role in mitochondrial volume control and maintenance of mitochondrial integrity. Activation of the mitochondrial ATP-dependent channel induces "protective mechanisms", and inhibition can lead to cell death.

Key words: Mitochondria, ATP-dependent potassium channel, activators, inhibitors.

РОЛЬ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО АТФ-ЗАВИСИМОГО КАЛИЕВОГО КАНАЛА В ФИЗИОЛОГИИ КЛЕТКИ

Аннотация

В ведущих научных центрах мира отмечено, что нарушение функции митохондрий различных тканей приводит к развитию большинства патологических процессов, в том числе ишемии. Митохондрии представляют собой органеллы, синтезирующие энергию в живых организмах, в том числе в клетках млекопитающих, и играют важную роль в физиологических и патологических состояниях. Особого признания заслуживает роль митохондриальных K⁺-каналов, в том числе АТФ-зависимого калиевого канала в клеточной физиологии. АТФ-зависимый калиевый канал играет важную роль в контроле объема митохондрий и поддержании их целостности. Активация митохондриального АТФ-зависимого канала индуцирует «защитные механизмы», а ингибирование может привести к гибели клеток.

Ключевые слова: Митохондрия, АТФ-зависимый калий канал, активаторы, ингибиторы.

MITOXONDRIYA ATF GA BOG'LIQ KALIY KANALINING HUJAYRA FIZIOLOGIYASIDAGI ROLI

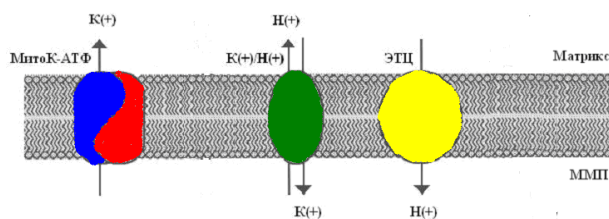
Annotatsiya

Jahondagi yetakchi ilmiy markazlarda turli to'qimalar mitoxondriyalari funksiyalarining buzilishi, aksariyat patologik jarayonlar, jumladan ishemiyaning kelib chiqishiga sabab bo'lishi e'tirof etilmoqda. Mitoxondriya - tirik organizmlar, jumladan sut emizuvchilar hujayralarida energiya sintezlovchi, shuningdek fiziologik va patologik holatlarda muhim ahamiyatga ega bo'lgan organoiddir. Hujayra fiziologiyasida mitoxondriyalardagi K⁺ kanallari, jumladan ATF ga bog'liq kaliy kanalining roli alohida e'tirofga loyiq. ATF ga bog'liq kaliy kanal mitoxondriya hajmini boshqarishda, uning butunligini saqlanishida muhim ahamiyat kasb etadi. Mitoxondriya ATF ga bog'liq kanalining faollashishi "himoya mexanizmlarini" keltirib chiqaradi, ingibirlanishi esa hujayraning nobud bo'lishigacha olib kelishi mumkin.

Kalit so'zlar: Mitoxondriya, K⁺ kanallari, ATF ga bog'liq kaliy kanal, aktivatorlar, ingibitorlar.

Kirish. Mitoxondriya – tirik organizmlar, jumladan sut emizuvchilar hujayralarida energiya sintezlovchi, shuningdek fiziologik va patologik holatlarda muhim ahamiyatga ega organoid hisoblanadi. Mitoxondriya ATP sintezlashdan tashqari, hujayra fiziologiyasining turli sohalarida muhim rol o'ynaydi. Ma'lumki, mitoxondriya hajmining saqlab turilishida K⁺ ionlarining transporti alohida ahamiyat kasb etadi. Jumladan K⁺ transportini amalga oshiruvchi mitoxondriya ATF ga bog'liq kaliy kanali (mitoK⁺ ATP-kanal) turli patologik holatlarda membrana potensialini qisman qayta tiklaydi, mitoxondriya ichida kalsiy to'planishini ingibirlab, protonlar harakati davomiyini stimullaydi. Ushbu kanal aktivatorlar bilan faollashishi natijasida yurak infarkt hajmini kamaytirib yurak to'qimalarini himoya qilishda, ya'ni sitoproteksiya va kardioproteksiyada, shuningdek gipoksiyada adaptatsiya mexanizmlarining shakllanishida muhim rol o'ynaydi.

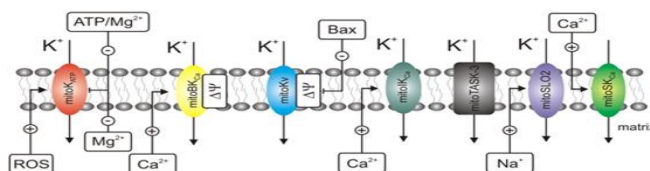
Mavzuga oid adabiyotlar tahlili. Mitoxondriya hujayralarning «energetik generatori» bo'lib, Krebs siklida hosil bo'lgan elektronlarni nafas olish zanjiri orqali tashiydi va oksidlanishli fosforlanish jarayoni natijasida ATP sintezini, shuningdek ichki membranasida transmembrana potentsiali generatsiyasini amalga oshiradi [1]. Mitoxondriya hajmining saqlab turilishida K⁺ ionlarining transporti muhim o'rin egallaydi. Dastavval, mitoxondriyaning hajmini saqlab turish uchun unga kationlar kirishi va chiqish tizimi bo'lishi kerak, deb faraz qilingan [2], va keyinchalik bu faraz tajribalarda tasdiqlangan [3, 4, 5]. K⁺ ionlarining mitoxondriyaga kirish tezligi past bo'lganligidan, dastlab u ionlarning membranalar orqali diffuziyasi tufayligina kiradi, deb taxmin qilingan [6]. 1981 yilda G.D.Mironovaning "Mitoxondriyalarning transporti" laboratoriyasida [7], keyinchalik esa boshqa tadqiqotchilar tomonidan ham mitoxondriyaning ichki membranasidan K⁺ uchun selektiv kanal ajratib olingan va bu kanal uniportyor ekanligi aniqlangan [8]. Ma'lumki, mitoxondriyada K⁺ ionlari transportining 2 ta, ya'ni uniportyor va antiportyor tizimi mavjud bo'lib, ular orqali K⁺ ionlarining matriksga kirishi va chiqishi amalga oshadi [9]. Bu esa mitoxondriyada K⁺ sikli mavjudligini bildiradi (1-rasm).



1- rasml. Mitoxondriyada kaliy sikli [10]

ЭТЦ-електрон ташувчи занжир, ММП-мембраналарaro bo'shliq.

Hozirgacha tadqiqotchilar tomonidan o'ndan ortiq K⁺ kanallari aniqlangan [11, 12, 13] (2-rasm).



2-rasm. Mitoxondriya kaliy kanallari turlari [204].

Mitoxondriya ichki membranasida birinchi bo'lib aniqlangan K⁺ kanali - mitoK+ATP-kanalidir [14]. MitoK+ATP-kanali eukariot organizmlar, jumladan turli to'qimalar hujayralari faoliyatida muhim o'rin tutuvchi selektiv kanal hisoblanadi. Ushbu kanal faoliyati ATPning fiziologik konsentratsiyasi bilan ingibirlanishi aniqlangan [14], shunga asosan, bu kanal mitoxondriyalardagi ATP ga bog'liq K⁺-kanal (mitoK+ATP-kanal) deb nomlangan. MitoK+ATP-kanali bir qator sut emizuvchilar organlari, hujayralari va limfotsitlarida [15], yuragida [16], miyada [17], skelet muskullari [18] va buyraklarida [19] aniqlangan. Shuningdek, ushbu selektiv kanal hashorotlarda, umurtqasizlardan *Caenorhabditis elegans* nematodada, o'simliklarda va bir hujayrali organizmlarda ham aniqlangan.

Tadqiqot metodologiyasi. Molekulyar biofizika sohasidagi ilmiy nazariyalar ionlarning mitoxondriya matriksiga o'tishini, sitoproteksiya bilan bog'lashga harakat qiladi. Yurak, jigar, ichak, miya va buyrak to'qimalarida mitoK+ATP-kanali sitoprotektiv mexanizmlarda ishtirok etishi aniqlangan. K⁺ kanallarini ochuvchi vositalar ta'sirida mitoxondriya K⁺kanallarining faollashishi sitoproteksiyada ahamiyatga ega [20]. 1990 yillarning oxiri 2000 yillarning boshida K+ATP-kanallarning ishemiya va ishemiya-reperfuziyadagi rolining protektor ta'sir mexanizmlari to'g'risida 3 ta asosiy gipoteza shakllandi:

1) K+ATP-kanallarning ochilishi, mitoxondriya membranasining depolyarizatsiyalanishiga, matriksning ma'lum darajada bo'kishiga va yog' kislotalari metabolizmining kuchayishiga olib keladi, bu esa o'z navbatida mitoxondriya nafas olishini faollashtirib, mitoxondriya metabolik faoliyati qayta tiklaydi [21].

2) mitoxondriya RTR sini faollashtiruvchi Ca²⁺ miqdorini kamaytirishi va Ca²⁺ akkumulyatsiyasining oldini olishi bilan bog'liq gipoteza. MitoK+ATP-kanal aktivatori - diazoksid, mitoxondriya RTR sini ingibirlash yo'li bilan apoptozning oldini olishi mumkinligi qayd etilgan [22].

3) Reperfuziya holatida ROS darajasida boshqarilishi haqidagi gipoteza.

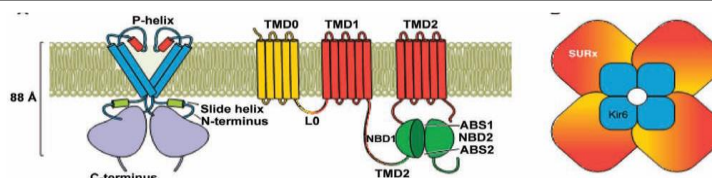
MitoK+ATP kanaliga nisbatan eng ko'p o'rganilgan modulyatorlarning tanlangan konsentratsiyasi quyidagi jadvalda keltirilgan 1-jadval [20]. Yuqoridagi ma'lumotlarga asosanib, mitoK+ATP-kanali uchun aktivator sifatida diazoksiddan, ingibitor sifatida glibenklamid, 5-gidroksidekanat kabildan foydalanish o'rinlidir. Juda ko'p to'qimalarda va hujayralarda K+ATP-kanali yuqori darajada metabolik faollikda bo'ladi. Kanal aktivatorlari bo'lgan nukleotid-difosfatlar Mg²⁺ ionlari bilan kompleks hosil qiladi, shundan so'ng SUR regulyator subbirliklarida NDBx 2 ta sitozoldagi ipchalar bilan o'zaro ta'sirlashib, kanalning ochilishiga olib keladi [22].

1-jadval

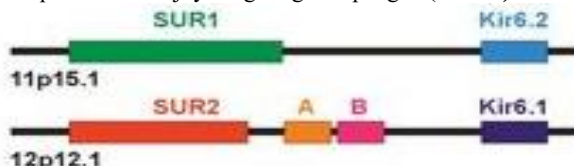
MitoK+ATP-kanali selektiv modulyatorlarining tavsiya etilgan konsentratsiyalari

Kanal nomi	Modulyatorlar	Konsentratsiya diapozoni (mkM)
MitoK+ATP	Diazoksid	10-100
	5-HD (5-gidroksidekanat)	150-500
	Glibenklamid	1-30

K+ATP-kanalning strukturaviy tuzilishi va funksiyasi ko'pgina mualliflar tomonidan amalga oshirilgan hamda eksperimental tadqiqotlarda isbotlangan [24, 25]. Ushbu kanalni 2 ta oqsil, Kir1.1b tipidagi KCNJ1 geni bilan kodlanadigan yoki yaqinda ma'lum bo'lgan CCDC51 (CCDC51 geni bilan kodlanadigan) oqsili tashkil qiladi [26]. Shuningdek, ABCB8 oqsili ham (mitochondrial sulfonyleurea receptor) mitoK+ATP-kanalining bir qismi hisoblanadi. K+ATP-kanali getero-oktomer kompleksdan, ya'ni kanal porasini xosil qiluvchi to'rtta – Kir6.x (Kir6.2 yoki Kir6.1) subbirliklar va kanal funksiyasini boshqaruvchi, ya'ni kanal aktivatorlari ta'sirida sezgir soha sifatida o'rin tutuvchi to'rtta qo'shimcha oqsillar – sulfomonilmochevinaga bog'liq retseptorlar SURx (SUR1, SUR2A yoki SUR2B) kabi tarkibiy qismlardan tuzilgan (3-rasm) [26]. SUR subbirlikning tarkibi 3 ta sohada – ya'ni, TMD0 (5 TMs), TMD1 (6 TMs) va TMD2 (6 TMs) sohalarida joylashgan 17 ta transmembrana domen qismlardan – TMs (membranani teshib o'tuvchi) tashkil topgan. K+ATP-kanalining aktivatorlari TMD2 domen soha joylashgan – Tyr1059, Leu1087 va Arg1218, Asn1320 aminokislota qoldiqlari sohalar bilan bog'lanish xosil qilishi aniqlangan.

3-rasm. K⁺ ATP-kanalining tuzilishi [27].

Shuningdek, K⁺ATP-kanalining hujayra membranasi ichki qismida joylashgan – nukleotid bog'lovchi sohalari – NBD-1 va NBD-2, shuningdek, A va V sohalar kanal faolligining ATR va Mg ATR ta'sirida endogen regulyatsiya qilinishida ishtirok etishi aniqlangan [28]. Ular AVS-transportyorlar sinfiga kiradi (ATP-binding cassette transporters), ularning asosiy vazifasi hujayra ehtiyojlari, masalan, membrana bo'ylab turli substratlarning translokatsiyasi kabilar uchun ATP energiyasidan foydalanishdir. Odamning yurak-qon tomirlaridagi K⁺ATP-kanalining genlari tuzilishi o'rganilganda, Kir6.2 va SUR1 genlari odamning 11p15.1 xromosomasida bir qatorda ketma-ket, Kir6.1 va SUR2 genlari 12p12.1 xromosomasida bir qatorda ketma-ket, shuningdek ikkala xromosomada qo'shni bo'lib joylashganligi aniqlangan (4-rasm).

4-rasm. Odamdagi K⁺ ATP-kanali genining strukturasi [163].

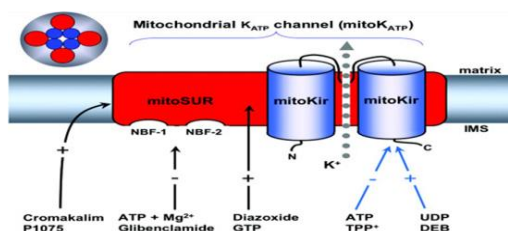
Shuni alohida ta'kidlab o'tish joizki, mitoxondriyada 37 ta gen mavjud bo'lib, ularning har biri minglab nusxalardan iborat. Ushbu 37 ta genning 13 tasi nafas zanjiri oqsillarini, 22 tasi tRNK oqsillarini, 2 tasi esa rRNK oqsillarini kodlaydi. Mitoxondriyadagi oksidlanish va fosforlanishda, ATR ishlab chiqarishda qatnashadigan oqsillar asosan yadro DNK sida kodlanadi [29]. ATPga bog'liq kaliy kanallarini ochuvchi birikmalar, ya'ni kanal aktivatorlari kimyoviy tuzilishi jihatidan kanal blokatorlariga qaraganda xilma-xildir. MitoK⁺ATP-kanali modulyatorlaridan eng ko'p qo'llaniladiganlari 2-jadvalda keltirilgan.

2-jadval

MitoK⁺ ATP -kanali modulyatorlari

Aktivatorlar	Ingibitorlar
 ДИАЗОКСИД НИКОРОНДИЛ	 5-HD ГЛИБЕНКЛАМИД

Bugungi kunga kelib K⁺ ionlarining mitoxondriyaga oqib kirishi yuqori membrana (matriksdagi manfiy) potentsiali natijasida yuzaga keladi, deb qaraladi. Ushbu kanalning klassik aktivatori diazoksid suksinatdegidrogenaza fermentiga ingibirlovchi ta'sir qilish orqali oqsil subbirlikni faollashtirishi mumkin yoki bevosita oqsil subbirlikka ta'sir etish yo'li bilan kanalni faollashtirishi ham mumkin. Natijada, K⁺ ionlari sitozoldan mitoxondriya matriksi tomon kira boshlaydi. Kanalning klassik blokatori glibenklamid SUR–retseptorlariga, 5-ND esa oqsil komponentlariga ingibirlovchi ta'sir etishi tufayli mitoxondriya ichki membranasining sitozol qismida joylashgan retseptorlar bloklanadi va natijada kanal ingibirlanadi. G.D.Mironova va uning hammualliflari tomonidan olib borilgan tadqiqotlarga ko'ra diazoksid, kromakalim va GTP mitoSUR ga faollashtiruvchi, ATR+Mg²⁺, glibenklamid va 5-HD esa ingibirlovchi ta'sir ko'rsatadi. Bundan tashqari ATR mitoKir oqsil subbirlikka ham ingibirlovchi ta'sir etishi ifodalangan (5-rasm) [30].

5-rasm. MitoK⁺ATP-kanaliga modulyatorlarning ta'sir mexanizmi

Xulosa va takliflar. Fiziologik sharoitda mitoxondriya hajmi ichki membrana orqali ionlar oqimi, asosan K⁺ ionlari oqimi bilan boshqariladi. MitoK⁺ATP -kanal va K⁺/N⁺-antiportyorlarda taxmin qilingan molekulyar o'xshashliklar aniqlanmagan. Matriks hajmining meyorida bo'kishi fiziologik diapazonda mitoxondriya funksiyasi va metabolizmini rag'batlantiradi. Xususan, matriks hajmining ortishi kalamush jigar mitoxondriyalarida oksidlanish-fosforlanish va elektron nafas zanjiri faolligining oshishi bilan bog'liq yog' kislotalarining oksidlanishini rag'batlantiradi. MitoK⁺ATP-kanalining aktivatorlar bilan faollashuvi ishemiya/reperfuzyada yurak infarkt hajmini kamaytiradi va yurak to'qimalarini himoya qiladi.

Demak, mitoxondriyalar ichki membranasida joylashgan mitoKATR-kanalining faollashishi nafaqat yurak ishemik kasalliklarida, balki boshqa organlar ishemiyasida, shuningdek gipoksiya, nekroz va apoptozda, mitoxondriya hajmining boshqarilishida, hamda butunligining saqlanishida muhim ahamiyat kasb etadi.

ADABIYOTLAR

1. Logan D.C. The mitochondrial compartment // *J. Exp. Bot.* – 2006. – V. 57. – P. 1225-1243.
2. Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism // *Nature.* – 1961. – Vol. 191. – P.144-148.
3. Rottenberg H., Solomon A.K. Energy linked K⁺ uptake in mitochondria // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1965. – 20. P.85-92.
4. Garlid K. Unmasking the mitochondrial K/H exchanger: tetraethylammonium-induced K⁺-loss // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1979. – 87(3). P.842-847.
5. Skulachev V.P. & Hinkle, P.C., eds. *Chemi osmotic Proton Circuits in Biological Membranes* Addison-Wesley // Reading, Mass. – 1981.
6. Garlid K.D., Beavis A.D. Evidence for the existence of an inner membrane anion channel in mitochondria // *Biochim Biophys Acta.* – 1986. – 853. P.187-204.
7. Миронова Г.Д., Федотчева Н.И., Макаров П.Р., Проневич Л.А., Миронов Г.П. Белок из митохондрий сердца быка, индуцирующий канальную калиевую проводимость бислойных липидных мембран // *Биофизика.* – 1981. – Т. 26, №3, С. 451-457.
8. Скарга Ю.Ю., Долгачева Л.П., Федотчева Н.И., Миронова Г.Д. Влияние антител к митохондриальному K⁺ - транспортирующему белку на транспорт K⁺ в митохондриях печени крысы. // *Украинский биохимический журнал.* – 1987. – Т. 59, №6. С.54-59.
9. Garlid K.D., Paucek P. The mitochondrial potassium cycle // *IUBMB Life.* – 2001. – 52. P.153-158.
10. Garlid K.D., Paucek P. Mitochondrial potassium transport: the K(+) cycle // *Biochim Biophys Acta.* – 2003. – 30. 1606(1-3). P.23-41.
11. Szabo I., Zoratti M Mitochondrial channels: ion fluxes and more // *Physiol Rev.* – 2014. – 94. P.519-608.
12. O'Rourke B. Evidence for Mitochondrial K⁺ Channels and Their Role in Cardioprotection // *Circulation Research.* – 2004. – 94. – P.420-432.
13. Smith C.O., Nehrke K., Brookes PS. The Slo(w) path to identifying the mitochondrial channels responsible for ischemic protection // *Biochem J.* – 2017. – 474. P.2067-2094.
14. Wrzosek A., Augustynek B., Żochowska M., Szewczyk A. Mitochondrial Potassium Channels as Druggable Targets // *Biomolecules.* – 2020. – 10, 8. 1200.
15. Inoue I., Nagase H., Kishi K., Higuti T. ATP-sensitive K⁺ channel in the mitochondrial inner membrane // *Nature.* – 1991. – 352. P. 244-247.
16. Dahlem Yu.A. , Horn T.F. W., Bustinas L., Gonoi T., Wolf G., Siemen D. The human mitochondrial KATP channel is modulated by calcium and nitric oxide: a patch-clamp approach // *Biochim Biophys Acta.* – 2004. – 1656(1). P.46-56.
17. Garlid K.D., Paucek P., Yarov-Yarovoy V., Sun X., Schindler P. The mitochondrial Katp channel as a receptor for potassium channel openers // *J. Biol. Chem.*, – 1996. – V. 271, № 15. P. 8796-8799.
18. Kulawiak B., Bednarczyk P. Reconstitution of brain mitochondria inner membrane into planar lipid bilayer // *Acta Neurobiol Exp (Wars).* – 2005. – V 65(3). P.271-276.
19. Debska G., Kicinska A., Skalska J., Szewczyk A., May R., Elger Ch.E., Kunz W.S. Opening of potassium channels modulates mitochondrial function in rat skeletal muscle // *Biochim Biophys Acta.* – 2002. – 1556(2-3). P.97-105.
20. Cancherini D.V., Trabuco L.G., Rebouças N.A., Kowaltowski A.J. ATP-sensitive K⁺ channels in renal mitochondria // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2003. – 285. P.F1291-F1296.
21. Augustynek B., Kunz W.S. Szewczyk A. Guide to the Pharmacology of Mitochondrial Potassium Channels // *Handbook of Experimental Pharmacology.* – 2016. – 79. P.20.
22. Lim K. H., Javadov, S. A., Das, M., Clarke, S. J., Suleiman, M. S., and Halestrap, A. P. The effects of ischaemic preconditioning, diazoxide and 5-hydroxydecanoate on rat heart mitochondrial volume and respiration // *J. Physiol.* – 2002. – V. 545. – P. 961-97.
23. Akao M., O'Rourke B., Teshima Y., Seharaseyon J., Marban E. Mechanistically distinct steps in the mitochondrial death pathway triggered by oxidative stress in cardiac myocytes // *Circ Res.* – 2003. – V. 92; N 2. –P.186-94.
24. Walsh K.B. Screening Technologies for Inward Rectifier Potassium Channels: Discovery of New Blockers and Activators. *SLAS Discov.* – 2020. – 25. P.420-433.
25. Mironova G. D., Negoda A. E., Marinov B. S., Paucek P., Costa A. D., Grigoriev S.M., Skarga Y.Y., Garlid K.D. Functional distinctions between the mitochondrial ATP-dependent K⁺ channel (mitoKATP) and its inward rectifier subunit (mitoKIR) // *J. Biol. Chem.* – 2004. – V.279. P.32562-32568.
26. Garlid K.D., Paucek P. The mitochondrial potassium cycle // *IUBMB Life.* – 2001. – 52. P.153-158.
27. Paggio A., Checchetto V., Campo A., Menabò R., Marco G.D., Lisa F.D., Szabo I., Rizzuto R., Stefani D.D. Identification of an ATP-sensitive potassium channel in mitochondria // *Nature.* – 2019. – 572 (7771). P.609-613.
28. Logan D.C. The mitochondrial compartment // *J. Exp. Bot.* – 2006. – V. 57. – P. 1225-1243.
29. Nichols C.G., Singh G.K., Grange D.K. KATP Channels and Cardiovascular Disease // *Circulation Research.* – 2013. – 112. P.1059-1072.
30. Nichols C.G., Singh G.K., Grange D.K. KATP Channels and Cardiovascular Disease // *Circulation Research.* – 2013. – 112. P.1059-1072.
31. Mironova G. D., Negoda A. E., Marinov B. S., Paucek P., Costa A. D., Grigoriev S.M., Skarga Y.Y., Garlid K.D. Functional distinctions between the mitochondrial ATP-dependent K⁺ channel (mitoKATP) and its inward rectifier subunit (mitoKIR) // *J. Biol. Chem.* – 2004. – V.279. P.32562-32568.

