



*«Веснік Гродзенскага дзяржаўнага ўніверсітэта імя Янкі Купалы.  
Серыя 5. Эканоміка. Сацыялогія. Біялогія»*

Заснавальнік – Установа адукацыі «Гродзенскі дзяржаўны ўніверсітэт імя Янкі Купалы».

Часопіс зарэгістраваны ў Міністэрстве інфармацыі Рэспублікі Беларусь.

Пасведчанне № 1459 ад 01.07.2011.

Навуковы, вытворча-практычны часопіс  
Выдаецца з ліпеня 2011 года, выходзіць 3 разы на год.

**“Vesnik Hrodzenskaha Dziarzhounaha Universiteta Imia Ianki Kupaly.  
Seryia 5. Ekanomika. Satsyialohiia. Biialohiia”**

*Часопіс уключаны ў Пералік навуковых выданняў  
Рэспублікі Беларусь для апублікавання вынікаў  
дысертацыйных даследаванняў*

Часопіс асвятляе пытанні эканамічнага росту і канкурэнтаздольнасці, эканамічнай навукі і адукацыі, інавацыі і інвестыцыі, мікраэканомікі, макраэканамічнага рэгулявання, фінансаў і крэдыту, сусветнай эканомікі, рэгіянальнай эканомікі, сферы паслуг і крэатыўнай эканомікі, эканомікі прадпрыемства; матэматычнай і інструментальнай метадалогіі эканомікі, сацыяльнай палітыкі і ўстойлівага развіцця; тэорыі, метадалогіі і гісторыі сацыялогіі, эканамічнай сацыялогіі, сацыяльнай структуры, сацыяльных інстытутаў і працэсаў, сацыялогіі культуры і духоўнага жыцця, сацыялогіі кіравання; батанікі, заалогіі, фізіялогіі жывёл, гісталагіі, матэрыяльных умоў жыцця, біяхіміі, малекулярнай біялогіі, біяфізікі, агульнай экалогіі, гідрабіялогіі, экалагічнага выхавання і экалагічнай адукацыі. Публікуюцца таксама рэцэнзіі, артыкулы, прысвечаныя выдатным беларускім вучоным, хроніка навуковага жыцця ГрДУ імя Янкі Купалы, іншыя матэрыялы.

Артыкулы друкуюцца на беларускай, рускай, польскай, англійскай мовах.

Разлічаны на спецыялістаў і шырокае кола чытачоў.

**Нашы падпісныя індэксy: для індывідуальных падпісчыкаў – 01329, для арганізацый – 013292.**

Адрас рэдакцыі: вул. Ажэшкі, 22,  
230023, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь.  
Тэл./факс: 8(0152) 73-19-10.

Адрас для карэспандэнцыі: вул. Леніна, 4,  
230025, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь.  
Тэл.: 8(0152) 77-21-47, +375 33 6893315,  
e-mail: vesnik@grsu.by

*Адрас вэб-сайта: <http://vesnik.grsu.by>*

Рэдактар: Т.В. Комар.

Падрыхтоўка арыгінал-макета: Т.А. Пахомава.

Падпісана да друку 12.10.2015. Фармат 70 × 108%. Папера афсетная. Рызаграфія.  
Ум. друк. арк. 14,18. Ул.-выд. арк. 17,21. Тыраж 100 экз. Заказ 092.

Надрукавана на тэхніцы выдавецкага цэнтра

Установы адукацыі «Гродзенскі дзяржаўны ўніверсітэт імя Янкі Купалы».

ЛП № 02330/0494172 ад 03.04.2009.

Зав. Тэлеграфны, 15а, 230023, г. Гродна. Тэл.: 8(0152) 72-12-96, e-mail: pko\_izdat@grsu.by

**№ 3 (202), 2015**

## Навуковы, вытворча-практычны рэцэнзуемы часопіс

«Веснік Гродзенскага дзяржаўнага ўніверсітэта імя Янкі Купалы.  
Серыя 5. Эканоміка. Сацыялогія. Біялогія»

Галоўны рэдактар – **Андрэй Дзмітрыевіч Кароль**, доктар педагагічных навук (Гродна, Беларусь)

Намеснік галоўнага рэдактара – **Аляксандр Мікалаевіч Нечухрын**, доктар гістарычных навук, прафесар (Гродна, Беларусь)

### Міжнародны рэдакцыйны савет:

**Бабосаў Яўген Міхайлавіч**, доктар філасофскіх навук, прафесар, акадэмік НАН Беларусі (Мінск, Беларусь)

**Брышэўска Марыя**, доктар біялагічных навук, прафесар (Лодзь, Польшча)

**Замараева Марыя**, доктар біялагічных навук, прафесар (Беласток, Польшча)

**Кароль Андрэй Дзмітрыевіч**, доктар педагагічных навук, дацэнт,  
старшыня рэдакцыйнага савета (Гродна, Беларусь)

**Касядоўскі Войцех**, доктар эканамічных навук, прафесар (Торунь, Польшча)

**Катляроў Ігар Васільевіч**, доктар сацыялагічных навук, прафесар (Мінск, Беларусь)

**Кацілка Валерый Валянцінавіч**, доктар эканамічных навук, прафесар, акадэмік РАПН РФ (Масква, Расія)

**Садоўскі Андэжэй**, доктар сацыялагічных навук, прафесар (Беласток, Польшча)

**Тарасевіч Леанід Сцяпанавіч**, доктар эканамічных навук, прафесар,

прэзідэнт Санкт-Пецярбургскага дзяржаўнага ўніверсітэта эканомікі і фінансаў,

намеснік старшыні рэдакцыйнага савета (Санкт-Пецярбург, Расія)

**Хадсан Рэй (Hudson Ray)**, доктар эканамічных навук, прафесар (Дарэм, Вялікабрытанія)

**Хацкевіч Генадзь Аляксеевіч**, доктар эканамічных навук, прафесар,

намеснік старшыні рэдакцыйнага савета (Гродна, Беларусь)

**Шымаў Уладзімір Мікалаевіч**, доктар эканамічных навук, прафесар,

намеснік старшыні рэдакцыйнага савета (Мінск, Беларусь)

Адказны сакратар рэдакцыі – **Наталія Сяргееўна Шаршаневіч**, кандыдат філасофскіх навук (Гродна, Беларусь).

Тэл.: 8(0152) 77 21 47, +375 33 6893315, e-mail: vesnik@grsu.by

### Рэдакцыйная калегія:

**Фачееў Уладзімір Сяргеевіч**, доктар эканамічных навук, прафесар,

адказны рэдактар (Гродна, Беларусь)

**Карпіцкая Марына Яўгенаўна**, кандыдат эканамічных навук, дацэнт,

намеснік адказнага рэдактара па навуковым напрамку «эканоміка» (Гродна, Беларусь)

**Мыслівец Мікалай Лявонцьеўвіч**, кандыдат сацыялагічных навук, дацэнт,

намеснік адказнага рэдактара па навуковым напрамку «сацыялогія» (Гродна, Беларусь)

**Кануннікава Ніна Паўлаўна**, доктар біялагічных навук, дацэнт,

намеснік адказнага рэдактара па навуковым напрамку «біялогія» (Гродна, Беларусь)

**Акуліч Іван Людвігавіч**, доктар эканамічных навук, прафесар (Мінск, Беларусь)

**Александровіч Якуб Мустафавіч**, доктар эканамічных навук, прафесар (Мінск, Беларусь)

**Апанасовіч Уладзімір Уладзіміравіч**, доктар фізіка-матэматычных навук, прафесар (Мінск, Беларусь)

**Богдан Ніна Іванаўна**, доктар эканамічных навук, прафесар (Мінск, Беларусь)

**Богуш Таццяна Аляксандраўна**, кандыдат сацыялагічных навук, дацэнт (Гродна, Беларусь)

**Бурдзь Васіль Мікалаевіч**, доктар хімічных навук, дацэнт (Гродна, Беларусь)

**Бяспамятных Мікалай Нікіфаравіч**, кандыдат філасофскіх навук, дацэнт (Гродна, Беларусь)

**Дарашэвіч Энгельс Канстанцінавіч**, доктар філасофскіх навук, прафесар (Мінск, Беларусь)

**Емяльячык Сяргей Уладзіміравіч**, кандыдат медыцынскіх навук, дацэнт (Гродна, Беларусь)

**Заводнік Ілья Барысавіч**, доктар біялагічных навук, дацэнт (Гродна, Беларусь)

**Карлік Аляксандр Яўсеевіч**, доктар эканамічных навук, прафесар (Санкт-Пецярбург, Расія)

**Клісінскі Януш**, доктар эканамічных навук, прафесар (Бельска-Бяла, Польшча)

**Лучанок Аляксандр Іванавіч**, доктар эканамічных навук, прафесар (Мінск, Беларусь)

**Майсейнак Андрэй Георгіевіч**, доктар біялагічных навук, прафесар, член-карэспандэнт НАН Беларусі (Гродна, Беларусь)

**Мядзведзеў Віталь Фядосавіч**, доктар эканамічных навук, прафесар, член-карэспандэнт НАН Беларусі (Мінск, Беларусь)

**Мхітаран Уладзімір Сяргеевіч**, доктар эканамічных навук, прафесар,

сапраўдны член Міжнароднай акадэміі навук вышэйшай школы (Масква, Расія)

**Нехарошова Людміла Мікалаеўна**, доктар эканамічных навук, прафесар (Мінск, Беларусь)

**Рудзянкоў Уладзімір Міхайлавіч**, доктар тэхнічных навук, прафесар (Мінск, Беларусь)

**Русецкая Ванда Іванаўна**, доктар сацыялагічных навук, прафесар (Мінск, Беларусь)

**Саладоўнікаў Сяргей Юр'евіч**, доктар эканамічных навук, дацэнт (Мінск, Беларусь)

**Сарокіна Тамара Уладзіміраўна**, доктар эканамічных навук, прафесар (Мінск, Беларусь)

**Созінаў Алег Віктаравіч**, кандыдат біялагічных навук, дацэнт (Гродна, Беларусь)

**Сянько Ганна Мікалаеўна**, доктар эканамічных навук, дацэнт (Мінск, Беларусь)

**Тамашунас Эадорас**, доктар сацыялагічных навук, дацэнт (Шаўляй, Літва)

**Чаранкевіч Сяргей Мікалаевіч**, доктар біялагічных навук, прафесар (Мінск, Беларусь)

**Чумак Анатоль Георгіевіч**, доктар біялагічных навук, прафесар (Мінск, Беларусь)

**Шавель Сяргей Аляксандравіч**, доктар сацыялагічных навук, прафесар (Мінск, Беларусь)

**Шэгда Анатоль Васільевіч**, доктар эканамічных навук, прафесар (Кіеў, Украіна)

### Нашы партнёры:

Беластоцкі політэхнічны ўніверсітэт (Польшча); Вільнюскі тэхнічны ўніверсітэт імя Гедымінаса (Літва); Кіеўскі нацыянальны ўніверсітэт імя Т. Шаўчэнкі (Украіна); Універсітэт у Беластоку (Польшча); Універсітэт Вітаўта Вялікага (Літва); Універсітэт у Лодзі (Польшча); Універсітэт прыкладных навук Біберах (Германія); Шаўляйскі ўніверсітэт (Літва).

# Змест

## Эканоміка

### *Эканамічная навука і адукацыя*

*Свиридо́нок А.И., Хацкевич Г.А.* Роль науки и образования в обеспечении научно-технологической безопасности государства.....6

*Воронцов Е.В., Василевич Т.Н.* Интеллектуальные ресурсы – определяющий фактор в обеспечении эффективной деятельности учреждений высшего образования.....17

### *Інавацыі і інвестыцыі*

*Ахметганеева И.Т.* Оценка инновационно-технологического развития машиностроительного комплекса Республики Беларусь на основе построения инновационно-технологической матрицы.....26

### *Макразканамічнае рэгуляванне*

*Корбут Л.В.* Сельское хозяйство в качестве системообразующего элемента сельской экономики: проблемы развития и перспективы.....34

### *Фінансы і крэдыт*

*Сорокина Т.В., Цимбаленко С.Н.* Финансовый механизм государственной поддержки льняного подкомплекса Республики Беларусь.....41

*Витун С.Е., Юхно А.М.* Анализ подходов к определению эффективности работы коммерческого банка на рынке услуг, предоставляемых посредством платежных карточек.....48

### *Рэгіянальная эканоміка*

*Селюжицкая Т.В.* Статистическая оценка устойчивого развития региона.....53

### *Эканоміка прадпрыемства*

*Холод Н.И., Ефремов А.А.* Оценка вероятностных характеристик ремонтного цикла машинно-тракторного парка предприятий АПК с помощью уравнений Колмогорова.....65

### *Матэматычныя і інструментальныя метады эканомікі*

*Гринь Н.В.* Анализ кредитоспособности белорусской экономики на основе системы статистических кредитных рейтингов.....71

## Сацыялогія

### *Тэорыя, метадалогія і гісторыя сацыялогіі*

*Алейникова С.М.* Евгений Хлебцевич – библиограф, социолог, религиовед.....81

*Гаврилик О.Н.* Социальные функции денег: опыт социологического исследования.....87

### *Эканамічная сацыялогія*

*Блохин В.Н. (Смоленск, Россия).* Состояние социально-экономической динамики сельских территорий российско-белорусского приграничья. Часть I.....92

### *Сацыяльная структура, сацыяльныя інстытуты і працэсы*

*Пастух Т.Я. (Львов, Украина).* Имидж города как научная категория: обоснование позиции феномена в рамках социологического знания.....102

## Біялогія

### *Фізіялогія жывёл*

*Аверин В.С.* Факторы, влияющие на переход <sup>90</sup>Sr в звене «рацион – продукция животноводства».....108

*Гричик В.В.* Птицы заказника «Налибокская пуща» и сопредельной территории.....116

*Коцур В.М.* Наземные моллюски (Mollusca, Gastropoda) черноольховых лесов Белорусского Поозерья.....123

### *Гісталагія*

*Емельянич С.В., Зиматкин С.М., Рубцов Г.К., Безручко Н.В. (Беларусь – Россия).* Маркерные биохимические показатели крови в оценке динамики подпеченочного холестаза у крыс.....130

### *Матэрыяльныя ўмовы жыцця. Біяхімія. Малекулярная біялогія. Біяфізіка*

*Заводник И.Б.* Реакции органического трет-бутилгидропероксида с гем-содержащими белками эритроцитов и митохондрий.....137

*Головач Н.Г., Чецевик В.Т., Струмило С.А., Анисько П.Е., Лапишина Е.А., Заводник И.Б. (Беларусь – Польша).* Кальциевая сигнализация в клетке.....143

### *Агульная экалогія. Гідрабіялогія*

*Ковальчук Н.В., Белова Е.А., Юхневич Г.Г.* Оценка состояния снегового покрова г. Гродно.....149

УДК 577.352

Н.Г. Головач, В.Т. Чещевик, С.А. Струмило, П.Е. Анисько,  
Е.А. Лапшина, И.Б. Заводник

## КАЛЬЦИЕВАЯ СИГНАЛИЗАЦИЯ В КЛЕТКЕ

Изменение физиологического состояния клетки связано с изменением концентрации кальция во всех компартаментах клетки. Транзиторное повышение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме клеток различных типов, которое может распространяться в виде  $\text{Ca}^{2+}$ -волны, приводит к активации  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых и  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулин-зависимых белков и ферментов, реорганизации цитоскелета, индуцирует изменение функционального состояния клетки. Роль клеточного сенсора  $\text{Ca}^{2+}$  и регулятора кальциевой сигнализации играют митохондрии. Кальций является ключевым регулятором митохондриальной функции и стимулирует синтез аденозин-5'-трифосфата (АТФ) в органелле на разных уровнях. Избыточное накопление  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондриях может приводить к генерации кислородных свободных радикалов, формированию пор высокой проницаемости и истечению цитохрома *c*, индуцируя апоптоз. Нарушение регуляции митохондриального  $\text{Ca}^{2+}$ -гомеостаза играет ключевую роль в развитии определенных патологий.

**Ключевые слова:** вторичный мессенджер,  $\text{Ca}^{2+}$ -канал, митохондрии,  $\text{Ca}^{2+}$ -осцилляции, инозитол-1,4,5-трифосфат, рианодинновый рецептор, митохондриальный кальциевый унипортер, потенциал-зависимый анионный канал, поры высокой проницаемости, транспортер аденин нуклеотидов, митохондриальный переход с образованием пор высокой проницаемости.

**Введение.** Ионы  $\text{Ca}^{2+}$  играют роль важнейшего клеточного вторичного мессенджера и используются во множестве процессов, среди которых мышечное сокращение, выброс нейротрансмиттеров из нервных окончаний, зрительные процессы в клетках сетчатки глаза, клеточная пролиферация, дифференциация, секреция, миграция клеток, экспрессия генов и метаболизм [1]. Выброс  $\text{Ca}^{2+}$  из эндоплазматического ретикулума, поступление кальция из других клеточных депо и внеклеточного пространства в цитозоль приводят к связыванию его сигнальными белками, которые при этом активируются, в том числе за счет кальций-индуцируемых структурных перестроек [1]. Локализованная в пространстве и ограниченная по времени активность  $\text{Ca}^{2+}$  называется  $\text{Ca}^{2+}$ -волной [2].

Для тонкой регуляции кальциевого сигнала в клетке существует широкий спектр молекул-мишеней, индуцирующих и декодирующих изменения концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке (помпы, каналы,  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающие белки,  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые ферменты, локализованные как в цитоплазме, так и в органеллах) [2; 3].

Существует сложная система поступления ионов кальция в клетку и клеточные органеллы и последующего депонирования во внутриклеточных депо: митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме, ядре, лизосомах, включающая  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы,  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -переносчики и т.д., от активности которых зависит уровень кальция в цитоплазме. Активация клеток различных типов (мышечных, нервных, нейтрофилов) связана транзиторным повышением в цитоплазме на 1–2 порядка содержания ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и включает активацию  $\text{Ca}^{2+}$ - и  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулин-зависимых белков и ферментов (НАДФН – оксидаз, фосфолипаз, цикло-

**Головач Нина Григорьевна**, аспирант каф. биохимии ГрГУ им. Янки Купалы (Гродно); науч. рук. – И.Б. Заводник, д-р биол. наук, доц., зав. каф. биохимии ГрГУ им. Янки Купалы (Гродно).

**Адрес для корреспонденции:** БЛК, 50, 230009, г. Гродно, Беларусь; e-mail: nina8@inbox.ru

**Чещевик Виталий Тадеушевич**, канд. биол. наук, доц. каф. биохимии ГрГУ им. Янки Купалы (Гродно).

**Адрес для корреспонденции:** БЛК, 50, 230009, г. Гродно, Беларусь; e-mail: cheshevik\_vt@grsu.by

**Струмило Славмир Александрович**, д-р биол. наук, проф., проф. каф. биохимии и цитологии Университета в Белостоке (Белосток, Польша).

**Адрес для корреспонденции:** ул. Сверкова, 20В, 15-950, г. Белосток, Польша; e-mail: sstrum@uwb.edu.pl

**Анисько Пётр Евгеньевич**, канд. биол. наук, доц. каф. биохимии ГрГУ им. Янки Купалы (Гродно).

**Адрес для корреспонденции:** БЛК, 50, 230009, г. Гродно, Беларусь; e-mail: p.anisko@grsu.by

**Лапшина Елена Алексеевна**, канд. биол. наук, инженер каф. биохимии ГрГУ им. Янки Купалы (Гродно).

**Адрес для корреспонденции:** БЛК, 50, 230009, г. Гродно, Беларусь; e-mail: lapshina\_el1953@mail.ru

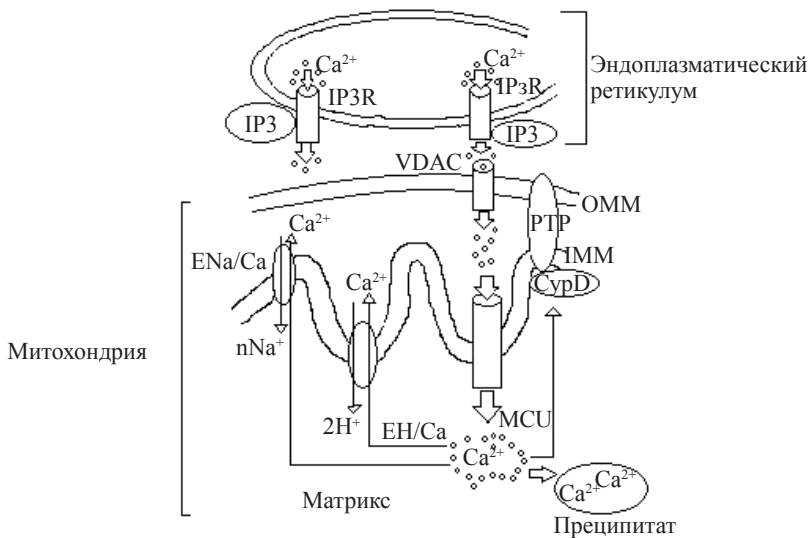
**Заводник Илья Борисович**, д-р биол. наук, доц., зав. каф. биохимии ГрГУ им. Янки Купалы (Гродно).

**Адрес для корреспонденции:** БЛК, 50, 230009, г. Гродно, Беларусь; e-mail: zavodnik\_il@mail.ru

и липоксигеназ), реорганизацию цитоскелета [4]. Характерно, что концентрация ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке подвержена быстрым (в течение нескольких секунд) колебаниям, даже если внеклеточная концентрация гормона остается постоянной. Взаимодействие между  $\text{Ca}^{2+}$ -каналами внешней и внутренних мембран,  $\text{Ca}^{2+}$ -насосами, а также  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающими белками, локализованными как в мембранах, так и в цитоплазме клетки, приводит к так называемым осцилляциям  $\text{Ca}^{2+}$  [1–3].

**Транспорт ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку.** В настоящее время идентифицированы несколько основных белковых комплексов, которые контролируют транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку [5; 6]. В первую очередь это группа кальциевых насосов,  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаз, различающихся по локализации, строению, способу регуляции:  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза плазматической мембраны (plasma-membrane  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase, PMCA), удаляющая ионы кальция из цитоплазмы во внеклеточную среду,  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза мембран сарко(эндо)плазматического ретикулума (sarco(endo)plasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase, SERCA), «закачивающая» ионы кальция в сарко(эндо)плазматический ретикулум. Существуют также многочисленные рецепторы/ионные каналы. Рецептор инозитол-1,4,5-трифосфата (inositol-1,4,5-triphosphate,  $\text{IP}_3$ ), расположенный на поверхности эндоплазматического ретикулума (и других немитохондриальных депо), ассоциирован с каналом, контролирующим выброс ионов кальция из клеточных депо. В плазматической мембране клетки локализован ионный канал SOC (store-operated channel),  $\text{Ca}^{2+}$ -канал, активируемый в результате истощения эндоплазматического ретикулума [7]. Следует отметить, что по своей емкости митохондрии представляют важнейший клеточный буфер  $\text{Ca}^{2+}$ , значительно превосходящий эндоплазматический ретикулум.

Изменение содержания кальция в цитоплазме может быть результатом как поступления ионов из межклеточного пространства, представляющего неограниченный резервуар кальция с концентрацией  $\sim 1$  мМ, так и из внутриклеточных объемов: эндоплазматического ретикулума и митохондрий (депо кальция, для которых приводят значения концентраций  $\text{Ca}^{2+}$  от нескольких мкМ до 100 мкМ и более). Эти процессы обеспечивают специфические каналы и транспортеры. В настоящее время митохондрии рассматриваются как сенсор ионов кальция и регулятор  $\text{Ca}^{2+}$ -сигнализации в клетке [8–10]. Аккумуляция ионов кальция энергизованными митохондриями представляет важнейшую физиологическую реакцию. На рисунке 1 представлены основные пути регуляции уровня ионов кальция в клетке.



Пояснения: MCU – кальциевый унипортер; E –  $\text{Ca}^{2+}/\text{nNa}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -антипортеры, локализованные во внутренней митохондриальной мембране; PTP – пора высокой проницаемости; CypD – циклофилин D;  $\text{IP}_3\text{R}$  – рецептор инозитол-1,4,5-трифосфата – кальциевый канал, локализованный в мембране эндоплазматического ретикулума; VDAC – потенциал-зависимый анионный канал, локализованный во внешней митохондриальной мембране; показано морфологическое и функциональное взаимодействие митохондрий и эндоплазматического ретикулума.

**Рисунок 1 – Стандартная модель аккумуляции  $\text{Ca}^{2+}$  митохондриями**



Внутриклеточная концентрация ионов  $\text{Ca}^{2+}$  может резко повышаться (изменяться) при воздействии управляющих сигналов, регулирующих открытие кальциевых каналов и включение кальциевых насосов ( $\text{Ca}^{2+}$  – АТРаз) в плазматической и внутриклеточной (саркоплазматический/эндоплазматический ретикулум, митохондрии) мембранах. Ионные каналы в плазматической мембране и мембранах внутриклеточных депо быстро доставляют ионы  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазму клетки, медленное удаление ионов обеспечивает активный экспорт из цитоплазмы.

Кальциевый канал – рецептор инозитолтрифосфата представляет тетрамер, состоящий из одинаковых субъединиц, которые формируют неспецифическую пору для иона. Рианодинорный рецептор, чувствительный к алкалоиду рианодину, каналоформер, экспрессируется в возбудимых клетках и может функционировать согласованно с рецептором  $\text{IP}_3$ . Рианодинорный рецептор также является тетрамером и формирует неселективную ионную пору, обеспечивающую поступление ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из эндоплазматического ретикулума. Активность канала, помимо концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , регулируется также АТФ и  $\text{Mg}^{2+}$ . Физиологическим активатором рианодинорных рецепторов является циклическая АДФ-рибоза, синтез которой из НАД осуществляет АДФ-рибозилциклаза. Взаимодействие между  $\text{Ca}^{2+}$ -каналами внешней и внутренней мембран,  $\text{Ca}^{2+}$ -насосами,  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающими белками мембран и цитоплазмы приводят к осцилляциям  $\text{Ca}^{2+}$ -периодическим флуктуациям его концентрациям в цитоплазме. В невозбудимых клетках основным триггером кальциевых осцилляций является  $\text{IP}_3$ . Концентрация в цитоплазме образующегося  $\text{IP}_3$  достаточна высока, чтобы активировать все молекулы соответствующих рецепторов, однако выход ионов  $\text{Ca}^{2+}$  происходит только в так называемых «горячих» участках клетки. В возбудимых клетках основной выход  $\text{Ca}^{2+}$  происходит через потенциал-управляемые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы, сопряженные с рианодинорными рецепторами. За счет сопряжения этих двух типов каналов выход ионов  $\text{Ca}^{2+}$  приводит к распространению  $\text{Ca}^{2+}$ -волны возбуждения рианодинорных рецепторов вдоль мембран ретикулума. За фронтом  $\text{Ca}^{2+}$ -волны происходит снижение уровня  $\text{Ca}^{2+}$  вследствие опустошения ретикулума и работы  $\text{Ca}^{2+}$ -насосов, удаляющих  $\text{Ca}^{2+}$  из цитоплазмы. В некоторых тканях  $\text{Ca}^{2+}$ -осцилляции, возникающие в одной клетке, могут вызывать осцилляцию концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в соседних клетках, причем с той же частотой, что и в клетке, индуцировавший этот процесс [2; 3].

**Роль митохондрий в кальциевой сигнализации.** Митохондрии, динамичные и пластичные органеллы, биохимически обеспечивающие энергосистему клетки, вовлечены во множество метаболических процессов: цикл трикарбоновых кислот,  $\beta$ -окисление жирных кислот, клеточную сигнализацию [11]. Нарушения митохондриальной биохимии и физиологии играют определяющую роль в развитии многих патологических процессов [11]. Поступление ионов кальция в митохондрии обеспечивает действующий в одном направлении (из цитоплазмы в матрикс митохондрий) селективный унипортер, истечение ионов кальция из митохондрий обеспечивают электронейтральные обменники, сопрягающие перенос кальция с переносом протонов либо ионов калия [12]. Митохондриальный кальциевый унипортер (mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  uniporter, MCU), который представляет канал во внутренней мембране митохондрий, характеризуется низким сродством к  $\text{Ca}^{2+}$  ( $V_{\text{max}} > 1400$  нмоль  $\text{Ca}^{2+}$ /мг белка в мин) [13]. Кажущееся расхождение между амплитудой повышений  $[\text{Ca}^{2+}]_m$  и низким сродством MCU к  $\text{Ca}^{2+}$  разрешается тем, что, как продемонстрировано, митохондрии локализованы в непосредственной близости от  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов, которые обеспечивают поступление  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазму: рецепторы, чувствительные к  $\text{IP}_3$ ; рецепторы, чувствительные к рианодину в мембране эндоплазматического (саркоплазматического) ретикулума; либо различного типа каналы в плазматической мембране: потенциал-чувствительные каналы (voltage-operated channels); каналы, управляемые количеством  $\text{Ca}^{2+}$  (store-operated channels). Это – высокоселективные  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы, локализованные в плазматических мембранах клеток, открывающиеся в ответ на истощение внутриклеточных  $\text{Ca}^{2+}$ -емкостей. Внешняя митохондриальная мембрана (outer mitochondrial membrane, ОММ) проницаема для ионов кальция благодаря VDAC (voltage-dependent anion channel, потенциал-зависимый

анионный канал), который регулирует потоки  $\text{Ca}^{2+}$  в межмембранном пространстве [14]. Митохондриальный  $\text{Ca}^{2+}$  является положительным регулятором синтеза АТФ, его основная роль – стимулировать работу ферментов цепи окислительного фосфорилирования [15].

#### **$\text{Ca}^{2+}$ -индуцированное формирование пор высокой проницаемости в митохондриях.**

При превышении определенного порогового значения концентрации кальций стимулирует формирование пор высокой проницаемости (permeability transition pores, РТР) во внутренней митохондриальной мембране. Открытие или закрытие пор высокой проницаемости зависит от соотношения индуцирующих и ингибирующих факторов [16]. Сочетание нескольких факторов может приводить к снижению уровня порога, при котором происходит открытие пор. Так, в условиях окислительного стресса при нагрузке кальцием энергизованных митохондрий добавление разобщителя приводит к формированию пор высокой проницаемости при физиологических значениях мембранного потенциала [17]. Формирование пор высокой проницаемости всегда сопровождается деполяризацией мембраны, но деполяризация не всегда сопровождается открытием пор [16].

В настоящее время известно несколько белков, вовлеченных в формирование РТР: потенциал-зависимый анионный канал (voltage-dependent anion channel, VDAC), транспортер аденин нуклеотидов (adenine nucleotide translocator, ANT) [18], который взаимодействует с белком матрикса циклофилином D, а также, вероятно, митохондриальный переносчик фосфата. Предполагают, что переносчик аденин нуклеотидов (ANT) играет, скорее, роль регулятора, а не компонента трансмембранной поры. Индуцируемое ионами кальция конформационное изменение переносчика фосфата является причиной открытия поры [18]. Окислительный стресс, потеря мембранного митохондриального потенциала,  $\text{Ca}^{2+}$ -индуцированный митохондриальный переход с образованием пор высокой проницаемости, истечение цитохрома *c* являются известными индукторами апоптоза [19].

Механизм инициации РТР связан с генерацией кислородных свободных радикалов и активацией фосфолипазы А<sub>2</sub>, что подтверждается ингибированием кальций-индуцированного РТР антиоксидантами (глутатион, ацетилцистеин) [20].  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимое уплотнение молекул и формирование доменов кардиолипина приводит к генерации кислородных радикалов за счет дыхательной цепи [11;21]. Возникновение таких пор ведет к нарушению осмотического баланса между матриксом и межмембранным пространством митохондрий. В обычных условиях этот баланс поддерживается в основном ионами  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$ . С открытием пор во внутренней мембране она становится проницаемой для этих ионов. Теперь уже только высокомолекулярные соединения (прежде всего белки), для которых мембрана по-прежнему непроницаема, обуславливают осмотическое давление.

**$\text{Ca}^{2+}$ -зависимые сигналы в клетке.**  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые сигналы в клетке, а также перенос сигнала через мембрану обеспечивают протекание множества важнейших физиологических процессов. Как уже отмечалось, в плазматической мембране клетки существуют несколько типов  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов и транспортеров, среди которых можно выделить:

- 1) рецептор-управляемые каналы, стимулируемые сопряжением с G-белками;
- 2)  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы, стимулируемые  $\text{IP}_3$ , образуемым в результате фосфоинозитидного обмена;
- 3)  $\text{Ca}^{2+}$ -активируемые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы, активность которых модулируется еще одним продуктом фосфоинозитидного обмена – инозитол-четырефосфатом,  $\text{IP}_4$  [2–4].

Существует два механизма регуляции концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке, опосредованных двумя изоформами фосфолипазы С. Мембранная  $\beta$ -изоформа фосфолипазы С активируется рядом гормонов, взаимодействующих с рецепторами, сопряженными с G-белками. Активированный G-белок переводит фосфолипазу  $\text{C}_\beta$  в каталитически активное состояние. Подобным образом на клетку действуют адреналин и норадреналин (посредством  $\alpha$ -1- адренергических рецепторов), ацетилхолин (посредством М-1, М-3 и М-5 мускариновых холинорецепторов), экзогенные нуклеотиды (посредством пуринергических рецепторов) и ряд других гормонов [4].

В клетках функционирует также  $\gamma$ -изоформа фосфолипазы C, которая не взаимодействует с трансмембранными рецепторами гормонов, но активируемая рядом рецепторов, обладающих тирозинкиназной активностью (RTK, рецепторы, ассоциированные с ферментативной активностью). Семейство тирозинкиназных рецепторов включает рецепторы многих факторов роста, цитокинов, гормонов и регулирует деление клеток, синтез и секрецию белков, морфологию клетки. Фосфорилирование тирозиновых остатков фосфолипазы C $\gamma$  приводит к ее активации и синтезу IP<sub>3</sub> и диацилглицерола (DAG). Ca<sup>2+</sup>-зависимые сигнальные пути активируют многие катаболические процессы в клетке: гликогенолиз, липолиз, протеолиз, контролируя метаболизм, стимулируют синтез белка, мышечное сокращение, экзоцитоз, ионный транспорт, секрецию нейромедиаторов. Реализация Ca<sup>2+</sup>-сигнала связана в первую очередь с взаимодействием ионов кальция с кальций-зависимым сигнальным белком – кальмодулином (молекулярная масса – 17 кДа), имеющим 4 центра связывания кальция. Активация кальмодулина начинается при концентрации ионов кальция в цитоплазме более 500 нМ. Комплекс Ca<sup>2+</sup>-кальмодулин активирует ряд кальмодулин-зависимых ферментов, протеинкиназ, насосов, в частности Ca<sup>2+</sup>-зависимую АТФазу, удаляющую избыток кальция из цитоплазмы и прекращающую Ca<sup>2+</sup>-сигнал [22]. Иными словами, ионы Ca<sup>2+</sup> опосредуют взаимодействие двух белков – Ca<sup>2+</sup>-связывающего и эффекторного, что изменяет их локализацию в клетке и/или активность. При повышении концентрации ионов Ca<sup>2+</sup> в цитоплазме клетки (при поступлении информационного кальциевого сигнала) включаются системы обратных связей, блокирующих работу Ca<sup>2+</sup>-каналов. Инактивация каналов может быть вызвана ионами Ca<sup>2+</sup>, протеинкиназой C, рядом других регуляторных систем. Удаление ионов Ca<sup>2+</sup> из цитоплазмы осуществляют Ca<sup>2+</sup>-насосы плазматической мембраны, мембран эндоплазматического ретикулума (внутри цистерн ретикулума Ca<sup>2+</sup> связывается Ca<sup>2+</sup>-связывающим белком кальсеквестрином). Важным является тот факт, что комплексы ионов кальция с фосфорилированными и карбоксилированными соединениями клетки являются нерастворимыми, но они играют значительную роль в биохимических процессах в клетке.

**Заключение.** Изменение физиологического состояния клетки связано с изменением концентрации кальция во всех компартментах клетки. Если в ядре и цитоплазме клетки концентрация кальция составляет несколько десятков нМ, то в матриксе митохондрий и цистернах эндоплазматического ретикулума – несколько мкМ или несколько десятков мкМ [9], в то время как в плазме крови его концентрация – 2,5 мМ. В стимулируемой гормональным, нервным или иным стимулом клетке в результате активации фосфолипазы C происходит накопление IP<sub>3</sub>, последующая активация канала-рецептора IP<sub>3</sub> и освобождение кальция из цистерн эндоплазматического (саркоплазматического) ретикулума. Этот процесс в свою очередь активирует Ca<sup>2+</sup>-каналы плазматической мембраны SOC, чувствительные к истечению кальция из эндоплазматического ретикулума. В результате концентрация кальция в цитоплазме может возрастать до 1–2 мкМ. Следует отметить, что, когда мы говорим о внутриклеточной концентрации ионов Ca<sup>2+</sup>, речь идет о строго локализованном в пространстве и во времени явлении, соответственно, понятие усредненной внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup> теряет смысл. Изменения концентрации кальция в ядре отражают изменения кальция в цитоплазме. Транзиторное повышение концентрации Ca<sup>2+</sup> в цитоплазме клеток различных типов, которое может распространяться в виде Ca<sup>2+</sup>-волны, приводит к активации Ca<sup>2+</sup>-зависимых и Ca<sup>2+</sup>-кальмодулин-зависимых белков и ферментов, реорганизации цитоскелета, индуцирует изменение функционального состояния клетки. Роль клеточного сенсора Ca<sup>2+</sup> и регулятора кальциевой сигнализации играют митохондрии. Кальций является ключевым регулятором митохондриальной функции и стимулирует синтез АТФ в органелле на разных уровнях. Избыточное накопление Ca<sup>2+</sup> в митохондриях может приводить к генерации кислородных свободных радикалов, формированию пор высокой проницаемости и истечению цитохрома c, индуцируя апоптоз. Нарушение регуляции митохондриального Ca<sup>2+</sup>-гомеостаза, играет ключевую роль в развитии определенных патологий [23].



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Clapham, D.E. Calcium signaling / D.E. Clapham // Cell. – 2007. – Vol. 131. – P. 1047–1058.
2. Ткачук, И.А. Мембранные рецепторы и внутриклеточный кальций / И.А. Ткачук // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – № 7. – С. 10–15.
3. Кулинский, В.И. Передача и трансдукция гормонального сигнала в разные части клетки / В.И. Кулинский // Соросовский образовательный журнал. – 1997. – № 8. – С. 14–19.
4. Зинченко, В.П. Внутриклеточная сигнализация [Электронный ресурс] / В.П. Зинченко, Л.П. Долгачева // Аналитическая микроскопия. – Пушкино, 2003. – 84 с. – Режим доступа : <http://cam.psn.ru>. – Дата доступа : 15.04.2015.
5. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 1998. – № 3. – С. 20–27.
6. Berridge, M.J. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodeling / M.J. Berridge, M.D. Bootman, H.L. Roderick // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2003. – Vol. 4. – P. 517–529.
7. Shim, A.H. Structural and functional mechanisms of CRAC channel regulation / A.H. Shim, L. Tirado-Lee, M. Prakriya // J. Mol. Biol. – 2015. – Vol. 427. – P. 77–93.
8. Rizzuto, R. Flirting in little space: the ER/mitochondria Ca<sup>2+</sup> liaison / R. Rizzuto, M.R. Duchen, T. Pozzan // Sci STKE. – 2004. – Vol. 215. – P. 1237–1240.
9. Mitochondria as sensors and regulators of calcium signaling / R. Rizzuto [et al.] // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2012. – Vol. 13. – P. 566–578.
10. Wasniewska, M. Cross-talk between mitochondria and endoplasmic reticulum and calcium signaling / M. Wasniewska // Advances in Biochemistry. – 2000. – Vol. 46. – P. 247–252.
11. Duchen, M.R. Mitochondria in health and disease: perspectives on a new mitochondrial biology / M.R. Duchen // Molecular Aspects of Medicine. – 2004. – Vol. 25. – P. 365–451.
12. Starkov, A.A. The molecular identity of the mitochondrial Ca<sup>2+</sup> sequestration system / A.A. Starkov // FEBS J. – 2010. – Vol. 277. – P. 3652–3663.
13. Bragadin, M. Kinetics of Ca<sup>2+</sup> carrier in rat liver mitochondria / M. Bragadin, T. Pozzan, G.F. Azzone // Biochemistry. – 1979. – Vol. 18. – P. 5972–5978.
14. Gincel, D. Calcium binding and translocation by the voltage-dependent anion channel: a possible regulatory mechanism in mitochondrial function / D. Gincel, H. Zaid, V. Shoshan-Barmatz // Biochem. J. – 2001. – Vol. 358 (Pt 1). – P. 147–155.
15. Calcium signaling around Mitochondria Associated Membranes (MAMs) / S. Patergnani [et al.] // Cell Commun Signal. – 2011. – Vol. 22. – P. 19–29.
16. Bernardi, P. Mitochondrial transport of cations: channels, exchangers, and permeability transition / P. Bernardi // Physiol Rev. – 1999. – Vol. 79. – P. 1127–1155.
17. Modulation of the mitochondrial permeability transition pore by pyridine nucleotides and dithiol oxidation at two separate sites / P. Costantini [et al.] // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271. – P. 6746–6751.
18. Leung, A.W. Recent progress in elucidating the molecular mechanism of the mitochondrial permeability transition pore / A.W. Leung, A.P. Halestrap // Biochim. Biophys. Acta. – 2008. – Vol. 1777. – P. 946–952.
19. Kowaltowski, A.J. Mitochondrial permeability transition and oxidative stress / A.J. Kowaltowski, R.F. Castilho, A.E. Vercesi // FEBS Lett. – 2001. – Vol. 495. – P. 12–15.
20. Umegaki, T. Flow cytometric analysis of ca-induced membrane permeability transition of isolated rat liver mitochondria / T. Umegaki // J. Clin. Biochem. Nutr. – 2008. – Vol. 42. – P. 35–44.
21. Nakagawa, Y. Role of mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx) as an antiapoptotic factor / Y. Nakagawa // Biol. Pharm. Bull. – 2004. – Vol. 27. – P. 956–960.
22. Slavov, N. Calmodulin transduces Ca<sup>2+</sup> oscillations into differential regulation of its target proteins / N. Slavov, J. Carey, S. Linse // ACS Chem. Neurosci. – 2013. – Vol. 4. – P. 601–612.
23. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle / P.S. Brooks [et al.] // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2004. – Vol. 287. – P. 817–833.

Поступила в редакцию 27.05.15.

The alteration of cell physiological state is related to changes in intracellular calcium concentration. Calcium is a key regulator of mitochondrial function and acts at several levels within organelle to stimulate ATP synthesis. Mitochondrial Ca<sup>2+</sup> uptake was shown to control intracellular Ca<sup>2+</sup> signaling, cell metabolism, cell survival and other cell-type specific functions by buffering cytosolic Ca<sup>2+</sup> levels and regulating mitochondrial effectors. Mitochondrial matrix Ca<sup>2+</sup> overload can lead to enhanced generation of reactive oxygen species, triggering of the permeability transition pore, and cytochrome *c* release, leading to apoptosis. There is the delicate balance between the positive and negative effects of Ca<sup>2+</sup> and the signaling events that perturb this balance.

**Keywords:** second messenger, Ca<sup>2+</sup>-channel, mitochondria, Ca<sup>2+</sup>-oscillations, inositol-1,4,5-triphosphate, ryanodine receptor, mitochondrial Ca<sup>2+</sup> uniporter, voltage-dependent anion channel, permeability transition pores, adenine nucleotide translocator, mitochondrial permeability transition.