БИОХИМИЯ, 2024, том 89, вып. 6, с. 1049 – 1069

УДК 577.352.4

ПОРООБРАЗУЮЩИЕ БЕЛКИ VDAC ВНЕШНЕЙ МЕМБРАНЫ МИТОХОНДРИЙ: ИХ РЕГУЛЯЦИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

Обзор

© 2024 Н.В. Белослудцева[1,2], М.В. Дубинин[2], К.Н. Белослудцев[2]*

[1] *ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, 192290 Пущино, Московская обл., Россия*

[2] *ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», 424000 Йошкар-Ола, Республика Марий Эл, Россия; электронная почта: bekonik@gmail.com*

Поступила в редакцию 16.04.2024
После доработки 12.05.2024
Принята к публикации 27.05.2024

Потенциал-зависимые анионные каналы (VDAC – voltage-dependent anion channels) внешней мембраны митохондрий – семейство порообразующих β-баррельных белков (VDAC1–3), осуществляющих управляемую «фильтрацию» малых молекул и ионов между цитоплазмой и митохондриями. Возможность временных конформационных переходов между закрытым и открытым состояниями белков VDAC, а также их взаимодействие с целым рядом цитоплазматических и митохондриальных белков позволяет данным каналам не только регулировать мембранную проницаемость для основных метаболитов и ионов, но и участвовать в управлении жизненно важными внутриклеточными процессами и патологическими состояниями. Настоящая работа посвящена анализу современных данных о предполагаемой молекулярной структуре, механизмах регуляции и патофизиологической роли белков семейства VDAC, а также возможных будущих направлениях в этой области исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: VDAC, митохондрии, мембранный транспорт, клеточная гибель, рак, сахарный диабет, нейродегенеративные заболевания.

DOI: 10.31857/S0320972524060075 **EDN:** XLYAVN

ВВЕДЕНИЕ

Функциональная активность большинства клеток эукариот обеспечивается постоянным производством энергии митохондриями. Кроме производства энергии в форме молекул АТР, эти органеллы вовлечены в целый ряд внутриклеточных процессов, включая продукцию активных форм кислорода, синтез метаболитов, передачу сигналов, поддержание ионного гомеостаза и регуляцию центральных метаболических путей. В свою очередь, эти процессы лежат в основе таких физиологических и патологических явлений, как термогенез, пролиферация клеток, клеточная смерть, воспаление, ишемическое повреждение, нейродегенерация и другие. Дисфункция митохондрий является ранним признаком большинства клеточных патологий и в ряде случаев рассматривается как основной патогенетический фактор [1–3].

Разнообразие функций, выполняемых митохондриями в клетках, обусловлено уникальной ультраструктурой этих органелл, в особенности наличием двух мембран, разграничивающих межмембранное пространство [1]. Отличительной особенностью внутренней митохондриальной мембраны является, среди прочего, её избирательная проницаемость для ионов и метаболитов. В отличие от неё, внешняя митохондриальная мембрана обеспечивает менее селективное, но управляемое перемещение различных малых гидрофильных молекул и ионов между цитоплазмой и межмембранным пространством митохондрий, модулируя их общую доступность для митохон-

Принятые сокращения: БАС – боковой амиотрофический склероз; MAM – mitochondria-associated membranes, мембраны, ассоциированные с митохондриями; MPT-пора – митохондриальная пора; SOD1 – супероксиддисмутаза 1.

* Адресат для корреспонденции.

дриальных переносчиков и ферментов. Такая первичная контролируемая «фильтрация» на уровне внешней мембраны обеспечивается семейством потенциал-зависимых анионных каналов (VDAC – voltage-dependent anion channels), построенных из антипараллельных амфипатических тяжей так называемых β-баррельных белков и имеющих вид бочки (баррель) [4–7]. VDAC, или пориновые каналы, были обнаружены в митохондриях *Paramecium aurelia* в 1976 г. [8]. Исследования показали, что эти белки являются доминирующими белками внешней митохондриальной мембраны (до 35%) и представляют собой порообразующие каналы, проницаемость которых для разных ионов и промежуточных метаболитов модулируется с помощью трансмембранного потенциала, что и дало название этим каналам [9]. Возможность временных конформационных переходов белков VDAC из закрытых состояний в открытое, а также их взаимодействие с целым рядом цитоплазматических и митохондриальных белков позволяет этим каналам не только управлять проницаемостью внешних мембран органелл для ключевых метаболитов и ионов, но и участвовать в регуляции жизненно важных процессов для клетки, начиная от выработки энергии и до момента клеточной гибели. В связи с этим неудивительно, что семейство белков VDAC рассматривается в качестве основных фармакологических мишеней для терапии связанных с митохондриями заболеваний, к которым можно отнести нейродегенеративные и сердечно-сосудистые патологии, различные виды онкологических заболеваний, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, воспаление и другие [4, 7, 10–13].

Настоящий обзор посвящён анализу современных представлений о молекулярной структуре и механизмах регуляции белков VDAC, а также их роли при физиологических и патологических состояниях клетки.

ИЗОФОРМЫ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ БЕЛКОВ VDAC

Потенциал-зависимые анионные каналы или митохондриальные порины – это семейство β-баррельных белков внешней мембраны митохондрий, которые кодируются тремя разными генами, имеющими более чем 70%-ное сходство нуклеотидной последовательности в эукариотических клетках. Гены, кодирующие три изоформы белка человека, hVDAC1, hVDAC2 и hVDAC3, локализуются на пятой, десятой и восьмой хромосомах соответственно. Эволюционный анализ показывает, что эти изоформы появились в результате дупликации генов у позвоночных, причём *Vdac3* первым отделился от первичного *Vdac* и является старейшим из трёх генов-паралогов [14–16]. Все три изоформы образуют практически идентичные селективные и потенциал-управляемые ионные каналы для нуклеотидов (ATP, ADP, AMP, NADH), анионных метаболитов (пируват, глутамат, сукцинат, малат) и липидов. Кроме этого, через пориновые каналы могут проходить неорганические ионы (K^+, Na^+, Ca^{2+}, Cl^-) и органические катионы [10, 17–21] (рис. 1). Большое количество белков VDAC во внешней мембране (10^3–10^4/мкм^2) и высокая скорость диффузии метаболитов (10^2–10^3/мс) и ионов (10^6 ионов/мс) в митохондрии обеспечивает постоянный обмен веществами между цитоплазмой и органеллами [22]. Молекулярная масса трёх белковых изоформ колеблется от 30 до 35 кДа (VDAC1 и VDAC3 состоят из 280 аминокислотных остатков, VDAC2 – из 291), что предполагает высокую степень их гомологии [20]. Методами рентгеноструктурного анализа, ядерного магнитного резонанса и криоэлектронной микроскопии было показано, что VDAC1 и VDAC2 имеют «бочонкообразную» структуру, состоящую из 19 β-нитевых полипептидных цепей, в основном антипараллельных (за исключением β-слоев 1 и 19). *N*-Конец белков является α-спиральным и локализован внутри канала. Высококонсервативная последовательность в структуре белковой молекулы VDAC1, богатая остатками глицина (21Gly-Tyr-Gly-Phe-Gly25), соединяет *N*-концевой домен с первым β-слоем, что обеспечивает возможность движения *N*-концевого α-спирального участка в пору и из неё и, соответственно, управление воротным механизмом [23–26]. Трёхмерная структура VDAC3 пока не определена. Внутреннее пространство VDAC в открытом состоянии является водной порой диаметром 3–3,8 нм, через которую могут проникать соединения с массой до 5 кДа. Когда *N*-концевая спираль расположена внутри поры, её диаметр может сокращаться до 1,5 нм [22–25].

Три изоформы VDAC широко представлены во всех тканях млекопитающих, причём самый высокий уровень экспрессии пориновых белков наблюдается в скелетной мускулатуре [16, 27]. После терминации трансляции готовые белки доставляются к внешней мембране митохондрий, что обеспечивается наличием специфической сигнальной последовательности на *N*-конце. Стоит отметить, что при ряде патологий, сопровождающихся сверхэспрессией пориновых каналов, направленный транспорт этих белков в клетках может нарушаться, вследствие чего они начинают встраиваться в цитоплазматические мембраны [28]. Методами иммуноблоттинга и ПЦР в реальном времени было показано, что в норме уровни экспрессии белков VDAC1 и VDAC2 сопоставимы, в то время как содержание белка VDAC3 в большинстве тканей и органов млекопитаю-

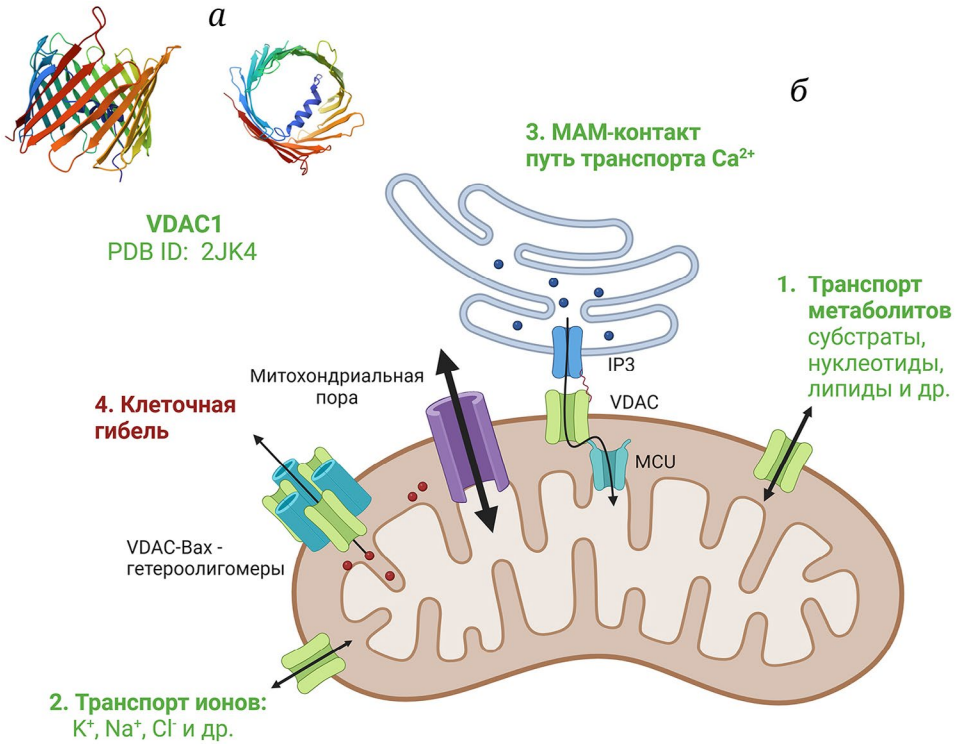

Рис. 1. Структура VDAC1 (PDB ID: 2JK4) (*а*) и его функциональная активность (*б*). В здоровой клетке VDAC осуществляет транспорт метаболитов и ионов через внешнюю мембрану, взаимодействуя с эндоплазматическим ретикулумом, участвует в регуляции концентрации Ca^{2+} в цитоплазме. При патологических условиях VDAC является структурным компонентом митохондриальной поры (МРТ-поры) или может участвовать в олигомеризации с проапоптотическими белками семейства Bcl2. Это может привести к митохондриальной дисфункции и клеточной гибели. Рисунок создан в сервисе Biorender.com

щих, за исключением семенников, существенно ниже [27]. Однако согласно данным атласов экспрессии (например, Expression Atlas EMBL-EBI), ген, кодирующий VDAC3, имеет достоверно более высокий уровень транскрипции во многих тканях по сравнению с генами, кодирующими две другие изоформы (рис. 2), что может быть связано с высокой активностью промотора гена *VDAC3*. Кроме того, промотор *VDAC3* содержит полипиримидиновый участок, который считается специфической мишенью окислительного стресса [29]. Таким образом, количественное соотношение трёх изоформ VDAC в клетке регулируется за счёт разной степени стабильности их транскриптов, причём поддержание высокого уровня экспрессии VDAC3 необходимо для быстрого реагирования на меняющиеся внешние условия [30]. Подтверждением этого могут служить обнаруженные недавно особенности локализации трёх изоформ во внешней митохондриальной мембране. Показано, что hVDAC1 и hVDAC2 обычно колокализованы в одних и тех же относительно больших доменах (300–900 нм^2) внешней мембраны, в то время как hVDAC3 равномерно распределён по всей её площади [31]. Важно отметить также и различия в действии ряда факторов регуляции транскрипции, активность которых для промотора каждого гена может меняться в зависимости от условий. Более подробные сведения об этом можно найти в работах De Pinto et al., Nepal et al. и Zinghirino et al. [5, 29, 32].

Наряду с обеспечением регулируемого обмена ионов и метаболитов между митохондриями

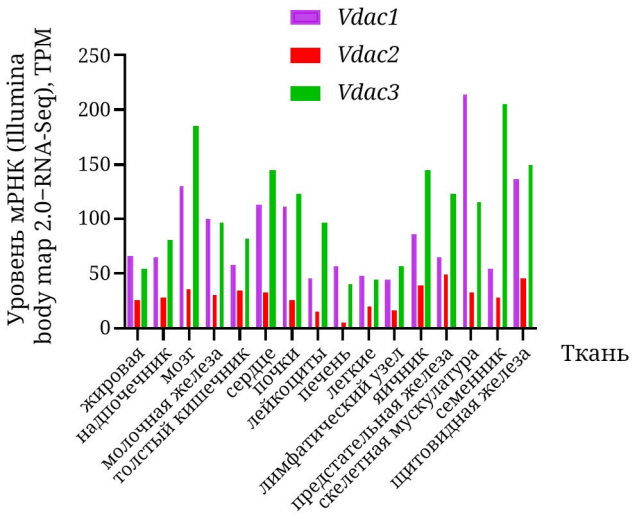

Рис. 2. Уровень экспрессии *VDAC1–3* в тканях человека. Данные были получены из базы данных Illumina's Human BodyMap 2.0 project и скачаны с сайта http://www.ebi.ac.uk/gxa/experiments/E-MTAB-513

и остальной частью клетки пориновые каналы могут оказывать разнонаправленные и множественные влияния на целый ряд других внутриклеточных процессов. Так, VDAC1 рассматривается в качестве ключевого участника апоптоза, опосредованного митохондриями, тогда как VDAC2, наоборот, предотвращает развитие программируемой клеточной гибели [5, 27, 32, 33]. Вероятно, колокализация этих двух белков в одних и тех же субкомпартментах внешней мембраны митохондрий регулирует баланс про- и антиапоптотических сигналов в клетке. Хотя в литературе отсутствуют данные о роли VDAC3 в инициации апоптоза, доказано участие этой изоформы в регуляции метаболизма активных форм кислорода и работы систем контроля качества митохондрий [5, 16].

РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ БЕЛКОВ VDAC

Регуляция активности VDAC путём изменения трансмембранного потенциала. VDAC – это гидрофильная пора большого размера, вследствие чего для направленной регуляции её функциональной активности могут создаваться существенные препятствия. Однако возможность такой регуляции продемонстрирована в ряде электрофизиологических исследований с использованием искусственных мембран. Показано, что пропускная способность канала зависит от наличия разнообразных природных и синтетических лигандов, липидного окружения и трансмембранного потенциала. Изменение активности поринов в ответ на сдвиг трансмембранного потенциала позволило назвать данные каналы потенциал-зависимыми. Было обнаружено, что при встраивании VDAC1 в бислойную липидную мембрану (БЛМ) при низком мембранном потенциале (± 20 мВ) или в его отсутствие канал находится в состоянии высокой проводимости («открытое» состояние). В этом случае через порины осуществляется преимущественно свободный транспорт анионных метаболитов и одновалентных ионов. Увеличение или уменьшение величины трансмембранного потенциала на бислойной липидной мембране (в диапазоне с ± 20 до ± 40 мВ) приводит к подавлению проницаемости пориновых каналов для анионных метаболитов, нуклеотидов и одновалентных ионов [16, 34]. Параллельно с этим значительно (в 4–10 раз) увеличивается скорость транспорта ионов Ca^{2+} через мембраны [35]. Стоит отметить, что в экспериментах *in vitro* на искусственных мембранах можно наблюдать проводимость для соединений только в отношении VDAC1 и VDAC2 [36]. В то же время hVDAC3 характеризуется очень низкой проводимостью (100 pS против 3,5–4 nS в 1 M KCl для VDAC1 и VDAC2) и отсутствием зависимости от изменения потенциала на мембране [37, 38].

Механизм регуляции проницаемости VDAC связан с конформационными изменениями белка, в частности, положения *N*-концевого домена, который выполняет роль «сенсора напряжения». Эти конформационные изменения приводят к уменьшению диаметра поры и изменению её селективности [38, 39].

Возможность регулирования активности VDAC в ответ на сдвиг трансмембранного потенциала предполагает, что этот механизм может реализоваться и в живой клетке. Действительно, переход от открытого (проницаемость для метаболитов) к закрытому (проницаемость преимущественно для ионов Ca^{2+}) состоянию может приводить к переходу от нормального функционирования митохондрий и клетки к повреждению органелл и клеточной гибели вследствие избыточного поступления Ca^{2+} в митохондриальный матрикс и открывания кальций-зависимой неселективной поры (mitochondrial permeability transition pore, MTP-поры). В теоретических работах Лемешко В.В. была предложена модель, которая указывает на наличие на внешней митохондриальной мембране потенциала, достигающего значения −50 мВ (отрицательного с цитозольной стороны мембраны) [6, 40]. При этом важно отметить, что конформационный переход VDAC из открытого в закрытые состояния в живой клетке может происходить не столько из-за сдвига величины мембранного потенциала, сколько вследствие изменения взаимодействия VDAC со множеством внутриклеточных белков (тубулином, α-синуклеином, гексокиназой и другими), а также малыми эндогенными регуляторными молекулами [10, 33, 34].

Белок-белковые взаимодействия, опосредующие открывание-закрывание VDAC. Потенциал-зависимые анионные каналы имеют одновременный доступ к строго разделённым в клетке цитоплазматическим и митохондриальным белкам и регуляторам, включая гликолитические ферменты, нейрональные белки и компоненты цитоскелета, что позволяет тонко регулировать их функцию в норме и при патологиях.

Наиболее подробно исследовано взаимодействие VDAC с белками тубулином и α-синуклеином, которое приводит к переходу VDAC в закрытое (заблокированное) состояние при низком значении мембранного потенциала. При добавлении наномолярных концентраций гетеродимера α/β-тубулина или α-синуклеина к БЛМ, содержащей встроенные порины, наблюдается частичное снижение проводимости каналов (на ~60% от проводимости открытого состояния) для анионных метаболитов и значительное увеличение прово-

димости каналов для Ca^{2+} [34]. Установлено, что это связано с наличием полианионного *C*-конца данных белков [34, 41, 42]. Проникая внутрь поринов, *C*-концевой участок как тубулина, так и α-синуклеина экранирует внутреннюю часть каналов. Поскольку полианионный *C*-конец α-синуклеина длиннее, чем у тубулина, регуляция с помощью этого белка зависит от того, какая часть молекулы α-синуклеина находится внутри поры в конкретный момент времени. Всё это приводит к нарушению обмена метаболитами и ионами Ca^{2+} между цитоплазмой и митохондриями, снижению митохондриального мембранного потенциала и подавлению окислительного фосфорилирования [34].

Блокирующее действие обоих белков обусловлено не только наличием полианионного *C*-конца, но и влиянием соответствующего липидного окружения (фосфатидилэтаноламина), которое за счёт электростатических и гидрофобных взаимодействий стабилизирует амфипатические белковые домены на поверхности мембраны и не позволяет полностью погрузиться в поровую структуру VDAC [43, 44]. Также важно отметить, что ингибирование проводимости VDAC-содержащих искусственных мембран наблюдалось при добавлении тубулина и α-синуклеина лишь с той стороны мембран, которая была заряжена отрицательно [45, 46]. Эти эффекты белков отличаются от таковых при изменении (увеличении) величины мембранного потенциала в любую сторону с 20 до 40 мВ по модулю [6, 34].

В ряде работ указывалось, что белки промежуточных филаментов десмин и виментин также могут взаимодействовать с VDAC и модулировать функциональную активность митохондрий [47, 48]. Взаимодействие происходит с участием *N*-концевого участка данных белков, в котором отсутствует полианионный сегмент, в связи с чем точный механизм регулирования активности VDAC остаётся неясным [49]. При этом в литературе встречаются противоречивые данные о действии данных белков на функционирование митохондрий – от стимулирования митохондриальной биоэнергетики до подавления клеточного дыхания и активации избыточного образования активных форм кислорода [47–50].

Взаимодействие тубулина и α-синуклеина с митохондриями и белками VDAC играет важную физиологическую роль. Так, регуляция проницаемости VDAC с помощью β-тубулина рассматривается в качестве одного из ключевых механизмов переключения клеточного метаболизма с окислительного фосфорилирования на гликолиз. Подобная метаболическая гибкость лежит в основе эффекта Варбурга и имеет большое значение для роста и размножения раковых клеток [11, 20, 34, 51]. Действительно, в опухолевых клетках широко экспрессируется β3-тубулин, который является наиболее активным «закрывателем» VDAC [52]. Агрегаты α-синуклеина рассматриваются в качестве одной из основных причин дегенерации дофаминэргических нейронов при болезни Паркинсона [53]. В связи с этим возникновение и прогрессирование митохондриальной дисфункции при данном заболевании могут быть вызваны не только нарушением процессов селективного удаления этих органелл (митофагии), но и подавлением процесса окислительного фосфорилирования и индукции МРТ-поры при непосредственном взаимодействии α-синуклеина с митохондриями и VDAC [54, 55].

Ещё одним цитоплазматическим белком, который вызывает закрывание пориновых каналов, является фермент гексокиназа [4, 20, 41, 56–61]. Изоферменты гексокиназы I и II являются ключевыми компонентами в лимитирующей первой стадии гликолитического пути, и их взаимодействие с VDAC может приводить к сдвигу энергетического обмена в сторону усиления гликолиза. Кроме того, связывание гексокиназы с VDAC вызывает подавление индукции клеточной смерти через ингибирование образования кальций-зависимой МРТ-поры (преимущественно по пути некроза) или олигомеризации VDAC с белками семейства Bcl2 (по пути апоптоза) [56, 62, 63], что способствует росту опухолей. Важно отметить, что в раковых клетках наблюдается сверхэкспрессия митохондриально-связанной гексокиназы I и II [64].

Считается, что глутаминовая кислота в положении 73 (Glu73) полипептидной цепи VDAC является ключевой аминокислотой для обеспечения взаимодействия с гидрофобным *N*-концом гексокиназы [65, 66]. Установлено, что этот аминокислотный остаток также может играть роль в процессе олигомеризации и связывании пориновых каналов с различными молекулами, регулирующими в том числе их контактное взаимодействие с гексокиназой [66, 67].

Недавние работы показали, что открытие VDAC может модулироваться рядом других белков, в том числе митохондриальной креатинкиназой, TSPO (Translocator protein, транслокаторный белок 18 кДа, также известный как периферический бензодиазепиновый рецептор), p53, актином и другими [4, 68–71]. Регуляция активности VDAC также опосредуется через посттрансляционную модификацию белков в клетках. В частности, фосфорилирование VDAC по остаткам серина или треонина посредством протеинкиназы A (PKA), протеинкиназы C (PKCε) и киназы гликогенсинтазы-3β (GSK3β) модулирует активность пориновых каналов и их взаимодействие с другими белками, в частности с β-тубулином [72]. Данные масс-спектрометрии показали, что в структуре VDAC

содержатся остатки цистеина, доступные для растворимых окислителей и, следовательно, чувствительные к дитиол-дисульфидному обмену [73]. В частности, было сделано предположение о ключевой роли цистеинов в составе VDAC3 при модуляции митохондриальных активных форм кислорода (АФК) [74]. Эти свойства указывают на VDAC-белки как на возможные окислительно-восстановительные биомаркеры в митохондриальном межмембранном пространстве.

Белок-белковые взаимодействия, опосредующие олигомеризацию VDAC. Способность белковых молекул VDAC к образованию олигомеров (при их взаимодействии друг с другом) или гетероолигомерных структур (с другими белками) во внешней митохондриальной мембране является ключевым патофизиологическим процессом.

В ответ на различные проапоптотические сигналы во внешней мембране митохондрий может происходить образование динамических больших олигомерных каналов (пор). Образование таких пор приводит к высвобождению из межмембранного пространства митохондрий (а также митохондриального матрикса при повреждении внутренней митохондриальной мембраны) целого ряда проапоптотических молекул, включая цитохром *c*, апоптоз-индуцирующий фактор (AIF, apoptosis inducing factor), Smac/Diablo и другие [10]. Появившись в цитоплазме клетки, цитохром *c* и Smac/Diablo запускают каспаз-зависимый каскад, а белок AIF – каспаз-независимый молекулярный каскад деградационных процессов, приводящих к гибели клетки.

Обнаружено, что VDAC1 может формировать в мембране димерные, тримерные и мультимерные структуры [4]. Предполагается, что ключевую роль в процессах димеризации молекулы имеют остатки глутаминовой кислоты (Glu73) и серина (Ser43) [75]. Исследования показали, что димеризация VDAC1 происходит при низких значениях pH и устраняется при замене глутаминовой кислоты (Glu73) на аланин или глутамин. Кроме того, процесс олигомеризации зависит от липидного окружения (в том числе присутствия холестерина в мембране у животных, а у растений и грибов – эргостерина) и взаимодействия с белком p53, участвующим в апоптозе [4, 66, 70]. Олигомеризация VDAC1 запускается широким спектром индукторов апоптотической гибели (в том числе стауроспорином, куркумином, As_2O_3, цисплатином, H_2O_2, фактором некроза опухоли TNF-α и т.д.) в различных клеточных линиях. Параллельно с этим происходит увеличение уровня экспрессии VDAC1 [4, 76]. Повышение экспрессии VDAC1 связывают с посттрансляционным фосфорилированием канала посредством GSK3β, увеличением концентрации цитоплазматического Ca^{2+} и активацией транскрипционных факторов [4, 10, 72, 76, 77].

Помимо олигомерных VDAC1-каналов, в индукции резкого повышения проницаемости внешней митохондриальной мембраны участвуют проапоптотические белки семейства Bcl2 (например, Bax, Bak, tBid). Семейство белков Bcl2 объединяет наличие характерного домена гомологии Bcl2 (BH), и, помимо проапоптотических белков (Bax, Bak, Bim, Bid, BAD), оно включает в себя и антиапоптотические белки (например, Bcl2, Bcl-XL). Белки Bcl2 локализованы преимущественно в цитозоле, однако при наличии определённых стимулов они могут перемещаться в митохондрии и участвовать в пермеабилизации внешней мембраны [78]. Такие процессы могут происходить вследствие образования гомо- и гетероолигомерных комплексов Bax/Bak или гетероолигомерных каналов VDAC1/Bax.

Как уже упоминалось выше, белки VDAC1, экспрессия которых увеличивается при воздействиях апоптотических агентов, способны формировать олигомерные или гетероолигомерные (с Bax или Bak) мегаканалы [4, 79, 80]. Через такие мегаканалы может происходить выброс из митохондрий проапоптотических белков, а также митохондриальной ДНК. Поэтому регуляция функциональной активности VDAC1 рассматривается в настоящее время как перспективная терапевтическая стратегия для инициации или блокирования программируемой клеточной гибели при различных патологических состояниях.

Гораздо сложнее оказалось определить роль изоформы VDAC2 в развитии клеточной гибели. С одной стороны, было показано, что нокаут VDAC2 в мышиных эмбрионах либо является летальным, либо приводит к серьёзным нарушениям развития новорожденных животных [81]. В экспериментах на клеточных культурах были получены противоречивые результаты. Так, использование проапоптотических стимулов в культуре MEF (mouse embryonic fibroblast, эмбриональные фибробласты мыши) с нокаутом VDAC2 вызывало усиление клеточной гибели. Это может быть связано с тем, что VDAC2 специфически связывается с мономерными молекулами Bak и предотвращает образование больших мегаканалов [81]. С другой стороны, клетки с нокаутом VDAC2 были нечувствительными к tBid-индуцированной пермеабилизации внешней мембраны и апоптозу. Авторы связали это с тем, что VDAC2 участвует в процессе встраивания проапоптотических белков Bak и Bax во внешнюю мембрану. При нарушении этого процесса не происходит закрепления этих белков в мембране с её последующей пермеабилизацией. За встраивание Bak, вероятно, отвечает последовательность остатков аминокислот с 123 по 179 в молекуле VDAC (преимущественно Thr168 и Asp170) [82].

Интересно, что подавление экспрессии VDAC2 нарушало взаимодействие Bax и Bak с митохондриальными комплексами, содержащими VDAC, и подавляло Bax-, но не Bak-индуцированный апоптоз [83]. Таким образом, VDAC2 может быть и проапоптотическим белком, участвуя во встраивании Bak (Bax) во внешнюю митохондриальную мембрану, но в ряде случаев и ингибитором апоптоза в результате подавления образования в мембране больших пор с участием гетероолигомеров Bak (Bax)/VDAC1. Вероятно, характерное окружение может определять как про-, так и антиапоптотический эффект VDAC2. Интересно, что подобное предположение было высказано также и в отношении VDAC1. В частности, было показано, что VDAC1 способен образовывать гетероолигомерные структуры с Bax, молекулярная масса которых варьирует от 120 до 500 кДа. Однако эти структуры являются стабильными только в здоровых клетках, в то время как в апоптотических клетках происходит перегруппировка белков и образование олигомерных каналов с молекулярной массой 170 кДа, в сборке которых VDAC1 не участвует [84]. На основании этих данных авторы предположили, что в здоровых нейронах преждевременная сборка Bax-олигомерного канала ингибируется VDAC1 так же, как это происходит и в случае взаимодействия VDAC2 и Bak.

Межмембранные взаимодействия с участием VDAC, влияющие на внутриклеточный гомеостаз Ca^{2+}. Как было указано выше, изоформы VDAC являются ключевыми регуляторными компонентами системы транспорта ионов Ca^{2+} в митохондриях: при закрывании VDAC происходит многократное увеличение скорости транспорта ионов Ca^{2+} в митохондриальный матрикс. Более того, белки VDAC обладают Ca^{2+}-связывающим сайтом, который регулирует их активность, а VDAC-зависимый транспорт Ca^{2+}, в свою очередь, подавляется ионами La^{3+} и рутением красным [38, 85]. Таким образом, такие важные митохондриальные процессы, как функционирование Ca^{2+}-зависимых ферментов цикла Кребса (пируватдегидрогеназа, цитратдегидрогеназа и α-кетоглутарат дегидрогеназа), поддержание гомеостаза Ca^{2+}и открывание кальций-зависимой неселективной поры, напрямую зависят не только от систем Ca^{2+}-транспорта внутренней мембраны, но и от «первичных фильтров» митохондрий, белков внешней мембраны VDAC [86].

Быстрое поглощение Ca^{2+} митохондриями в клетке тесно сопряжено с выбросом этого иона из эндоплазматического ретикулума и происходит под контролем специализированных структур – мембран, ассоциированных с митохондриями (MAM-контактов; MAM – mitochondria-associated membranes). Образование этих структур происходит в результате обратимого взаимодействия между белками мембран эндоплазматического ретикулума и внешней мембраны митохондрий и играет важную роль в двунаправленной регуляции функций органелл, сигнализации и сохранении внутриклеточного гомеостаза в физиологических условиях и при развитии нейродегенеративных заболеваний (более подробно в обзорах Lu et al., Van Vliet et al. [87, 88]). MAM-Контакты (10–30 нм) являются высокодинамической, склонной к перестройкам структурой. Протеомный анализ выявил наличие примерно 1000–2000 различных белков, которые могут участвовать в построении и регуляции MAM-контактов (причём 70 из них рассматриваются как обязательные), что подчёркивает роль MAM как многофункциональной молекулярной платформы для сигнализации. Среди многообразия белков MAM-контактов за выход Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума отвечает рецептор IP_3 (рецептор инозитол-1,4,5-трифосфата, IP_3R) или рианодиновый рецептор, а за транспорт этих ионов через внешнюю мембрану – белки VDAC. В MAM-контактах эти белки являются наиболее представленными, и их структурное и функциональное сопряжение обеспечивается шапероном GRP75 (glucose-regulated protein 75) [86–90]. Важно отметить, что изменение количества или плотности распределения MAM-контактов может привести к нарушению гомеостаза Ca^{2+} в митохондриях. Так, недавно нами было показано, что в скелетной мускулатуре дистрофин-дефицитных мышей линии C57BL/10ScSn-mdx (модель миодистрофии Дюшенна) наблюдается увеличение количества MAM-контактов, что сопряжено с более высоким содержанием ионов Ca^{2+} в митохондриях и снижением показателя митохондриальной Ca^{2+}-ёмкости [91].

Считается, что VDAC1 является основным белком, участвующим в образовании активного Ca^{2+}-транспортирующего комплекса с IP_3R в MAM-контактах в большинстве типов клеток и тканей [38, 92]. Тем не менее VDAC2 также участвует в формировании подобного комплекса [93]. Более того, эффективный транспорт ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах осуществляется в результате взаимодействия VDAC2 с RyR [94]. Роль VDAC3 в регуляции внутриклеточного Ca^{2+}-сигналлинга на сегодняшний день до конца не установлена. Как уже было упомянуто выше, эта изоформа слабо регулируется конформационным переходом между состояниями открывания-закрывания и, следовательно, не меняет скорость потока ионов Ca^{2+} через митохондриальные мембраны. Предполагается, что это связано с потерей аминокислотного остатка Glu73 [38].

После поступления Ca^{2+} через VDAC в межмембранное пространство митохондрий этот ион

транспортируется в матрикс посредством Ca^{2+}-унипортера – многокомпонентного белкового комплекса, включающего канальные субъединицы MCU (и его доминант-негативной формы MCUb), а также регуляторные субъединицы MICU1 и MICU2, EMRE, MCUR1 и другие [86]. Показано, что белки MCU и VDAC1 могут формировать комплекс, который участвует в транспорте ионов Ca^{2+} в митохондриальный матрикс [95]. Авторы предположили, что ингибирование активности MCU или разрушение такого комплекса может являться стратегией для терапии заболеваний нервной системы. Однако механизм взаимодействия VDAC с субъединицей MCU до конца не установлен.

Немаловажная роль VDAC связана с таким патологическим явлением, как открывание МРТ-поры в результате избыточного накопления Ca^{2+} в митохондриях. Как известно, при накоплении ионов Ca^{2+} в митохондриальном матриксе во внутренней мембране органелл может происходить формирование большого неселективного канала (поры) (более подробно в обзорах Halestrap et al., Belosludtsev et al., Carraro et al. и Bernardi et al. [63, 86, 96, 97]). Этот процесс приводит к нарушению процесса митохондриального дыхания и окислительного фосфорилирования, коллапсу мембранного потенциала, рассеиванию ионных градиентов на внутренней мембране и, в конечном счёте, набуханию матрикса с возможным последующим разрушением органелл. На сегодняшний день в качестве основных компонентов, формирующих пору канала во внутренней мембране митохондрий, рассматривают АТР-синтазу (в разных конфигурациях) и транслокатор адениновых нуклеотидов (ADP/ATP-транслокатор). Регуляторным белком, обеспечивающим открывание МРТ-поры, является пептидил-пролил *цис-транс* изомераза – циклофилин Д [63, 86]. В изолированных митохондриях VDAC не требуется для образования МРТ-поры [63]. Вместе с тем VDAC важен для образования Ca^{2+}-зависимой МРТ в живой клетке, поскольку обеспечивает основной путь поступления ионов Ca^{2+} в митохондрии. В физиологических условиях GSK3β, PKA и другие протеинкиназы, способные фосфорилировать VDAC, снижают порог открывания МРТ-поры для разных индукторов, в то время как перевод этих протеинкиназ в фосфорилированную форму подавляет открывание МРТ-поры и снижает риск тяжёлых патологий, связанных с гипоксическим повреждением тканей.

Малые молекулы, регулирующие активность VDAC. Изучение электрофизиологических характеристик VDAC и его роли в митохондриях и клетках в первую очередь связано с определением влияния на канал малых молекул. При этом большинство известных лигандов при взаимодействии с белками VDAC способны снижать их канальную активность, проявляя при этом различную активность в отношении индукции апоптоза.

Низкомолекулярное соединение эрастин является единственным известным «открывателем» VDAC и способно предотвращать взаимодействие VDAC с тубулином [98]. Эрастин преимущественно взаимодействует с изоформами VDAC2 и VDAC3 [99]. Считается, что такая активация приводит к гиперполяризации митохондрий и повышенной продукции в органеллах АФК [10, 100, 101]. Это является одной из причин того, что эрастин способен инициировать программируемую окислительную некротическую гибель клеток, связанную с железо-зависимым перекисным окислением липидов (ферроптоз) [102].

Одной из ключевых мишеней в белковой молекуле VDAC для различных ингибиторов является аминокислотный остаток Glu73(72) [66]. Считается, что по этому сайту происходит взаимодействие, например, с рутением красным, который может не только блокировать VDAC1, но и конкурировать с гексокиназой за сайт взаимодействия в этом белке [10, 66]. Рутений красный часто рассматривается и в качестве блокатора апоптоза при действии различных проапоптотических стимулов. Замена Glu73 на Gln73 подавляет ингибирование рутением красным как проводимости VDAC1, так и апоптотической клеточной гибели [65, 66, 103, 104]. Таким образом, рутений красный, с одной стороны, блокирует VDAC-каналы, тем самым увеличивая их проводимость для ионов Ca^{2+}, а с другой стороны, предотвращает поглощение ионов Ca^{2+} в матрикс, ингибируя митохондриальный кальциевый унипортер MCU [66, 86].

Целый ряд агентов, способных индуцировать апоптоз, вызывает увеличение уровня экспрессии белка VDAC1. К этим агентам относятся, например, миостатин и цисплатин. Считается, что повышение экспрессии VDAC1 стимулирует процесс олигомеризации данного белка, что может являться причиной апоптотической клеточной гибели (подробнее в обзоре Magrì et al. [10]).

С другой стороны, известен ряд соединений, способных подавлять олигомеризацию VDAC и тем самым оказывать антиапоптотическое действие. К таким соединениям можно отнести VBIT-4 (voltage-dependent anion channel 1 oligomerization inhibitor), DIDS (4,4′-diisothiocyano-2,2′-stilbene-disulfonic acid, 4,4′-диизотиоциано-2,2′-стильбен-дисульфоновая кислота) и олесоксим (TRO19622) [10, 105–110].

Согласно литературным данным, существует широкий спектр агентов, способных влиять на активность как изолированного VDAC, встроенного в бислойную липидную мембрану, так и митохондрий и клеток. К числу таких агентов относятся полианион Кёнига, DCCD, этанол, фосфоротионатный

Молекулы, способные регулировать активность VDAC-каналов

Название	Действие на VDAC	Действие на клетку и организм	Ссылка
Эрастин	«открыватель» VDAC, нарушает взаимодействие VDAC с тубулином	индуктор ферроптоза, противораковое действие	[98, 99, 102]
VBIT-4	ингибитор олигомеризации VDAC, ингибитор проводимости VDAC	ингибитор апоптоза, протекторный эффект при сахарном диабете, болезни Альцгеймера, боковом амиотрофическом склерозе (БАС), гиперальдостеронизме	[105–107]
Олесоксим	ингибитор VDAC, ингибитор олигомеризации VDAC	ингибитор клеточной гибели, протекторный эффект при БАС, остром повреждении почек	[108, 109]
DIDS	ингибитор олигомеризации VDAC	ингибитор апоптоза, индуктор апоптоза, нейропротекторное и нейротоксическое действие	[110]
Полианион Кёнига	ингибитор VDAC	индуктор апоптоза, противораковое действие	[10, 119]
Этанол	ингибитор VDAC	индуктор апоптоза, противораковое действие	[114–116]
Аспирин	нарушает взаимодействие VDAC с гексокиназой	индуктор апоптоза, противораковое действие	[111]
3-Бромопируват	нарушает взаимодействие VDAC с гексокиназой	индуктор апоптоза, противораковое действие	[112]
Клотримазол	нарушает взаимодействие VDAC с гексокиназой	индуктор апоптоза, противораковое действие	[113]
G3139	ингибитор VDAC, нарушает взаимодействие с белками Bcl2	индуктор апоптоза, противораковое действие	[117, 118]
Рутений красный	ингибитор VDAC	ингибитор апоптоза	[103, 104]
SC18	ингибитор VDAC	индуктор клеточной гибели, противораковое действие	[120]

антисмысловой олигонуклеотид G3139, 3-бромопальмитат и др. (таблица) [111–120]. Вместе с тем у этих соединений в клетке достаточно много других мишеней, в результате взаимодействия с которыми может изменяться как функционирование митохондрий, так и происходить развитие клеточной гибели. Поэтому говорить об использовании этих малых молекул как внутриклеточных модуляторов VDAC-каналов можно лишь с большой степенью допущения.

РОЛЬ VDAC ПРИ ПАТОЛОГИЯХ

VDAC и канцерогенез. Уровень и конформационное состояние белков VDAC, определяющие цитозольное соотношение ATP/ADP путём регуляции потока субстратов, играют важнейшую роль в переключении клеток на пролиферативный фенотип Варбурга, свойственный раковым клеткам. В частности, открытое состояние VDAC способствует максимальному потоку метаболитов для оптимальной функции митохондрий, тогда как закрытое состояние VDAC сводит к минимуму скорость митохондриального метаболизма и обеспечивает фенотип Варбурга в условиях накопления предшественников биосинтеза макромолекул, необходимых для пролиферации опухолевых клеток [4, 10, 11, 20]. При этом считается, что стимуляция митохондриального метаболизма, в том числе посредством модуляции открытой конформации VDAC, приводит к усилению окисления физиологических субстратов и генерации ATP, но также и к увеличению образования АФК с последующим развитием окислительного стресса и устранением фенотипа Варбурга (рис. 3).

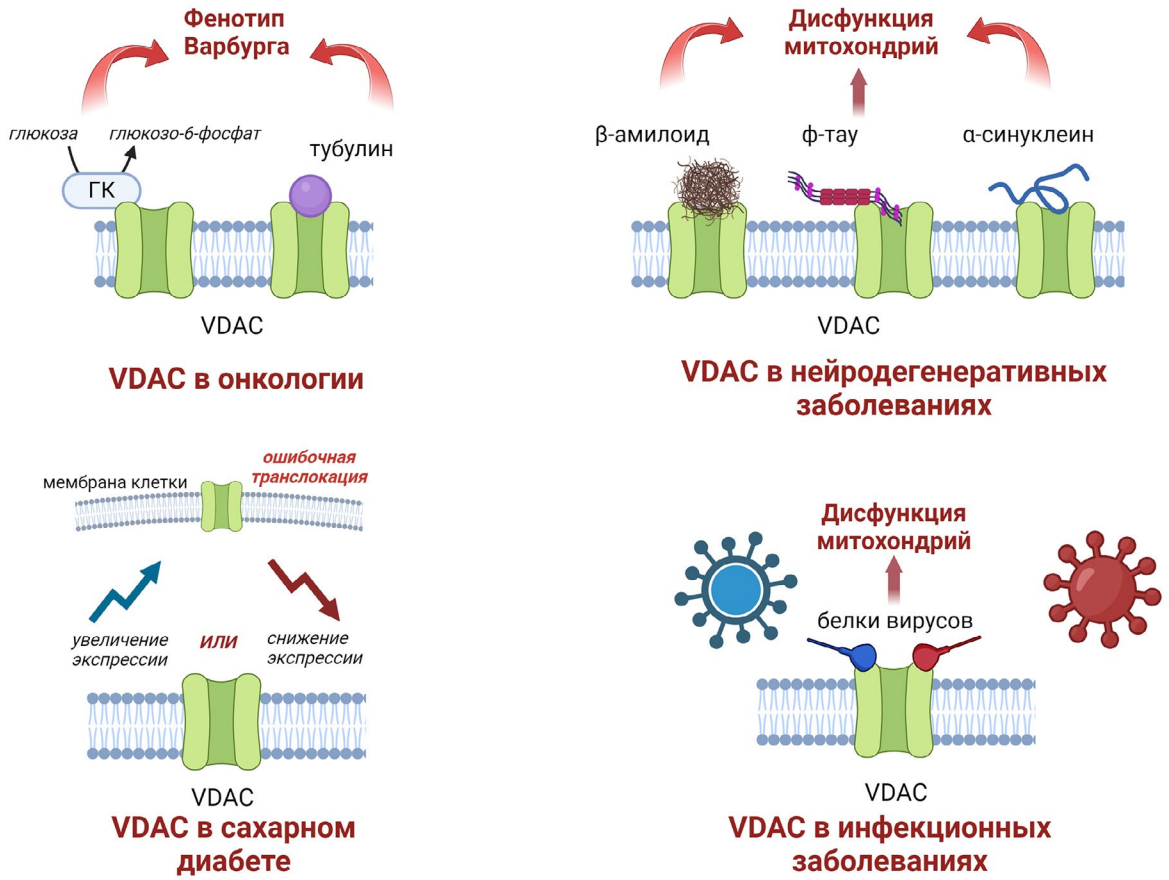

Рис. 3. Схема, иллюстрирующая участие VDAC в развитии патологических процессов: онкология, нейродегенеративные заболевания, сахарный диабет и инфекционные заболевания. Пояснения в тексте. Рисунок создан в сервисе Biorender.com

Известно, что изоформы VDAC могут являться прогностическими биомаркерами разных типов рака человека [4, 10, 121, 122]. В частности, рак лёгких, молочной железы и печени сопровождается увеличением уровня VDAC1, а высокая экспрессия VDAC1 тесно связана с более низкой частотой выживаемости у пациентов [121, 123]. Предполагается, что VDAC1 может действовать как онкоген, связанный с онкогенезом и прогрессированием опухоли. Сверхэкспрессия VDAC1 в раковых клетках может вызывать его взаимодействие с гексокиназой, что будет приводить к связыванию митохондриального АТР с глюкозой и развитию эффекта Варбурга. Это взаимодействие может предотвращать связывание VDAC с проапоптотическими факторами, в частности, с белком Bax [124]. VDAC1 может взаимодействовать и с антиапоптотическими белками, сверхэкспрессируемыми при раке, такими как Bcl2, Bcl-XL и гексокиназа, и блокировать высвобождение цитохрома *c* из митохондрий, что предотвращает апоптоз раковых клеток [4, 10, 11, 20]. В частности, были обнаружены антираковые эффекты ряда агентов, способных разрушать комплекс гексокиназа–VDAC1 (клотримазол или 3-бромпируват) [112, 113].

Сверхэкспрессия VDAC1 также приводит к подавлению активации NK-клеток, способных вызывать гибель соседних клеток, несущих поверхностные маркеры, связанные с онкогенной трансформацией, что способствует онкогенезу [125]. Показано, что митохондриальный фактор деления (MFF), связывающийся с VDAC1 и регулирующий его конформационное состояние, может быть сверхэкспрессирован при немелкоклеточном раке лёгких, при этом разрушение комплекса MFF–VDAC1 с помощью MFF-миметиков приводит к деполяризации митохондрий и запускает клеточную гибель в различных типах раковых клеток, включая меланому [126]. МикроРНК-7 снижает экспрессию VDAC1, что приводит к ингибированию пролиферации и метастазирования гепатоцеллюлярной карциномы [127]. Напротив, активация VDAC1 при снижении экспрессии микроРНК-320a вызывает пролиферацию и инвазию немелкоклеточного рака лёгких [128]. Как было указано выше, блокирование эрастином или эрастиноподобными соединениями ингибирующего действия тубулина на функционирование VDAC приводит к усилению митохондриального метаболизма и способствует окислительному стрессу, а также

сопровождается угнетением гликолиза [100, 129]. Такой подход может быть использован как для индукции гибели раковых клеток вследствие блокирования поступления строительного материала, необходимого для пролиферации клеток, так и для индукции в митохондриях окислительного взрыва (ROS burst), ведущего к повреждениям и гибели раковых клеток. Так, сочетание модуляции окислительного стресса и эффекта Варбурга под действием эрастиноподобных соединений вызывало гибель клеток в различных линиях гепатокарциномы человека и замедляло рост опухоли в модели ксенотрансплантата клеток гепатокарциномы Huh7 [129, 130]. Недавно было показано, что NADH способен связываться с NADH-связывающим карманом различных изоформ VDAC и закрывать канал [131]; при этом малая молекула SC18, способная связываться с карманом для NADH, поддерживает VDAC в открытой конфигурации, что вызывает митохондриальную дисфункцию и снижает пролиферацию клеток гепатокарциномы человека [120]. Важно отметить, что эффект SC18 не зависел от изоформы VDAC. С другой стороны, необходимо учитывать, что гетерогенность раковых клеток может обусловливать и непредсказуемые эффекты такого VDAC-опосредованного переключения митохондриального метаболизма, и поэтому этот вопрос ещё требует тщательного исследования.

VDAC и нейродегенеративные заболевания. VDAC вовлечён в развитие целого ряда нейродегенеративных заболеваний, что обусловлено его «стыковкой» и специфическим взаимодействием с неправильно свёрнутыми и агрегированными белками, которое приводит к изменению канальной проводимости и способствует прогрессированию митохондриальной дисфункции [4, 10, 12]. В частности, такая картина наблюдается в случае болезни Альцгеймера, когда накопление в цитоплазме β-амилоидного пептида и гиперфосфорилированного тау-белка приводит к усилению их взаимодействия с митохондриальным VDAC1, уровень которого существенно повышен при данном заболевании [132]. Это сопровождается снижением проводимости VDAC1 и угнетением функции органелл в клетках. Модулирующее влияние β-амилоида на проводимость VDAC1 показано также в *in vitro* экспериментах с использованием БЛМ [133]. Взаимодействие β-амилоида и VDAC1 было показано в клеточных культурах нейробластомы SH-SY5Y, причём фосфорилирование VDAC1 способствовало выходу проапоптотических молекул из митохондрий этих клеток и усиливало нейротоксическое действие β-амилоида [134]. Снижение уровня VDAC1 в модели на основе VDAC1+/− мышей может защищать клетки головного мозга от дегенеративных изменений путём сохранения митохондриальной функции [135].

Подобное связывание VDAC1 с неправильно свёрнутыми формами белков, сопровождающееся нарушениями митохондриального гомеостаза, было обнаружено также при боковом амиотрофическом склерозе (БАС) – прогрессирующем мультисистемном заболевании, характеризующемся мышечным параличом, отражающим дегенерацию моторных нейронов [136, 137]. Агрегация мутантного белка супероксиддисмутазы 1 (SOD1) считается одной из основных причин развития наследственной формы БАС [134]. Предполагается, что мутантный белок SOD1 самостоятельно или совместно с другими внутриклеточными компонентами образует олигомеры для дальнейшего формирования агрегатов высокой молекулярной массы. В модели БАС на основе трансгенных крыс SOD1*G93A было обнаружено, что мутантный белок SOD1 специфически связывается с VDAC1 и подавляет транспорт ADP в митохондрии, выделенные из спинного мозга [138]. Недавние исследования детально охарактеризовали связывание неправильно свёрнутого SOD1 с *N*-концевым доменом VDAC1 [136]. Кроме того, в клетках линии NSC-34, экспрессирующих мутантный белок SOD1, были обнаружены посттрансляционные модификации остатков VDAC1, что указывает на изменения в структуре канала VDAC1 и, следовательно, в биоэнергетическом метаболизме мотонейронов при БАС [72]. Ингибитор олигомеризации VDAC олесоксим задерживал развитие гибели мотонейронов при БАС у мышей, однако при клинических испытаниях на людях с поздней стадией БАС был неэффективен [139, 140].

Взаимодействие VDAC и аномально агрегированных белков α-синуклеина может способствовать возникновению и прогрессированию болезни Паркинсона. α-Синуклеин преимущественно локализуется в пресинаптических окончаниях в различных отделах головного мозга и является основным компонентом телец Леви при болезни Паркинсона. Было показано, что накопление и агрегация α-синуклеина вносит значительный вклад в нейротоксичность и является ведущей причиной деградации дофаминергических нейронов мозга [53, 141]. Известно, что мономерный α-синуклеин может транспортироваться через белки всех трёх изоформ VDAC и достигать внутренней мембраны митохондрий. Накопление α-синуклеина во внутренней мембране митохондрий приводит к митохондриальной дисфункции, увеличению продукции АФК этими органеллами и митофагии [46, 142]. Также обнаружено, что сверхэкспрессия α-синуклеина в чёрной субстанции головного мозга крыс приводит к увеличению его взаимодействия с VDAC1 и способствует

открыванию МРТ-поры, вызывая последующую дегенерацию и гибель дофаминергических нейронов [54, 55]. Кроме того, было показано, что накопление α-синуклеина в нейронах чёрной субстанции пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, вызывает снижение экспрессии VDAC1, что может обусловливать нарушение гомеостаза кальция, способствуя митохондриальной дисфункции и клеточной гибели [143].

VDAC и сахарный диабет. Показано, что развитие сахарного диабета сопровождается изменением содержания VDAC1 в митохондриях, что может быть одним из патогенетических факторов при данной патологии [4, 12, 28, 144]. Однако изменение уровня экспрессии митохондриального VDAC1 носит тканеспецифичный характер [28, 144–148]. Установлено, что в бета-клетках поджелудочной железы при гипергликемии наблюдается ошибочная транслокация этого белка в цитоплазматическую мембрану, что способствует значительному уменьшению пула АТР и нарушению секреции инсулина [28]. Предположено, что повышенная экспрессия VDAC1 приводит к апоптотической гибели эндотелиальных клеток коронарной артерии мышей в модели сахарного диабета [144]. Недавно было установлено [149], что в митохондриях скелетных мышц потомков самок японских макак, получавших диету западного типа (диета с высоким содержанием углеводов и насыщенных жирных кислот), происходит перепрограммирование метаболизма, которое характеризуется в том числе снижением количества белков VDAC и дыхательного комплекса I, и это коррелирует со снижением биомаркеров окислительного стресса. Авторы высказали предположение о том, что снижение количества этих белков может быть адаптивной реакцией к развитию диабета на раннем этапе жизни животных, направленной на уменьшение избыточно образующихся АФК. Важно отметить, что подавление олигомеризации VDAC с помощью нового ингибитора VBIT-4 способствовало устранению митохондриальной дисфункции при индукции гипергликемии в эндотелиальных клетках, а также ослабляло развитие экспериментального диабета у мышей [28, 148]. Нокдаун гена *VDAC1* в фибробластах кожи человека способствовал подавлению негативных последствий гипергликемического стресса [148]. Таким образом, генетическая или фармакологическая модуляция VDAC1 может подавлять негативное влияние хронического высокого уровня глюкозы на функции митохондрий в разных клетках.

VDAC и инфекционные заболевания. Известно, что VDAC является молекулярной мишенью для вирусов и играет важную роль в развитии митохондриальной дисфункции, сопутствующей инфекционным заболеваниям [4, 12]. Вирусы способны влиять на экспрессию VDAC и непосредственно взаимодействовать с данными белками. Так, белок X вируса гепатита B (HBx) способен взаимодействовать с VDAC3, что сопровождается митохондриальной деполяризацией [150]. Показано, что VDAC1 взаимодействует с белком ORF3 вируса гепатита E [151]. Известно также о взаимодействии белка R вируса иммунодефицита человека (HIV-1) с VDAC1, которое запускает апоптоз инфицированных Т-лимфоцитов [152]. Кроме того, белок PB1-F2 вируса гриппа A, взаимодействуя с ANT3 и VDAC1, приводит к индукции МРТ-поры, деполяризации митохондрий и выходу из них цитохрома *c*. Предполагается, что обусловленная белком PB1-F2 гибель клеток, прежде всего иммунных, через митохондриальную дисфункцию способствует патогенности вируса гриппа [153]. Ряд исследований также выявил взаимодействие между VDAC1 и E-белком вируса Денге [154], VP5-белком вируса инфекционной бурсальной болезни [155] и некоторыми другими вирусными белками, которые также увеличивают экспрессию VDAC1, вызывают развитие инфекционного процесса и клеточную гибель. Вирус SARS-CoV-2, ответственный за пандемию COVID-19, также вызывал увеличение уровня экспрессии VDAC1 и развитие митохондриальной дисфункции в Т-лимфоцитах [12, 156]. При этом апоптоз Т-лимфоцитов блокировался ингибитором VBIT-4 [156].

На сегодняшний день роль митохондриальных белков VDAC1–3 в качестве критически важных координирующих центров, обеспечивающих двустороннюю регуляцию процессов на границе с цитозолем и интеграцию митохондрий в метаболические пути в норме и при патологиях, становится всё более очевидной. Данные свидетельствуют о том, что патофизиологическая функция белков VDAC зависит от их структурной гибкости, которая позволяет реагировать на различные стимулы путём конформационных переключений и обусловлена взаимодействием с многочисленными, строго компартментализованными белками митохондриального межмембранного пространства и цитозоля. Определение трёхмерной структуры, а также обнаружение дифференциации функциональных свойств трёх изоформ VDAC стали важными открытиями, которые стимулировали поиск регуляторных молекул эндогенного и экзогенного происхождения. При этом применение имеющихся природных и синтетических регуляторов VDAC наталкивается на целый ряд сложностей, связанных с их низкой специфичностью и отсутствием известного механизма действия. Решение этих проблем может помочь исследователям проложить путь к реализации давно назревшей задачи: фармакологической регуляции белков VDAC как перспективных молекулярных мишеней

для терапии патологических состояний, связанных с митохондриальной дисфункцией и метаболическим репрограммированием.

Вклад авторов. К.Н. Белослудцев – концепция; Н.В. Белослудцева, М.В. Дубинин, К.Н. Белослудцев – написание рукописи; Н.В. Белослудцева, К.Н. Белослудцев – редактирование текста; М.В. Дубинин, К.Н. Белослудцев – подготовка рисунков.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 20-15-00120-П).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящий обзор не содержит описания проведённых авторами исследований с использованием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jenkins, B. C., Neikirk, K., Katti, P., Claypool, S. M., Kirabo, A., McReynolds, M. R., and Hinton, A. Jr. (2024) Mitochondria in disease: changes in shapes and dynamics, *Trends Biochem. Sci.*, **49**, 346-360, https://doi.org/10.1016/j.tibs.2024.01.011.
2. Spinelli, J. B., and Haigis, M. C. (2018) The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism, *Nat. Cell Biol.*, **20**, 745-754, https://doi.org/10.1038/s41556-018-0124-1.
3. Xia, D., Liu, Y., Wu, P., and Wei, D. (2023) Current advances of mitochondrial dysfunction and cardiovascular disease and promising therapeutic strategies, *Am. J. Pathol.*, **193**, 1485-1500, https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2023.06.013.
4. Shoshan-Barmatz, V., Shteinfer-Kuzmine, A., and Verma, A. (2020) VDAC1 at the intersection of cell metabolism, apoptosis, and diseases, *Biomolecules*, **10**, 1485, https://doi.org/10.3390/biom10111485.
5. De Pinto, V. (2021) Renaissance of VDAC: new insights on a protein family at the interface between mitochondria and cytosol, *Biomolecules*, **11**, 107, https://doi.org/10.3390/biom11010107.
6. Lemeshko, V. V. (2023) VDAC as a voltage-dependent mitochondrial gatekeeper under physiological conditions, *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.*, **1865**, 184175, https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2023.184175.
7. Varughese, J. T., Buchanan, S. K., and Pitt, A. S. (2021) The role of voltage-dependent anion channel in mitochondrial dysfunction and human disease, *Cells*, **10**, 1737, https://doi.org/10.3390/cells10071737.
8. Schein, S. J., Colombini, M., and Finkelstein, A. (1976) Reconstitution in planar lipid bilayers of a voltage-dependent anion-selective channel obtained from paramecium mitochondria, *J. Membr. Biol.*, **30**, 99-120, https://doi.org/10.1007/BF01869662.
9. Fuchs, P., Rugen, N., Carrie, C., Elsässer, M., Finkemeier, I., Giese, J., Hildebrandt, T. M., Kühn, K., Maurino, V. G., Ruberti, C., Schallenberg-Rüdinger, M., Steinbeck, J., Braun, H. P., Eubel, H., Meyer, E. H., Müller-Schüssele, S. J., and Schwarzländer, M. (2020) Single organelle function and organization as estimated from Arabidopsis mitochondrial proteomics, *Plant J.*, **101**, 420-441, https://doi.org/10.1111/tpj.14534.
10. Magrì, A., Reina, S., and De Pinto, V. (2018) VDAC1 as pharmacological target in cancer and neurodegeneration: focus on its role in apoptosis, *Front. Chem.*, **6**, 108, https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00108.
11. Maldonado, E. N., and Lemasters, J. J. (2012) Warburg revisited: regulation of mitochondrial metabolism by voltage-dependent anion channels in cancer cells, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **342**, 637-641, https://doi.org/10.1124/jpet.112.192153.
12. Shoshan-Barmatz, V., Anand, U., Nahon-Crystal, E., Di Carlo, M., and Shteinfer-Kuzmine, A. (2021) Adverse effects of metformin from diabetes to COVID-19, cancer, neurodegenerative diseases, and aging: is VDAC1 a common target? *Front. Physiol.*, **12**, 730048, https://doi.org/10.3389/fphys.2021.730048.
13. Han, W., Du, C., Zhu, Y., Ran, L., Wang, Y., Xiong, J., Wu, Y., Lan, Q., Wang, Y., Wang, L., Wang, J., Yang, K., and Zhao, J. (2022) Targeting myocardial mitochondria-STING-polyamine axis prevents cardiac hypertrophy in chronic kidney disease, *JACC Basic Transl. Sci.*, **7**, 820-840, https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.03.006.
14. Sampson, M. J., Lovell, R. S., and Craigen. W. J. (1997) The murine voltage-dependent anion channel gene family. Conserved structure and function, *J. Biol. Chem.*, **272**, 18966-18973, https://doi.org/10.1074/jbc.272.30.18966.
15. Young, M. J., Bay, D. C., Hausner, G., and Court, D. A. (2007) The evolutionary history of mitochondrial porins, *BMC Evol. Biol.*, **7**, 31, https://doi.org/10.1186/1471-2148-7-31.
16. Messina, A., Reina, S., Guarino, F., and De Pinto, V. (2012) VDAC isoforms in mammals, *Biochim. Biophys. Acta*, **1818**, 1466-1476, https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2011.10.005.
17. Benz, R. (1994) Permeation of hydrophilic solutes through mitochondrial outer membranes: review on mitochondrial porins, *Biochim. Biophys. Acta*, **1197**, 167-196, https://doi.org/10.1016/0304-4157(94)90004-3.
18. Hodge, T., and Colombini, M. (1997) Regulation of metabolite flux through voltage-gating of VDAC channels, *J. Membr. Biol.*, **157**, 271-279, https://doi.org/10.1007/s002329900235.

19. Rostovtseva, T., and Colombini, M. (1997) VDAC channels mediate and gate the flow of ATP: implications for the regulation of mitochondrial function, *Biophys. J.*, **72**, 1954-1962, https://doi.org/10.1016/S0006-3495(97)78841-6.
20. Heslop, K. A., Milesi, V., and Maldonado. E. N. (2021) VDAC modulation of cancer metabolism: advances and therapeutic challenges, *Front Physiol.*, **12**, 742839, https://doi.org/10.3389/fphys.2021.742839.
21. Mannella, C. A. (2021) VDAC-A primal perspective, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 1685, https://doi.org/10.3390/ijms22041685.
22. Jahn, H., Bartoš, L., Dearden, G. I., Dittman, J. S., Holthuis, J. C. M., Vácha, R., and Menon, A. K. (2023) Phospholipids are imported into mitochondria by VDAC, a dimeric beta barrel scramblase, *Nat. Commun.*, **14**, 8115, https://doi.org/10.1038/s41467-023-43570-y.
23. Bayrhuber, M., Meins, T., Habeck, M., Becker, S., Giller, K., Villinger, S., Vonrhein, C., Griesinger, C., Zweckstetter, M., and Zeth, K. (2008) Structure of the human voltage-dependent anion channel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 15370-15375, https://doi.org/10.1073/pnas.0808115105.
24. Hiller, S., Garces, R. G., Malia, T. J., Orekhov, V. Y., Colombini, M., and Wagner, G. (2008) Solution structure of the integral human membrane protein VDAC-1 in detergent micelles, *Science*, **321**, 1206-1210, https://doi.org/10.1126/science.1161302.
25. Ujwal, R., Cascio, D., Colletier, J. P., Faham, S., Zhang, J., Toro, L., Ping, P., and Abramson, J. (2008) The crystal structure of mouse VDAC1 at 2.3 Å resolution reveals mechanistic insights into metabolite gating, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 17742-17747, https://doi.org/10.1073/pnas.0809634105.
26. Schredelseker, J., Paz, A., López, C. J., Altenbach, C., Leung, C. S., Drexler, M. K., Chen, J. N., Hubbell, W. L., and Abramson, J. (2014) High resolution structure and double electron-electron resonance of the zebrafish voltage-dependent anion channel 2 reveal an oligomeric population, *J. Biol. Chem.*, **289**, 12566-12577, https://doi.org/10.1074/jbc.M113.497438.
27. Naghdi, S., and Hajnóczky. G. (2016) VDAC2-specific cellular functions and the underlying structure, *Biochim. Biophys. Acta*, **1863**, 2503-2514, https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.04.020.
28. Zhang, E., Mohammed Al-Amily, I., Mohammed, S., Luan, C., Asplund, O., Ahmed, M., Ye, Y., Ben-Hail, D., Soni, A., Vishnu, N., Bompada, P., De Marinis, Y., Groop, L., Shoshan-Barmatz, V., Renström, E., Wollheim, C. B., and Salehi, A. (2019) Preserving insulin secretion in diabetes by inhibiting VDAC1 overexpression and surface translocation in β cells, *Cell Metab.*, **29**, 64-77.e6, https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.09.008.
29. Nepal, C., Hadzhiev, Y., Balwierz, P., Tarifeño-Saldivia, E., Cardenas, R., Wragg, J. W., Suzuki, A. M., Carninci, P., Peers, B., Lenhard, B., Andersen, J. B., and Müller, F. (2020) Dual-initiation promoters with intertwined canonical and TCT/TOP transcription start sites diversify transcript processing, *Nat. Commun.*, **11**, 168, https://doi.org/10.1038/s41467-019-13687-0.
30. Zinghirino, F., Pappalardo, X. G., Messina, A., Guarino, F., and De Pinto, V. (2020) Is the secret of VDAC isoforms in their gene regulation? Characterization of human *VDAC* genes expression profile, promoter activity, and transcriptional regulators, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 7388, https://doi.org/10.3390/ijms21197388.
31. Neumann, D., Bückers, J., Kastrup, L., Hell, S. W., and Jakobs, S. (2010) Two-color STED microscopy reveals different degrees of colocalization between hexokinase-I and the three human VDAC isoforms, *PMC Biophys.*, **3**, 4, https://doi.org/10.1186/1757-5036-3-4.
32. Zinghirino, F., Pappalardo, X. G., Messina, A., Nicosia, G., De Pinto, V., and Guarino, F. (2021) VDAC genes expression and regulation in mammals, *Front. Physiol.*, **12**, 708695, https://doi.org/10.3389/fphys.2021.708695.
33. Shoshan-Barmatz, V., Maldonado, E. N., and Krelin, Y. (2017) VDAC1 at the crossroads of cell metabolism, apoptosis and cell stress, *Cell Stress*, **1**, 11-36, https://doi.org/10.15698/cst2017.10.104.
34. Rostovtseva, T. K., Bezrukov, S. M., and Hoogerheide, D. P. (2021) Regulation of mitochondrial respiration by VDAC is enhanced by membrane-bound inhibitors with disordered polyanionic C-terminal domains, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 7358, https://doi.org/10.3390/ijms22147358.
35. Tan, W., and Colombini, M. (2007) VDAC closure increases calcium ion flux, *Biochim. Biophys. Acta*, **1768**, 2510-2515, https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2007.06.002.
36. Xu, X., Decker, W., Sampson, M. J., Craigen, W. J., and Colombini, M. (1999) Mouse VDAC isoforms expressed in yeast: channel properties and their roles in mitochondrial outer membrane permeability, *J. Membr. Biol.*, **170**, 89-102, https://doi.org/10.1007/s002329900540.
37. Checchetto, V., Reina, S., Magrì, A., Szabo, I., and De Pinto. V. (2014) Recombinant human voltage dependent anion selective channel isoform 3 (hVDAC3) forms pores with a very small conductance, *Cell Physiol. Biochem.*, **34**, 842-853, https://doi.org/10.1159/000363047.
38. Sander, P., Gudermann, T., and Schredelseker, J. (2021) A calcium guard in the outer membrane: is VDAC a regulated gatekeeper of mitochondrial calcium uptake? *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 946, https://doi.org/10.3390/ijms22020946.
39. Shuvo, S. R., Ferens, F. G., and Court, D. A. (2016) The N-terminus of VDAC: Structure, mutational analysis, and a potential role in regulating barrel shape, *Biochim. Biophys. Acta*, **1858**, 1350-1361, https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2016.03.017.

40. Lemeshko, V. V. (2021) Electrical control of the cell energy metabolism at the level of mitochondrial outer membrane, *Biochim. Biophys. Acta Biomembr*., **1863**, 183493, https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2020.183493.
41. Roll-Mecak, A. (2015) Intrinsically disordered tubulin tails: complex tuners of microtubule functions? *Semin. Cell. Dev. Biol*., **37**, 11-19, https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2014.09.026.
42. Jiang, Z., Heinrich, F., McGlinchey, R. P., Gruschus, J. M., and Lee, J. C. (2017) Segmental deuteration of α-synuclein for neutron reflectometry on tethered bilayers, *J. Phys. Chem. Lett*., **8**, 29-34, https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.6b02304.
43. Hoogerheide, D. P., Noskov, S. Y., Jacobs, D., Bergdoll, L., Silin, V., Worcester, D. L., Abramson, J., Nanda, H., Rostovtseva, T. K., and Bezrukov, S. M. (2017) Structural features and lipid binding domain of tubulin on biomimetic mitochondrial membranes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **114**, E3622-E3631, https://doi.org/10.1073/pnas.1619806114.
44. Rostovtseva, T. K., Gurnev, P. A., Chen, M. Y., and Bezrukov, S. M. (2012) Membrane lipid composition regulates tubulin interaction with mitochondrial voltage-dependent anion channel, *J. Biol. Chem*., **287**, 29589-29598, https://doi.org/10.1074/jbc.M112.378778.
45. Rostovtseva, T. K., and Bezrukov, S. M. (2012) VDAC inhibition by tubulin and its physiological implications, *Biochim. Biophys. Acta*, **1818**, 1526-1535, https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2011.11.004.
46. Rostovtseva, T. K., Gurnev, P. A., Protchenko, O., Hoogerheide, D. P., Yap, T. L., Philpott, C. C., Lee, J. C., and Bezrukov, S. M. (2015) α-Synuclein shows high affinity interaction with voltage-dependent anion channel, suggesting mechanisms of mitochondrial regulation and toxicity in Parkinson's disease, *J. Biol. Chem*., **290**, 18467-18477, https://doi.org/10.1074/jbc.M115.641746.
47. Guzun, R., Gonzalez-Granillo, M., Karu-Varikmaa, M., Grichine, A., Usson, Y., Kaambre, T., Guerrero-Roesch, K., Kuznetsov, A., Schlattner, U., and Saks, V. (2012) Regulation of respiration in muscle cells *in vivo* by VDAC through interaction with the cytoskeleton and MtCK within mitochondrial interactosome, *Biochim. Biophys. Acta*, **1818**, 1545-1554, https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2011.12.034.
48. Mado, K., Chekulayev, V., Shevchuk, I., Puurand, M., Tepp, K., and Kaambre, T. (2019) On the role of tubulin, plectin, desmin, and vimentin in the regulation of mitochondrial energy fluxes in muscle cells, *Am. J. Physiol Cell Physiol*., **316**, C657-C667, https://doi.org/10.1152/ajpcell.00303.2018.
49. Dayal, A. A., Medvedeva, N. V., Nekrasova, T. M., Duhalin, S. D., Surin, A. K., Minin, A. A. (2020) Desmin interacts directly with mitochondria, *Int. J. Mol. Sci*., **21**, 8122, https://doi.org/10.3390/ijms21218122.
50. Chernoivanenko, I. S., Matveeva, E. A., Gelfand, V. I., Goldman, R. D., and Minin, A. A. (2015) Mitochondrial membrane potential is regulated by vimentin intermediate filaments, *FASEB J*., **29**, 820-827, https://doi.org/10.1096/fj.14-259903.
51. Mathupala, S. P., Ko, Y. H., and Pedersen, P. L. (2010) The pivotal roles of mitochondria in cancer: Warburg and beyond and encouraging prospects for effective therapies, *Biochim. Biophys. Acta*, **1797**, 1225-1230, https://doi.org/10.1016/j.bbabio.2010.03.025.
52. Mariani, M., Karki, R., Spennato, M., Pandya, D., He, S., Andreoli, M., Fiedler, P., and Ferlini, C. (2015) Class III β-tubulin in normal and cancer tissues, *Gene*, **563**, 109-114, https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.03.061.
53. Goedert, M., Jakes, R., and Spillantini, M. G. (2017) The synucleinopathies: twenty years on, *J. Parkinsons Dis*., **7**, S51-S69, https://doi.org/10.3233/JPD-179005.
54. Reeve, A. K., Ludtmann, M. H., Angelova, P. R., Simcox, E. M., Horrocks, M. H., Klenerman, D., Gandhi, S., Turnbull, D. M., and Abramov, A. Y. (2015) Aggregated α-synuclein and complex I deficiency: exploration of their relationship in differentiated neurons, *Cell Death Dis*., **6**, e1820, https://doi.org/10.1038/cddis.2015.166.
55. Ludtmann, M. H. R., Angelova, P. R., Horrocks, M. H., Choi, M. L., Rodrigues, M., Baev, A. Y., Berezhnov, A. V., Yao, Z., Little, D., Banushi, B., Al-Menhali, A. S., Ranasinghe, R. T., Whiten, D. R., Yapom, R., Dolt, K. S., Devine, M. J., Gissen, P., Kunath, T., Jaganjac, M., Pavlov, E. V., Klenerman, D., Abramov, A. Y., and Gandhi, S. (2018) α-Synuclein oligomers interact with ATP synthase and open the permeability transition pore in Parkinson's disease, *Nat. Commun*., **9**, 2293, https://doi.org/10.1038/s41467-018-04422-2.
56. Pastorino, J. G., Shulga, N., and Hoek, J. B. (2002) Mitochondrial binding of hexokinase II inhibits Bax-induced cytochrome *c* release and apoptosis, *J. Biol. Chem*., **277**, 7610-7618, https://doi.org/10.1074/jbc.M109950200.
57. Abu-Hamad, S., Zaid, H., Israelson, A., Nahon, E., Shoshan-Barmatz, V. (2008) Hexokinase-I protection against apoptotic cell death is mediated via interaction with the voltage-dependent anion channel-1: mapping the site of binding, *J. Biol. Chem*., **283**, 13482-1390, https://doi.org/10.1074/jbc.M708216200.
58. Azoulay-Zohar, H., Israelson, A., Abu-Hamad, S., and Shoshan-Barmatz, V. (2004) In self-defence: hexokinase promotes voltage-dependent anion channel closure and prevents mitochondria-mediated apoptotic cell death, *Biochem. J*., **377**, 347-355, https://doi.org/10.1042/BJ20031465.
59. Arbel, N., Ben-Hail, D., and Shoshan-Barmatz, V. (2012) Mediation of the antiapoptotic activity of Bcl-xL protein upon interaction with VDAC1 protein, *J. Biol. Chem*., **287**, 23152-23161, https://doi.org/10.1074/jbc.M112.345918.

60. Krasnov, G. S., Dmitriev, A. A., Lakunina, V. A., Kirpiy, A. A., and Kudryavtseva, A. V. (2013) Targeting VDAC-bound hexokinase II: a promising approach for concomitant anti-cancer therapy, *Expert Opin. Ther. Targets*, **17**, 1221-1233, https://doi.org/10.1517/14728222.2013.833607.
61. Al Jamal, J. A. (2005) Involvement of porin N,N-dicyclohexylcarbodiimide-reactive domain in hexokinase binding to the outer mitochondrial membrane, *Protein J.*, **24**, 1-8, https://doi.org/10.1007/s10930-004-0600-2.
62. Juhaszova, M., Wang, S., Zorov, D. B., Nuss, H. B., Gleichmann, M., Mattson, M. P., and Sollott, S. J. (2008) The identity and regulation of the mitochondrial permeability transition pore: where the known meets the unknown, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1123**, 197-212, https://doi.org/10.1196/annals.1420.023.
63. Halestrap, A. P., and Richardson, A. P. (2015) The mitochondrial permeability transition: a current perspective on its identity and role in ischaemia/reperfusion injury, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **78**, 129-141, https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.08.018.
64. Guo, D., Meng, Y., Jiang, X., and Lu, Z. (2023) Hexokinases in cancer and other pathologies, *Cell Insight*, **2**, 100077, https://doi.org/10.1016/j.cellin.2023.100077.
65. Zaid, H., Abu-Hamad, S., Israelson, A., Nathan, I., and Shoshan-Barmatz, V. (2005) The voltage-dependent anion channel-1 modulates apoptotic cell death, *Cell Death Differ.*, **12**, 751-760, https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401599.
66. Rister, A. B., Gudermann, T., Schredelseker, J. (2022) E as in enigma: the mysterious role of the voltage-dependent anion channel glutamate E73, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 269, https://doi.org/10.3390/ijms24010269.
67. Nakashima, R. A. (1989) Hexokinase-binding properties of the mitochondrial VDAC protein: inhibition by DCCD and location of putative DCCD-binding sites, *J. Bioenerg. Biomembr.*, **21**, 461-470, https://doi.org/10.1007/BF00762518.
68. Dolder, M., Wendt, S., and Wallimann, T. (2001) Mitochondrial creatine kinase in contact sites: interaction with porin and adenine nucleotide translocase, role in permeability transition and sensitivity to oxidative damage, *Biol. Signals Recept.*, **10**, 93-111, https://doi.org/10.1159/000046878.
69. Gliozzi, M., Scarano, F., Musolino, V., Carresi, C., Scicchitano, M., Ruga, S., Zito, M. C., Nucera, S., Bosco, F., Maiuolo, J., Macrì, R., Guarnieri, L., Mollace, R., Coppoletta, A. R., Nicita, C., Tavernese, A., Palma, E., Muscoli, C., and Mollace, V. (2020) Role of TSPO/VDAC1 upregulation and matrix metalloproteinase-2 localization in the dysfunctional myocardium of hyperglycaemic rats, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 7432, https://doi.org/10.3390/ijms21207432.
70. Wolff, S., Erster, S., Palacios, G., and Moll, U. M. (2008) p53's mitochondrial translocation and MOMP action is independent of Puma and Bax and severely disrupts mitochondrial membrane integrity, *Cell Res.*, **18**, 733-744, https://doi.org/10.1038/cr.2008.62.
71. Sasaki, S., Yui, N., and Noda, Y. (2014) Actin directly interacts with different membrane channel proteins and influences channel activities: AQP2 as a model, *Biochim. Biophys. Acta*, **1838**, 514-520, https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2013.06.004.
72. Pittalà, M. G. G., Conti Nibali, S., Reina, S., Cunsolo, V., Di Francesco, A., De Pinto, V., Messina, A., Foti, S., and Saletti, R. (2021) VDACs post-translational modifications discovery by mass spectrometry: impact on their hub function, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 12833, https://doi.org/10.3390/ijms222312833.
73. Najbauer, E. E., Becker, S., Giller, K., Zweckstetter, M., Lange, A., Steinem, C., de Groot, B. L., Griesinger, C., and Andreas, L. B. (2021) Structure, gating and interactions of the voltage-dependent anion channel, *Eur. Biophys. J.*, **50**, 159-172, https://doi.org/10.1007/s00249-021-01515-7.
74. Reina, S., and Checchetto, V. (2022) Voltage-dependent anion selective channel 3: unraveling structural and functional features of the least known porin isoform, *Front. Physiol.*, **12**, 784867, https://doi.org/10.3389/fphys.2021.784867.
75. Bergdoll, L. A., Lerch, M. T., Patrick, J. W., Belardo, K., Altenbach, C., Bisignano, P., Laganowsky, A., Grabe, M., Hubbell, W. L., and Abramson, J. (2018) Protonation state of glutamate 73 regulates the formation of a specific dimeric association of mVDAC1, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115**, E172-E179, https://doi.org/10.1073/pnas.1715464115.
76. Keinan, N., Tyomkin, D., and Shoshan-Barmatz, V. (2010) Oligomerization of the mitochondrial protein voltage-dependent anion channel is coupled to the induction of apoptosis, *Mol. Cell Biol.*, **30**, 5698-5709, https://doi.org/10.1128/MCB.00165-10.
77. Shoshan-Barmatz, V., Mizrachi, D., and Keinan, N. (2013) Oligomerization of the mitochondrial protein VDAC1: from structure to function and cancer therapy. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, **117**, 303-334, https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386931-9.00011-8.
78. Czabotar, P. E., and Garcia-Saez, A. J. (2023) Mechanisms of BCL-2 family proteins in mitochondrial apoptosis, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **24**, 732-748, https://doi.org/10.1038/s41580-023-00629-4.
79. Vyssokikh, M. Y., Zorova, L., Zorov, D., Heimlich, G., Jürgensmeier, J. J., and Brdiczka, D. (2002) Bax releases cytochrome c preferentially from a complex between porin and adenine nucleotide translocator. Hexokinase activity suppresses this effect, *Mol. Biol. Rep.*, **29**, 93-96, https://doi.org/10.1023/A:1020383108620.
80. Yan, J., Liu, W., Feng, F., and Chen, L. (2020) VDAC oligomer pores: A mechanism in disease triggered by mtDNA release, *Cell Biol. Int.*, **44**, 2178-2181, https://doi.org/10.1002/cbin.11427.

81. Cheng, E. H., Sheiko, T. V., Fisher, J. K., Craigen, W. J., and Korsmeyer, S. J. (2003) VDAC2 inhibits BAK activation and mitochondrial apoptosis, *Science*, **301**, 513-517, https://doi.org/10.1126/science.1083995.
82. Naghdi, S., Várnai, P., and Hajnóczky, G. (2015) Motifs of VDAC2 required for mitochondrial Bak import and tBid-induced apoptosis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, E5590-9, https://doi.org/10.1073/pnas.1510574112.
83. Chin, H. S., Li, M. X., Tan, I. K. L., Ninnis, R. L., Reljic, B., Scicluna, K., Dagley, L. F., Sandow, J. J., Kelly, G. L., Samson, A. L., Chappaz, S., Khaw, S. L., Chang, C., Morokoff, A., Brinkmann, K., Webb, A., Hockings, C., Hall, C. M., Kueh, A. J., Ryan, M. T., Kluck, R. M., Bouillet, P., Herold, M. J., Gray, D. H. D., Huang, D. C. S., van Delft, M. F., and Dewson, G. (2018) VDAC2 enables BAX to mediate apoptosis and limit tumor development, *Nat. Commun.*, **9**, 4976, https://doi.org/10.1038/s41467-018-07309-4.
84. Huckabee, D. B., and Jekabsons, M. B. (2011) Identification of Bax-voltage-dependent anion channel 1 complexes in digitonin-solubilized cerebellar granule neurons, *J. Neurochem.*, **119**, 1137-1150, https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07499.x.
85. Gincel, D., Zaid, H., and Shoshan-Barmatz, V. (2001) Calcium binding and translocation by the voltage-dependent anion channel: a possible regulatory mechanism in mitochondrial function, *Biochem. J.*, **358**, 147-155, https://doi.org/10.1042/0264-6021:3580147.
86. Belosludtsev, K. N., Dubinin, M. V., Belosludtseva, N. V., and Mironova, G. D. (2019) Mitochondrial Ca^{2+} transport: mechanisms, molecular structures, and role in cells, *Biochemistry (Moscow)*, **84**, 593-607, https://doi.org/10.1134/S0006297919060026.
87. Lu, B., Chen, X., Ma, Y., Gui, M., Yao, L., Li, J., Wang, M., Zhou, X., and Fu, D. (2024) So close, yet so far away: the relationship between MAM and cardiac disease, *Front. Cardiovasc. Med.*, **11**, 1353533, https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1353533.
88. Van Vliet, A. R., Verfaillie, T., and Agostinis, P. (2014) New functions of mitochondria associated membranes in cellular signaling, *Biochim. Biophys. Acta*, **1843**, 2253-2262, https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.03.009.
89. Giorgi, C., Missiroli, S., Patergnani, S., Duszynski, J., Wieckowski, M. R., and Pinton, P. (2015) Mitochondria-associated membranes: composition, molecular mechanisms, and physiopathological implications, *Antioxid. Redox Signal.*, **22**, 995-1019, https://doi.org/10.1089/ars.2014.6223.
90. Poston, C. N., Krishnan, S. C., and Bazemore-Walker, C. R. (2013) In depth proteomic analysis of mammalian mitochondria-associated membranes (MAM), *J. Proteomics*, **79**, 219-230, https://doi.org/10.1016/j.jprot.2012.12.018.
91. Dubinin, M. V., Mikheeva, I. B., Stepanova, A. E., Igoshkina, A. D., Cherepanova, A. A., Semenova, A. A., Sharapov, V. A., Kireev, I. I., and Belosludtsev, K. N. (2024) Mitochondrial transplantation therapy ameliorates muscular dystrophy in *mdx* mouse model, *Biomolecules*, **14**, 316, https://doi.org/10.3390/biom14030316.
92. Rosencrans, W. M., Rajendran, M., Bezrukov, S. M., and Rostovtseva, T. K. (2021) VDAC regulation of mitochondrial calcium flux: from channel biophysics to disease, *Cell Calcium*, **94**, 102356, https://doi.org/10.1016/j.ceca.2021.102356.
93. Harada, T., Sada, R., Osugi, Y., Matsumoto, S., Matsuda, T., Hayashi-Nishino, M., Nagai, T., Harada, A., and Kikuchi, A. (2020) Palmitoylated CKAP4 regulates mitochondrial functions through an interaction with VDAC2 at ER-mitochondria contact sites. *J. Cell Sci.*, **133**, jcs249045, https://doi.org/10.1242/jcs.249045.
94. Min, C. K., Yeom, D. R., Lee, K. E., Kwon, H. K., Kang, M., Kim, Y. S., Park, Z. Y., Jeon, H., and Kim, D. H. (2012) 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.*, **447**, 371-379, https://doi.org/10.1042/BJ20120705.
95. Liao, Y., Hao, Y., Chen, H., He, Q., Yuan, Z., and Cheng, J. (2015) Mitochondrial calcium uniporter protein MCU is involved in oxidative stress-induced cell death, *Protein Cell*, **6**, 434-442, https://doi.org/10.1007/s13238-015-0144-6.
96. Carraro, M., and Bernardi, P. (2023) The mitochondrial permeability transition pore in Ca^{2+} homeostasis, *Cell Calcium*, **111**, 102719, https://doi.org/10.1016/j.ceca.2023.102719.
97. Bernardi, P., Gerle, C., Halestrap, A. P., Jonas, E. A., Karch, J., Mnatsakanyan, N., Pavlov, E., Sheu, S. S., and Soukas, A. A. (2023) Identity, structure, and function of the mitochondrial permeability transition pore: controversies, consensus, recent advances, and future directions, *Cell Death Differ.*, **30**, 1869-1885, https://doi.org/10.1038/s41418-023-01187-0.
98. Fang, D., and Maldonado, E. N. (2018) VDAC regulation: a mitochondrial target to stop cell proliferation, *Adv. Cancer Res.*, **138**, 41-69, https://doi.org/10.1016/bs.acr.2018.02.002.
99. Yagoda, N., von Rechenberg, M., Zaganjor, E., Bauer, A. J., Yang, W. S., Fridman, D. J., Wolpaw, A. J., Smukste, I., Peltier, J. M., Boniface, J. J., Smith, R., Lessnick, S. L., Sahasrabudhe, S., and Stockwell, B. R. (2007) RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels, *Nature*, **447**, 864-868, https://doi.org/10.1038/nature05859.
100. Maldonado, E. N., Sheldon, K. L., DeHart, D. N., Patnaik, J., Manevich, Y., Townsend, D. M., Bezrukov, S. M., Rostovtseva, T. K., and Lemasters, J. J. (2013) Voltage-dependent anion channels modulate mitochondrial

metabolism in cancer cells: regulation by free tubulin and erastin, *J. Biol. Chem*., **288**, 11920-11929, https://doi.org/10.1074/jbc.M112.433847.

101. Heslop, K. A., Rovini, A., Hunt, E. G., Fang, D., Morris, M. E., Christie, C. F., Gooz, M. B., DeHart, D. N., Dang, Y., Lemasters, J. J., and Maldonado, E. N. (2020) JNK activation and translocation to mitochondria mediates mitochondrial dysfunction and cell death induced by VDAC opening and sorafenib in hepatocarcinoma cells, *Biochem. Pharmacol*., **171**, 113728, https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113728.
102. Zhao, Y., Li, Y., Zhang, R., Wang, F., Wang, T., and Jiao, Y. (2020) The role of erastin in ferroptosis and its prospects in cancer therapy, *Onco Targets Ther*., **13**, 5429-5441, https://doi.org/10.2147/OTT.S254995.
103. Anghileri, L. J. (1975) The *in vivo* inhibition of tumor growth by rutheniumred: its relationship with the metabolism of calcium in the tumor, *Z. Krebsforsch Klin. Onkol. Cancer Res. Clin. Oncol*., **83**, 213-217, https://doi.org/10.1007/BF00304090.
104. Israelson, A., Zaid, H., Abu-Hamad, S., Nahon, E., and Shoshan-Barmatz, V. (2008) Mapping the ruthenium red-binding site of the voltage-dependent anion channel-1, *Cell Calcium*, **43**, 196-204, https://doi.org/10.1016/j.ceca.2007.05.006.
105. Ben-Hail, D., Begas-Shvartz, R., Shalev, M., Shteinfer-Kuzmine, A., Gruzman, A., Reina, S., De Pinto, V., and Shoshan-Barmatz, V. (2016) Novel compounds targeting the mitochondrial protein VDAC1 inhibit apoptosis and protect against mitochondrial dysfunction, *J. Biol. Chem*., **291**, 24986-25003, https://doi.org/10.1074/jbc.M116.744284.
106. Verma, A., Shteinfer-Kuzmine, A., Kamenetsky, N., Pittala, S., Paul, A., Nahon Crystal, E., Ouro, A., Chalifa-Caspi, V., Pandey, S. K., Monsonego, A., Vardi, N., Knafo, S., and Shoshan-Barmatz, V. (2022) Targeting the overexpressed mitochondrial protein VDAC1 in a mouse model of Alzheimer's disease protects against mitochondrial dysfunction and mitigates brain pathology, *Transl. Neurodegener*., **11**, 58, https://doi.org/10.1186/s40035-022-00329-7.
107. Belosludtsev, K. N., Ilzorkina, A. I., Matveeva, L. A., Chulkov, A. V., Semenova, A. A., Dubinin, M. V., and Belosludtseva, N. V. (2024) Effect of VBIT-4 on the functional activity of isolated mitochondria and cell viability, *Biochim. Biophys. Acta Biomembr*., **1866**, 184329, https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2024.184329.
108. Nagakannan, P., Islam, M. I., Karimi-Abdolrezaee, S., and Eftekharpour, E. (2019) Inhibition of VDAC1 protects against glutamate-induced oxytosis and mitochondrial fragmentation in hippocampal HT22 cells, *Cell. Mol. Neurobiol*., **39**, 73-85, https://doi.org/10.1007/s10571-018-0634-1.
109. Zakyrjanova, G. F., Gilmutdinov, A. I., Tsentsevitsky, A. N., and Petrov, A. M. (2020) Olesoxime, a cholesterol-like neuroprotectant restrains synaptic vesicle exocytosis in the mice motor nerve terminals: possible role of VDACs, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*, **1865**, 158739, https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158739.
110. Bordet, T., Berna, P., Abitbol, J. L., and Pruss, R. M. (2010) Olesoxime (TRO19622): A novel mitochondrial-targeted neuroprotective compound, *Pharmaceuticals (Basel)*, **3**, 345-368, https://doi.org/10.3390/ph3020345.
111. Tewari, D., Majumdar, D., Vallabhaneni, S., and Bera, A. K. (2017) Aspirin induces cell death by directly modulating mitochondrial voltage-dependent anion channel (VDAC), *Sci. Rep*., **7**, 45184, https://doi.org/10.1038/srep45184.
112. Penso, J., and Beitner, R. (1998) Clotrimazole and bifonazole detach hexokinase from mitochondria of melanoma cells, *Eur. J. Pharmacol*., **342**, 113-117, https://doi.org/10.1016/S0014-2999(97)01507-0.
113. Goldin, N., Arzoine, L., Heyfets, A., Israelson, A., Zaslavsky, Z., Bravman, T., Bronner, V., Notcovich, A., Shoshan-Barmatz, V., and Flescher, E. (2008) Methyl jasmonate binds to and detaches mitochondria-bound hexokinase, *Oncogene*, **27**, 4636-4643, https://doi.org/10.1038/onc.2008.108.
114. Holmuhamedov, E., and Lemasters, J. J. (2009) Ethanol exposure decreases mitochondrial outer membrane permeability in cultured rat hepatocytes, *Arch. Biochem. Biophys*., **481**, 226-233, https://doi.org/10.1016/j.abb. 008.10.036.
115. Teplova, V. V., Belosludtsev, K. N., Belosludtseva, N. V., and Kholmukhamedov, E. L. (2010) Mitochondria and hepatotoxicity of ethanol [in Russian], *Biofizika*, **55**, 1038-1047.
116. Lemasters, J. J., Holmuhamedov, E. L., Czerny, C., Zhong, Z., and Maldonado, E. N. (2012) Regulation of mitochondrial function by voltage dependent anion channels in ethanol metabolism and the Warburg effect, *Biochim. Biophys. Acta*, **1818**, 1536-1544, https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2011.11.034.
117. Tan, W., Loke, Y. H., Stein, C. A., Miller, P., and Colombini, M. (2007) Phosphorothioate oligonucleotides block the VDAC channel, *Biophys. J*., **93**, 1184-1191, https://doi.org/10.1529/biophysj.107.105379.
118. Lai, J. C., Tan, W., Benimetskaya, L., Miller, P., Colombini, M., and Stein, C. A. (2006) A pharmacologic target of G3139 in melanoma cells may be the mitochondrial VDAC, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 7494-7499, https://doi.org/10.1073/pnas.0602217103.
119. Mannella, C. A., and Guo, X. W. (1990) Interaction between the VDAC channel and a polyanionic effector. An electron microscopic study, *Biophys. J*., **57**, 23-31, https://doi.org/10.1016/S0006-3495(90)82503-0.
120. Heslop, K. A., Burger, P., Kappler, C., Solanki, A. K., Gooz, M., Peterson, Y. K., Mills, C., Benton, T., Duncan, S. A., Woster, P. M., and Maldonado, E. N. (2022) Small molecules targeting the NADH-binding pocket of VDAC

modulate mitochondrial metabolism in hepatocarcinoma cells, *Biomed. Pharmacother*., **150**, 112928, https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112928.
121. Jóźwiak, P., Ciesielski, P., Forma, E., Kozal, K., Wójcik-Krowiranda, K., Cwonda, Ł., Bieńkiewicz, A., Bryś, M., and Krześlak, A. (2020) Expression of voltage-dependent anion channels in endometrial cancer and its potential prognostic significance, *Tumour Biol*., **42**, 1010428320951057, https://doi.org/10.1177/1010428320951057.
122. Wersäll, O. C., Löfstedt, L., Govorov, I., Mints, M., Gabrielson, M., and Shoshan, M. (2021) PGC1α and VDAC1 expression in endometrial cancer, *Mol. Clin. Oncol*., **14**, 42, https://doi.org/10.3892/mco.2020.2203.
123. Yang, G., Zhou, D., Li, J., Wang, W., Zhong, W., Fan, W., Yu, M., and Cheng, H. (2019) VDAC1 is regulated by BRD4 and contributes to JQ1 resistance in breast cancer, *Oncol. Lett*., **18**, 2340-2347, https://doi.org/10.3892/ol.2019.10534.
124. Vyssokikh, M. Y., and Brdiczka, D. (2003) The function of complexes between the outer mitochondrial membrane pore (VDAC) and the adenine nucleotide translocase in regulation of energy metabolism and apoptosis, *Acta Biochim. Pol*., **50**, 389-404.
125. Fang, Y., Liu, J., Zhang, Q., She, C., Zheng, R., Zhang, R., Chen, Z., Chen, C., and Wu, J. (2022) Overexpressed VDAC1 in breast cancer as a novel prognostic biomarker and correlates with immune infiltrates, *World J. Surg. Oncol*., **20**, 211, https://doi.org/10.1186/s12957-022-02667-2.
126. Seo, J. H., Chae, Y. C., Kossenkov, A. V., Lee, Y. G., Tang, H. Y., Agarwal, E., Gabrilovich, D. I., Languino, L. R., Speicher, D. W., Shastrula, P. K., Storaci, A. M., Ferrero, S., Gaudioso, G., Caroli, M., Tosi, D., Giroda, M., Vaira, V., Rebecca, V. W., Herlyn, M., Xiao, M., Fingerman, D., Martorella, A., Skordalakes, E., and Altieri, D. C. (2019) MFF regulation of mitochondrial cell death is a therapeutic target in cancer, *Cancer Res*., **79**, 6215-6226, https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-1982.
127. Wang, F., Qiang, Y., Zhu, L., Jiang, Y., Wang, Y., Shao, X., Yin, L., Chen, J., and Chen, Z. (2016) MicroRNA-7 down-regulates the oncogene VDAC1 to influence hepatocellular carcinoma proliferation and metastasis, *Tumour Biol*., **37**, 10235-10246, https://doi.org/10.1007/s13277-016-4836-1.
128. Zhang, G., Jiang, G., Wang, C., Zhong, K., Zhang, J., Xue, Q., Li, X., Jin, H., and Li, B. (2016) Decreased expression of microRNA-320a promotes proliferation and invasion of non-small cell lung cancer cells by increasing VDAC1 expression, *Oncotarget*, **7**, 49470-49480, https://doi.org/10.18632/oncotarget.9943.
129. DeHart, D. N., Lemasters, J. J., and Maldonado, E. N. (2018) Erastin-like anti-warburg agents prevent mitochondrial depolarization induced by free tubulin and decrease lactate formation in cancer cells, *SLAS Discov*., **23**, 23-33, https://doi.org/10.1177/2472555217731556.
130. DeHart, D. N., Fang, D., Heslop, K., Li, L., Lemasters, J. J., and Maldonado, E. N. (2018) Opening of voltage dependent anion channels promotes reactive oxygen species generation, mitochondrial dysfunction and cell death in cancer cells, *Biochem. Pharmacol*., **148**, 155-162, https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.12.022.
131. Böhm, R., Amodeo, G. F., Murlidaran, S., Chavali, S., Wagner, G., Winterhalter, M., Brannigan, G., and Hiller, S. (2020) The structural basis for low conductance in the membrane protein VDAC upon β-NADH binding and voltage gating, *Structure*, **28**, 206-214.e4, https://doi.org/10.1016/j.str.2019.11.015.
132. Manczak, M., and Reddy, P. H. (2012) Abnormal interaction of VDAC1 with amyloid beta and phosphorylated tau causes mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease, *Hum. Mol. Genet*., **21**, 5131-5146, https://doi.org/10.1093/hmg/dds360.
133. Smilansky, A., Dangoor, L., Nakdimon, I., Ben-Hail, D., Mizrachi, D., and Shoshan-Barmatz, V. (2015) The voltage-dependent anion channel 1 mediates amyloid β toxicity and represents a potential target for Alzheimer's disease therapy, *J. Biol. Chem*., **290**, 30670-30683, https://doi.org/10.1074/jbc.M115.691493.
134. Magri, A., and Messina, A. (2017) Interactions of VDAC with proteins involved in neurodegenerative aggregation: an opportunity for advancement on therapeutic molecules, *Curr. Med. Chem*., **24**, 4470-4487, https://doi.org/10.2174/0929867324666170601073920.
135. Manczak, M., Sheiko, T., Craigen, W. J., and Reddy, P. H. (2013) Reduced VDAC1 protects against Alzheimer's disease, mitochondria, and synaptic deficiencies, *J. Alzheimers Dis*., **37**, 679-690, https://doi.org/10.3233/JAD-130761.
136. Shteinfer-Kuzmine, A., Argueti, S., Gupta, R., Shvil, N., Abu-Hamad, S., Gropper, Y., Hoeber, J., Magrì, A., Messina, A., Kozlova, E. N., Shoshan-Barmatz, V., and Israelson, A. (2019) A VDAC1-derived N-terminal peptide inhibits mutant SOD1-VDAC1 interactions and toxicity in the SOD1 model of ALS, *Front. Cell Neurosci*., **13**, 346, https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00346.
137. Belosludtseva, N. V., Matveeva, L. A., Belosludtsev, K. N. (2023) Mitochondrial dyshomeostasis as an early hallmark and a therapeutic target in amyotrophic lateral sclerosis, *Int. J. Mol. Sci*., **24**, 16833, https://doi.org/10.3390/ijms242316833.
138. Israelson, A., Arbel, N., Da Cruz, S., Ilieva, H., Yamanaka, K., Shoshan-Barmatz, V., Cleveland, D. W. (2010) Misfolded mutant SOD1 directly inhibits VDAC1 conductance in a mouse model of inherited ALS, *Neuron*, **67**, 575-587, https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.07.019.

139. Sunyach, C., Michaud, M., Arnoux, T., Bernard-Marissal, N., Aebischer, J., Latyszenok, V., Gouarné, C., Raoul, C., Pruss, R. M., Bordet, T., and Pettmann, B. (2012) Olesoxime delays muscle denervation, astrogliosis, microglial activation and motoneuron death in an ALS mouse model, *Neuropharmacology*, **62**, 2346-2352, https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.02.013.
140. Lenglet, T., Lacomblez, L., Abitbol, J. L., Ludolph, A., Mora, J. S., Robberecht, W., Shaw, P. J., Pruss, R. M., Cuvier, V., and Meininger, V. (2014) Mitotarget study group. A phase II-III trial of olesoxime in subjects with amyotrophic lateral sclerosis, *Eur. J. Neurol.*, **21**, 529-536, https://doi.org/10.1111/ene.12344.
141. Abramov, A. Y., Berezhnov, A. V., Fedotova, E. I., Zinchenko, V. P., and Dolgacheva, L. P. (2017) Interaction of misfolded proteins and mitochondria in neurodegenerative disorders, *Biochem. Soc. Trans.*, **45**, 1025-1033, https://doi.org/10.1042/BST20170024.
142. Martínez, J. H., Fuentes, F., Vanasco, V., Alvarez, S., Alaimo, A., Cassina, A., Coluccio Leskow, F., and Velazquez, F. (2018) Alpha-synuclein mitochondrial interaction leads to irreversible translocation and complex I impairment, *Arch Biochem Biophys.*, **651**, 1-12, https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.04.018.
143. Chu, Y., Goldman, J. G., Kelly, L., He, Y., Waliczek, T., and Kordower, J. H. (2014) Abnormal alpha-synuclein reduces nigral voltage-dependent anion channel 1 in sporadic and experimental Parkinson's disease, *Neurobiol. Dis.*, **69**, 1-14, https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.05.003.
144. Sasaki, K., Donthamsetty, R., Heldak, M., Cho, Y. E., Scott, B. T., and Makino, A. (2012) VDAC: Old protein with new roles in diabetes, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **303**, C1055-C1060, https://doi.org/10.1152/ajpcell.00087.2012.
145. Ahmed, M., Muhammed, S. J., Kessler, B., and Salehi, A. (2010) Mitochondrial proteome analysis reveals altered expression of voltage dependent anion channels in pancreatic β-cells exposed to high glucose, *Islets*, **2**, 283-292, https://doi.org/10.4161/isl.2.5.12639.
146. Gong, D., Chen, X., Middleditch, M., Huang, L., Vazhoor Amarsingh, G., Reddy, S., Lu, J., Zhang, S., Ruggiero, K., Phillips, A. R., and Cooper, G. J. (2009) Quantitative proteomic profiling identifies new renal targets of copper(II)-selective chelation in the reversal of diabetic nephropathy in rats, *Proteomics*, **9**, 4309-4320, https://doi.org/10.1002/pmic.200900285.
147. Lumini-Oliveira, J., Magalhães, J., Pereira, C. V., Moreira, A. C., Oliveira, P. J., and Ascensão, A. (2011) Endurance training reverts heart mitochondrial dysfunction, permeability transition and apoptotic signaling in long-term severe hyperglycemia, *Mitochondrion*, **11**, 54-63, https://doi.org/10.1016/j.mito.2010.07.005.
148. Belosludtsev, K. N., Serov, D. A., Ilzorkina, A. I., Starinets, V. S., Dubinin, M. V., Talanov, E. Y., Karagyaur, M. N., Primak, A. L., and Belosludtseva, N. V. (2023) Pharmacological and genetic suppression of VDAC1 alleviates the development of mitochondrial dysfunction in endothelial and fibroblast cell cultures upon hyperglycemic conditions, *Antioxidants*, **12**, 1459, https://doi.org/10.3390/antiox12071459.
149. Greyslak, K. T., Hetrick, B., Bergman, B. C., Dean, T. A., Wesolowski, S. R., Gannon, M., Schenk, S., Sullivan, E. L., Aagaard, K. M., Kievit, P., Chicco, A. J., Friedman, J. E., and McCurdy, C. E. (2023) A maternal western-style diet impairs skeletal muscle lipid metabolism in adolescent Japanese macaques, *Diabetes*, **72**, 1766-1780, https://doi.org/10.2337/db23-0289.
150. Rahmani, Z., Huh, K. W., Lasher, R., and Siddiqui, A. (2000) Hepatitis B virus X protein colocalizes to mitochondria with a human voltage-dependent anion channel, HVDAC3, and alters its transmembrane potential, *J. Virol.*, **74**, 2840-2846, https://doi.org/10.1128/jvi.74.6.2840-2846.2000.
151. Moin, S. M., Panteva, M., and Jameel, S. (2007) The hepatitis E virus Orf3 protein protects cells from mitochondrial depolarization and death, *J. Biol. Chem.*, **282**, 21124-21133, https://doi.org/10.1074/jbc.M701696200.
152. Qiao, H., and McMillan, J. R. (2007) Gelsolin segment 5 inhibits HIV-induced T-cell apoptosis via Vpr-binding to VDAC, *FEBS Lett.*, **581**, 535-540, https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.12.057.
153. Zamarin, D., García-Sastre, A., Xiao, X., Wang, R., and Palese, P. (2005) Influenza virus PB1-F2 protein induces cell death through mitochondrial ANT3 and VDAC1, *PLoS Pathog.*, **1**, e4, https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0010004.
154. Jitobaom, K., Tongluan, N., and Smith, D. R. (2016) Involvement of voltage-dependent anion channel (VDAC) in dengue infection, *Sci. Rep.*, **6**, 35753, https://doi.org/10.1038/srep35753.
155. Han, C., Zeng, X., Yao, S., Gao, L., Zhang, L., Qi, X., Duan, Y., Yang, B., Gao, Y., Liu, C., Zhang, Y., Wang, Y., and Wang, X. (2017) Voltage-dependent anion channel 1 interacts with ribonucleoprotein complexes to enhance infectious bursal disease virus polymerase activity, *J. Virol.*, **91**, e00584-17, https://doi.org/10.1128/JVI.00584-17.
156. Thompson, E. A., Cascino, K., Ordonez, A. A., Zhou, W., Vaghasia, A., Hamacher-Brady, A., Brady, N. R., Sun, I. H., Wang, R., Rosenberg, A. Z., Delannoy, M., Rothman, R., Fenstermacher, K., Sauer, L., Shaw-Saliba, K., Bloch, E. M., Redd, A. D., Tobian, A. A. R., Horton, M., Smith, K., Pekosz, A., D'Alessio, F. R., Yegnasubramanian, S., Ji, H., Cox, A. L., and Powell, J. D. (2021) Metabolic programs define dysfunctional immune responses in severe COVID-19 patients, *Cell Rep.*, **34**, 108863, https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108863.

PORE-FORMING VDAC PROTEINS OF THE OUTER MITOCHONDRIAL MEMBRANE: REGULATION AND PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE

Review

N. V. Belosludtseva[1,2], M. V. Dubinin[2], and K. N. Belosludtsev[2]*

[1] *Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, 192290 Pushchino, Russia*

[2] *Mari State University, 424001 Yoshkar-Ola, Russia; e-mail: bekonik@gmail.com*

Voltage-dependent anion channels of the outer membrane of mitochondria are a family of pore-forming β-barrel proteins (VDAC1-3), which carry out controlled “filtration” of small molecules and ions between the cytoplasm and mitochondria. The possibility of temporary conformational transitions between the closed and open states of VDAC proteins, as well as their interaction with a number of cytoplasmic and mitochondrial proteins, allows these channels not only to regulate membrane permeability for major metabolites and ions, but also to participate in the control of vital intracellular processes and pathological conditions. This work is devoted to the analysis of novel data obtained on the putative molecular structure, regulatory mechanisms, and pathophysiological role of VDAC family proteins, as well as possible future directions in this area of research.

Keywords: VDAC, mitochondria, membrane transport, cell death, cancer, diabetes mellitus, neurodegenerative diseases