

## KARDIOLIPÍN, ESENCIÁLNY FOSFOLIPID BIOGENÉZY A FUNKCIE MITOCHONDRÍÍ

VIKTÓRIA PALOVIČOVÁ a MARGITA OBERNAUEROVÁ

Katedra mikrobiológie a virológie, Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Mlynská dolina B-2, 842 15 Bratislava  
obernauerova@fns.uniba.sk

Došlo 15.12.12, prijaté 20.3.13.

Kľúčové slová: kardiolipín, biologické membrány, bioenergetika mitochondrií, peroxidácia kardiolipínu, homeostáza  $\text{Ca}^{2+}$ , apoptóza

### Obsah

1. Úvod
2. Fosfolipidy a biologické membrány
3. Kardiolipín
4. Biosyntéza kardiolipínu
5. Kardiolipín v bioenergetike mitochondrií
6. ROS a peroxidácia kardiolipínu
7. Kardiolipín a homeostáza  $\text{Ca}^{2+}$
8. Kardiolipín a apoptóza
9. Záver

### 1. Úvod

Biologické membrány sú komplexné štruktúry vytvorené viacerými druhmi membránových lipidov (fosfolipidov, sfingolipidov, sterolov) a proteínov kontrolujúcich esenciálne procesy bunky. Jednou z organel eukaryotických buniek sú mitochondrie, ohraničené vonkajšou a vnútornou membránou. Vnútorná membrána mitochondrií patrí k bunkovým membránam s najväčším počtom viazaných proteínov. Je to miesto výskytu multisubjednotkových komplexov respiračného reťazca a oxidačnej fosforylácie, kľúčových enzýmov viacerých katabolických a anabolických dráh a proteínových translokáz. Esenciálnym fosfolipidom, ktorý je syntetizovaný v mitochondriách, je kardiolipín. Jeho významné postavenie je podmienené špecifickou, dimerickou štruktúrou, ktorá mu umožňuje interagovať s proteínmi – enzýmami a transportérmi a tým štruktúrne a funkčne ovplyvňovať ich vlastnosti nepostrádateľné pre správnu biogenézu a funkciu mitochondrií.

Cieľom práce je poukázať na úzku súvislosť medzi chemickou štruktúrou kardiolipínu, jeho funkčnými vlast-

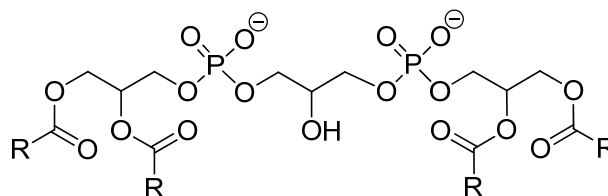
nosťami a vznikom vážnych humánných ochorení zapríčinených poruchami v jeho biosyntéze.

### 2. Fosfolipidy a biologické membrány

Fosfolipidy sú dominantnou zložkou biologických membrán organizmov, kde zohrávajú mnoho dôležitých úloh. Ovpľývajú ich semipermeabilitu, modulujú funkčné vlastnosti s membránou asociovaných proteínov, resp. poskytujú „prostredie“ pre funkciu rôznych katalytických procesov. Medzi hlavné fosfolipidy nachádzajúce sa v membránach eukaryotických buniek patria fosfatidylcholin (PC 40–55 %), fosfatidyletanolamin (PE 15–30 %), fosfatidylinozitol (PI 10–15 %), fosfatidylserin (PS 5–15 %). Fosfolipidy, ako kyselina fosfatidová (PA), fosfatidylglycerol (PG) a kardiolipín (CL) sa v bunkách nachádzajú v rozmedzí 0,1–30 %. Sfingolipidy tvoria 5–10 % a steroly (ergosterol) 20–30 % z celkového obsahu membránových lipidov<sup>1</sup>. PA, PG a CL patria medzi záporne nabitú anionické fosfolipidy, kým PC, PE, PI, PS sú neutrálne (zwitterionové) fosfolipidy<sup>2</sup>.

### 3. Kardiolipín

Spomedzi všetkých druhov fosfolipidov je kardiolipín (CL) (1,3 difosfatidyl-*sn*-glycerol) unikátnym anionickým fosfolipidom, ktorý je v eukaryotických bunkách lokalizovaný vo vnútornej membráne mitochondrií. CL bol prvým charakterizovaným fosfolipidom<sup>3</sup>, avšak ako posledný bol stereochemicky analyzovaný a syntetizovaný<sup>4</sup>. Názov dostal podľa hovädzieho srdca, z ktorého ho Mary Pangborn izolovala. Na rozdiel od ostatných fosfolipidov, CL má štruktúru diméru s dvomi fosfatidyllovými polovicami spojenými centrálnym glycerolom. CL tak nesie tri molekuly glycerolu, na ktoré sú naviazané dve fosfátové skupiny a štyri reťazce mastných kyselín<sup>5,6</sup> (obr. 1). Výsledkom takejto štruktúry je hydrofobicita zabezpečovaná acylovými reťazcami mastných kyselín a acidita spôsobená prítomnosťou dvoch fosfátov.



Obr. 1. Štruktúra kardiolipínu

Dimerická štruktúra CL umožňuje tomuto lipidu pôsobiť ako flexibilný „linker“, ktorý vyplňa dutinky v prepojeniach proteínov a tým stabilizuje interakcie medzi jednotlivými podjednotkami oligomérnych proteínov rovnako ako medzi multipodjednotkovými komplexami organizovanými do vyšších supramolekulárnych štruktúr alebo superkomplexov<sup>7–9</sup>.

Zloženie mastných kyselín v CL zohráva dôležitú úlohu vo fungovaní tohto lipidu<sup>10</sup>. Zastúpenie mastných kyselín v CL u rozličných organizmov varíruje, čo umožňuje vznik viacerých druhov CL s rôznymi chemickými vlastnosťami. Bakteriálny CL obsahuje nasýtené a mononenasýtené acylové reťazce o dĺžke 14–18 atómov uhlíka. Mitochondriálny CL je zložený hlavne z mononenasýtených a dinenasýtených reťazcov mastných kyselín s 16–18 uhlíkami v reťazci<sup>11</sup>. U cicavcov a vyšších rastlín je prevažujúcim druhom kyselina linolová, zatiaľ čo u kvasiniek kyselina olejová a palmitolejová<sup>12</sup>. V závislosti od podmienok prostredia (pH, iónová sila) CL vytvára lamelárne (fosfolipidové dvojvrstvy) alebo hexagonálne štruktúry, resp. micely<sup>13</sup>.

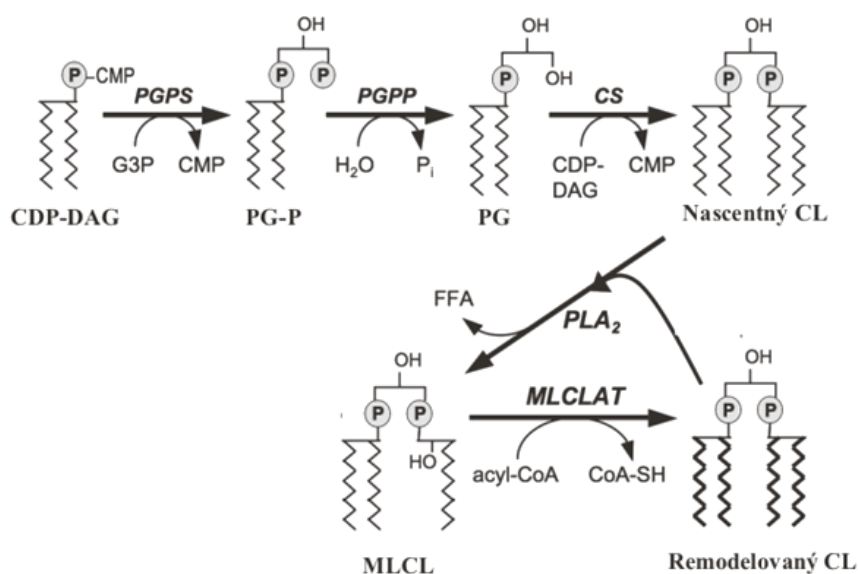
CL je fosfolipid, ktorý zohráva dôležitú úlohu nielen v mitochondriálnej bioenergetike, pri stabilizácii proteínov – enzýmov oxidačnej fosforylácie, ale tiež v esenciálnych procesoch bunky, ktoré nie sú spravidla spojené s respiračnou funkciou. Niektoré z týchto procesov zahŕňajú import mitochondriálnych proteínov<sup>14</sup>, biogénu bunkovej steny<sup>15</sup>, translačnú reguláciu komponentov elektrónového transportného reťazca<sup>16</sup>, starnutie a apoptózu<sup>17</sup>. CL

tiež participuje pri tvorbe dynamických proteín-lipidových domén membrán, napr. v miestach delenia baktérií<sup>7</sup> alebo v kristách vnútornej mitochondriálnej membrány, kde je lokalizovaná syntéza ATP<sup>18</sup>.

#### 4. Biosyntéza kardiopolipínu

Syntéza CL, rovnako ako syntéza všetkých fosfolipidov, vychádza z univerzálneho prekursora – z PA. Jej syntéza prebieha tak v endoplazmatickom retikule, ako aj vo vonkajšej membráne mitochondrií. Všetky nasledujúce kroky *de novo* tvorby CL sú lokalizované v mitochondriách, na matrixovej strane vnútornej membrány, kde CL pretrváva až do smrti bunky alebo apoptózy<sup>19,20</sup>.

Prvou reakciou v syntéze CL v mitochondriách je konverzia CDP-diacylglycerolu (CDP-DAG) a *sn*-glycerol-3-fosfátu na fosfatidylglycerol-3-fosfát (PGP)<sup>21</sup>, ktorý je v ďalšom kroku defosforylovaný za vzniku fosfatidylglycerolu (PG) a súčasného uvoľnenia sa anorganického fosfátu P<sub>i</sub>. „Nezrelý“ CL vzniká kondenzačnou reakciou PG a CDP-DAG<sup>12,22</sup> (obr. 2). Ďalším esenciálnym krokom v biosyntéze CL je jeho prestavba (remodeling). Ide o sled deacylačno-reacylačných reakcií, v priebehu ktorých najskôr dochádza k odstráneniu jedného acylového reťazca zo štruktúry CL za vzniku monolyzokardiopolipínu (MLCL), ktorý je následne reacylovaný ďalšou mastnou kyselinou za katalytického účinku enzýmu – tafazínu (Taz1p)<sup>23,24</sup>.



Obr. 2. Schéma biosyntézy kardiopolipínu v eukaryotických bunkách<sup>24</sup> (modifikované); CDP-DAG, cytidindifosfát-diacylglycerol; G3P, glycerol-3-fosfát; CMP, cytidinmonofosfát; PG-P, fosfatidylglycerolfosfát; PG, fosfatidylglycerol; CL, kardiopolipín; MLCL, monolyzokardiopolipín; PGPS, PG-P syntáza; PGPP, PG-P fosfatáza; CS, CL syntáza; FFA, voľná mastná kyselina; PLA<sub>2</sub>, fosfolipáza A<sub>2</sub>; MLCLAT, MLCL acyltransferáza

Táto transacyláza odoberá acylový reťazec z iného fosfolipidu a pripája ho k MLCL, čím dochádza k tvorbe intaktného CL<sup>9,25,26</sup>. V prípade poškodenia génu kódujúceho enzým tafazín nedochádza k remodelingu, následkom čoho v mitochondriách poklesne hladina funkčného CL a hromadí sa MLCL a CL s asymetrickou štruktúrou. Ktorákoľvek alebo všetky tieto zmeny prispievajú k početným abnormalitám mitochondrií, ktorých vznik patrí k významnému diagnostickému parametru Barthovho syndrómu (BTHS). Ide o genetické ochorenie viazané na chromozóm X (cit.<sup>27</sup>), ktoré sa u ľudí prejavuje kardiomyopatiou, skeletálnou myopatiou, neutropéniou a retardáciou rastu v dôsledku defektu v oxidačnej fosforylácii<sup>28,29</sup> (viď ďalej).

## 5. Kardiolipín v bioenergetike mitochondrií

CL tvorí 15–20 % z celkového obsahu mitochondriálnych lipidov<sup>30</sup>, čo naznačuje jeho dôležitú úlohu v bioenergetických procesoch bunky. Z tohto hľadiska je pre bunku esenciálna vnútorná mitochondriálna membrána, kde sú lokalizované enzýmy respirácie a oxidačnej fosforylácie. Mechanizmus tvorby energie začína transportom elektrónov prostredníctvom respiračných komplexov I, II, III a IV na kyslík, ktorý je redukovaný na vodu<sup>13,31</sup>. Komplexy I, III a IV zároveň fungujú aj ako protónové pumpy, ktoré pumpujú protóny z matrixu mitochondrií cez vnútornú membránu mitochondrií do medzimembránového priestoru za vzniku membránového potenciálu, ktorý je potrebný na tvorbu energie vo forme ATP enzýmovým komplexom V. Viaceré biochemické a kryštalografické štúdie potvrdili esenciálnosť CL pre štruktúrnu integritu komplexu I (NADH-CoQ-oxidoreduktáza, viaže CL, PC, PE)<sup>32,33</sup>, komplexu III (CoQ-cytochróm *c* oxidoreduktáza, viaže dve molekuly CL)<sup>32,34</sup>, komplexu IV (cytochróm *c* oxidáza, viaže dve molekuly CL)<sup>35</sup>, katalytickú aktivitu komplexu V (F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP syntáza, viaže štyri molekuly CL)<sup>36</sup> a AAC prenášača (ADP/ATP prenášač, viaže tri molekuly CL)<sup>14,37</sup>. Okrem toho CL zlepšuje výkonnosť oxidačnej fosforylácie pri nepriaznivých podmienkach rastu, ako je zvýšená teplota a osmotický šok<sup>38</sup>.

Mitochondriálne respiračné komplexy sú organizované do vyšších supramolekulárných sietí nazývaných „respirazómy“. Superkomplexy sú tvorené z komponentov elektróntransportného reťazca (komplex I, III a IV) a z monomerického komplexu V (F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP syntázy) ako stavebného bloku<sup>39–41</sup>.

V mitochondriách cicavčích buniek boli identifikované dva superkomplexy (I<sub>1</sub>III<sub>2</sub>IV<sub>4</sub> a III<sub>2</sub>IV<sub>4</sub>)<sup>42</sup>, v kvasinkách *Saccharomyces cerevisiae*, ktoré nemajú komplex I, sa technikou BN-PAGE našli superkomplexy III<sub>2</sub>IV<sub>1</sub> a III<sub>2</sub>IV<sub>2</sub> (cit.<sup>39</sup>). Takéto spájanie respiračných komplexov do superkomplexov zvyšuje účinnosť protón-transportnej kapacity respiračného reťazca a zároveň vytvára mikroprostredie s vysokým elektrochemickým gradientom. Predpokladá sa, že fosfátové skupiny CL majú úlohu protónových zachytávačov, konvertujú protónový gradient na transmembránový elektrický potenciál a usmerňujú tok protónov cez vnú-

tornú mitochondriálnu membránu, čím udržiavajú pH v mitochondriálnom medzimembránovom priestore a napomáhajú k tvorbe membránového potenciálu potrebného pre riadenú výmenu v mitochondriách vzniknutého ATP za extramitochondriálny ADP (cit.<sup>6</sup>).

Hoci tvorba respiračných superkomplexov nie je závislá na prítomnosti CL, ich stabilita a *in vivo* kooperácia elektróntransportného reťazca a syntézy ATP je výrazne ovplyvnená v bunkách, ktorým chýba CL (cit.<sup>38,40–42</sup>). V takýchto bunkách sa superkomplexy rozpadávajú na menšie komplexy III<sub>2</sub>IV a voľný komplex IV (cit.<sup>41,43</sup>), čo vedie k zníženiu prepojenia respirácie so syntézou ATP (cit.<sup>38,43</sup>) a k následnému uvoľňovaniu elektrónov do prostredia. Uvoľnené elektróny ľahko reagujú s molekulami kyslíka a dochádza k tvorbe reaktívnych kyslíkových radikálov – ROS. Jedným z možných následkov nestabilných superkomplexov je zvýšený oxidačný stres, čo je jeden z významných faktorov v patogenéze BTHS (cit.<sup>9,44</sup>) (viď ďalej).

Ďalším zo superkomplexov pozorovaných v mitochondriách kvasiniek a cicavcov boli oligoméry komplexu V – ATP syntázy<sup>39</sup>. Na rozdiel od respiračných superkomplexov, oligomerizácia ATP syntáz nevyžaduje CL (cit.<sup>43</sup>). CL viazaný v tomto superkomplexe je však kritickým prvkom pri vytváraní a udržiavaní štandardnej morfológie krísta (vnútornej strany vnútornej mitochondriálnej membrány, kde je situovaný oligomérny komplex V). Štandardná morfológia krísta priamo súvisí so stabilným elektrochemickým gradientom, ktorý umožňuje optimálne funkčné prepojenie medzi respiračnými superkomplexami a oligomérnym komplexom V (cit.<sup>45,46</sup>).

Z početnej rodiny mitochondriálnych prenášačov, iba AAC prenášač a prenášač fosfátu – P<sub>i</sub>C sú striktne nevyhnutné pre tvorbu energie mechanizmom oxidačnej fosforylácie. AAC prenášač umožňuje reciproknú výmenu ADP do a ATP von z matrixu mitochondrií cez vnútornú membránu. P<sub>i</sub>C buď v symporte s H<sup>+</sup> alebo antiportom s hydroxylovými iónmi, transportuje P<sub>i</sub> do matrixu mitochondrií. Takto kombinovaná aktivita AAC prenášača a P<sub>i</sub>C umožňuje doručenie oboch substrátov (ADP a P<sub>i</sub>), ktoré komplex V – ATP syntáza použije na tvorbu ATP. Pre maximálnu efektivitu oxidačnej fosforylácie je nevyhnutná tak prítomnosť CL (dimér AAC prenášača (AAC<sub>2</sub>) viaže šesť molekúl CL<sup>47</sup>), ako aj interakcia AAC prenášača s respiračnými superkomplexami III<sub>2</sub>IV<sub>2</sub>. Z uvedeného vyplýva, že absencia CL narúša interakcie medzi uvedenými komplexami, čo sa v konečnom dôsledku odrazí na zníženej funkcii mitochondrií<sup>27,43,48</sup>.

## 6. ROS a peroxidácia kardiolipínu

ROS zahŕňajú rôzne molekuly a voľné radikály fyziologicky produkované v bunkách metabolizmom molekule kyslíka. Produkcia mitochondriálnych superoxidových radikálov prebieha hlavne na dvoch miestach elektróntransportného reťazca, a to na úrovni komplexu I a komplexu III. Produkcia ROS je narúšaná zložitým

antioxidačným obranným systémom, ktorý tvoria enzýmy superoxid dismutáza (SOD), kataláza a glutation peroxidáza. Rovnováha medzi produkciou ROS a antioxidačnou obranou určuje stupeň oxidačného stresu. Následkami oxidačného stresu dochádza k modifikácii bunkových proteínov, DNA a lipidov, hlavne fosfolipidov s vysokým stupňom nenasýtenosti<sup>20</sup>. V dôsledku vysokého množstva nenasýtených mastných kyselín, sú obzvlášť citlivé na oxidáciu molekuly CL (cit.<sup>49</sup>). Peroxidácia CL sa začína odňatím atómu vodíka z mastnej kyseliny za vzniku alkyllového radikálu ( $CL^{\bullet}$ ), ku ktorému je v ďalšom kroku naviazaný kyslík, vytvárajúci tak peroxylový radikál ( $CLOO^{\bullet}$ ). Následným pridaním vodíka, donorom ktorého je ďalší acylový reťazec, vzniká hydroxyperoxid ( $CLOOH$ ). Reakcia sa opakuje a celý proces pokračuje ako reťazová reakcia voľných radikálov (obr. 3).

Oxidačné poškodenie CL, má za následok významnú stratu aktivity komplexov I, III a IV a súčasnú oxidáciu/vyčerpanie mitochondriálneho CL (cit.<sup>50,51</sup>). So zmenami v množstve CL dochádza aj k zmene v aktivite proteínových prenášačov, ako sú mitochondriálny AAC prenášač, prenášače fosfátu, pyruvátu a karnitínu/acetylkarnitínu<sup>22,52,53</sup>.

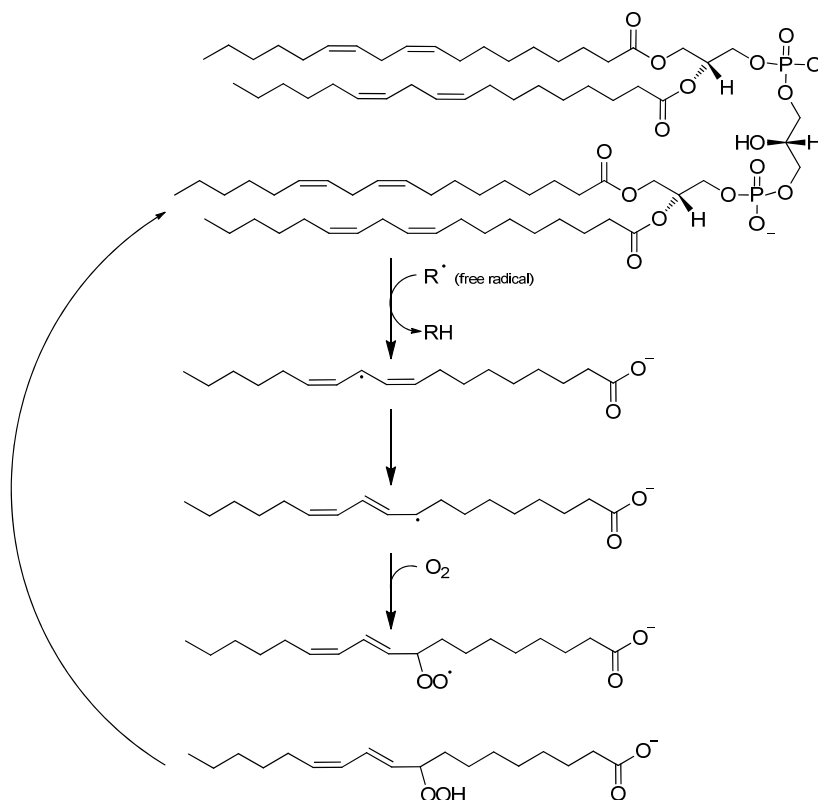
Aktuálne vedecké štúdie poukazujú na priamu súvislosť medzi oxidáciou/vyčerpaním CL a vznikom rôznych ochorení s fyziopatologickým pozadím, ako sú: srdcová

ischémia/reperfúzia, hyper- a hypotyroidné stavy, nealkoholické ochorenie pečene a diabetes<sup>20,26</sup>.

## 7. Kardiopolín a homeostáza $Ca^{2+}$

Primárnou úlohou  $Ca^{2+}$  v mitochondriách je stimulácia procesu oxidačnej fosforylácie a práve preto rôzne poruchy v mitochondriálnej a cytosolovej homeostáze  $Ca^{2+}$  môžu mať závažné dôsledky pre mitochondriálne a bunkové funkcie<sup>54,55</sup>. Vstup  $Ca^{2+}$  do mitochondrií prebieha prostredníctvom  $Ca^{2+}$  uniportu a eflux výmenou  $Na^+/Ca^{2+}$ .  $Ca^{2+}$  uniport je závislý na mitochondriálnom membránovom potenciáli. Napriek pozitívnej úlohe  $Ca^{2+}$  v energetickom metabolizme, suprafyziologická akumulácia  $Ca^{2+}$  v mitochondriách má za následok otvorenie mitochondriálneho póru vo vonkajšej membráne mitochondrií (MPTP – Mitochondrial Permeability Transition Pore), a s tým súvisiace poruchy mitochondriálnych funkcií<sup>55,56</sup>. Viaceré štúdie poukazujú na to, že aj peroxidovaný CL indukuje MPTP efekt a spolu s nadbytkom  $Ca^{2+}$  zohrávajú koordinovanú úlohu v tomto procese, pričom interagujú aj so zložkami MPTP a AAC prenášačom<sup>57,58</sup>.

$Ca^{2+}$  je zahrnutý aj v procese peroxidácie CL v mitochondriách prostredníctvom mechanizmu stimulujúceho produkciu ROS. Mechanizmus, ktorým akumulácia



Obr. 3. Schéma peroxidácie kardiopolínu<sup>20</sup>

Ca<sup>2+</sup> napomáha k tvorbe ROS, je stále nejasný. Jedna z možností je, že Ca<sup>2+</sup> viažuci sa na CL má za následok kaskádu udalostí pozostávajúcich z produkcie ROS, čo vedie k oxidatívne mu poškodeniu CL (cit.<sup>59</sup>) s následným uvoľnením cytochrómu *c* z vnútornej mitochondriálnej membrány a k permeabilizácii vonkajšej mitochondriálnej membrány prostredníctvom MPTP efektu. Uvedené procesy predstavujú mechanizmy zodpovedné za rôzne mitochondriálne dysfunkcie asociované s viacerými degeneratívnymi ochoreniami charakterizovanými oxidačným stresom, nadbytkom Ca<sup>2+</sup> a peroxidáciou CL, ako sú srdcová ischémia/reperfúzia a s vekom asociované kardiovaskulárne a neurodegeneratívne ochorenia<sup>20,26</sup>.

## 8. Kardioliipín a apoptóza

CL zohráva úlohu i v procese starnutia buniek a apoptózy (regulovanej smrti buniek). Bunky, ktorým chýba CL, resp. sa nachádza v oxidovanej forme, rýchlejšie vstupujú do procesu apoptózy a skôr hynú, v dôsledku reakcie na podnety indukujúce apoptózu<sup>60</sup>. V štandardných bunkách je CL potrebný pre voľnú väzbu cytochrómu *c* k vnútornej mitochondriálnej membráne prostredníctvom elektrostatických interakcií<sup>61</sup>. CL je esenciálny aj pre funkciu AAC prenášača, ktorý je komponentom MPTP a kontroluje mitochondriálny amplifikačný cyklus, v priebehu ktorého dochádza k uvoľneniu cytochrómu *c* a indukcií apoptogénnych proteínov z mitochondriálneho medzimembránového priestoru do cytosolu<sup>62</sup>. Počas apoptózy, peroxidácia CL a celkové zníženie jeho množstva stimulujú uvoľňovanie cytochrómu *c* do cytoplazmy, resp. vedú k jeho akumulácii v medzimembránovom priestore<sup>60,61</sup>. Uvoľnenie cytochrómu *c* predstavuje centrálny krok v signálnej dráhe apoptózy<sup>62,63</sup>.

## 9. Záver

Zo súčasných poznatkov je zjavné, že CL je kľúčovým komponentom v mnohých procesoch ovplyvňujúcich fyziológiu bunky. Jeho lokalizácia v membránach súvisiacich s bioenergetickým metabolizmom buniek a špecifická chemická štruktúra mu umožňuje interagovať tak s proteínmi respiračného reťazca a oxidačnej fosforylácie ako aj participovať na procesoch súvisiacich s dynamikou mitochondrií a bunkovej smrti. Viacerými vedeckými štúdiami bol dokázaný vzťah medzi chybným metabolizmom CL a genetickým ochorením – Barthovým syndrómom (BTHS), medzi absenciou CL a nestabilitou, resp. zníženou katalytickou aktivitou komplexov elektróntransportného reťazca (komplexy I, III a IV), oxidačnej fosforylácie (komplex V), AAC a P<sub>i</sub>C prenášačov, medzi ROS – indukovanou peroxidáciou CL spolu so synergickým efektom Ca<sup>2+</sup> iónov na otvorenie mitochondriálneho póru (MPTP) a uvoľnenie cytochrómu *c*. Všetky uvedené skutočnosti majú priamy dopad na biogénu a funkciu mitochondrií, čo v konečnom dôsledku vyúsťuje do vzniku

vážnych fyziopatologických stavov, akými sú kardiovaskulárne (srdcová ischémia, infarkt myokardu, trombocytopenia, žilová a arteriálna trombóza, Tangierova choroba) a neurodegeneratívne (Parkinsonova choroba, Alzheimerova choroba) ochorenia ľudí. Využitie uvedených poznatkov poskytuje možnosť vo farmakologickom výskume a liečebnej praxi vyvinúť a aplikovať účinnejšie farmaká a liečebné stratégie umožňujúce minimalizovať, resp. odstrániť ochorenia vzniknuté poruchou v biosyntéze/štruktúre CL.

## LITERATÚRA

1. Carman G. M., Henry S. A.: *Progress in Lipid Res.* 38, 361 (1999).
2. Dowhan W.: *Annu. Rev. Biochem.* 66, 199 (1997).
3. Pangborn M. C.: *J. Biol. Chem.* 143, 247 (1942).
4. de Haas G. H., Bensen P. P., van Deenen L. L.: *Biochim. Biophys. Acta* 116, 114 (1966).
5. Lecocq J., Ballou C. E.: *Biochemistry* 3, 976 (1964).
6. Haines T. H., Dencher N. A.: *FEBS Lett.* 528, 35 (2002).
7. Mileykovskaya E., Zhang M., Dowhan W.: *Biochemistry Mosc.* 70, 154 (2005).
8. Bogdanov M., Mileykovskaya E., Dowhan W.: *Subcell. Biochem.* 49, 197 (2008).
9. Joshi A. S., Zhou J., Gohil V. M., Chen S., Greenberg M. L.: *Biochim. Biophys. Acta* 1793, 212 (2009).
10. Schlame M., Ren M., Xu Y., Greenberg M. L., Haller I.: *Chem. Phys. Lipids* 138, 38 (2005).
11. Hoch F. L.: *Biochim. Biophys. Acta* 1113, 71 (1992).
12. Schlame M., Rua D., Greenberg M. L.: *Prog. Lipid Res.* 39, 257 (2000).
13. Houtkooper R. H., Vaz F. M.: *Cell Mol. Life Sci.* 65, 2493 (2008).
14. Jiang F., Ryan M. T., Schlame M., Zhao M., Gu Z., Klingenberg M., Greenberg M. L.: *J. Biol. Chem.* 275, 22387 (2000).
15. Zhong Q., Gohil V. M., Ma L., Greenberg M. L.: *J. Biol. Chem.* 279, 32294 (2004).
16. Su X., Dowhan W.: *Mol. Cell Biol.* 26, 743 (2006).
17. McMillin J. B., Dowhan W.: *Biochim. Biophys. Acta* 1585, 97 (2002).
18. Dowhan W., Bogdanov M., Mileykovskaya E.: *Biochemistry of Lipids. Lipoproteins and Membranes.* Elsevier Press, Amsterdam 2008.
19. Voelker D. R.: *J. Lipid Res.* 44, 441 (2003).
20. Paradies G., Petrosillo G., Paradies V., Ruggiero F. M.: *Cell Calcium* 45, 643 (2009).
21. Chang S. C., Heacock P. N., Clancey C. J., Dowhan W.: *J. Biol. Chem.* 273, 9829 (1998).
22. Schlame M., Hostetler K. Y.: *Biochim. Biophys. Acta* 1348, 207 (1997).
23. Osman C., Haag M., Wieland F. T., Brügger B., Langer T.: *EMBO J.* 29, 1976 (2010).
24. Chicco A. J., Sparanga G. C.: *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 292, C33 (2007).
25. Gu Z., Valianpour F., Chen S., Vaz F. M., Hakkaart

- G. A., Wanders R. J., Greenberg M. L.: *Mol. Microbiol.* 51, 149 (2004).
26. Claypool S. M., Koehler C. M.: *Cell Press* 37, 32 (2012).
  27. Claypool S. M.: *Biochim. Biophys. Acta* 17, 2059 (2009).
  28. Barth P. G., Wanders R. J., Vreken P.: *J. Inherited Metab. Dis.* 22, 555 (1999).
  29. Xu Y., Condell M., Plesken H., Edelman-Novemsky I., Ma J., Ren M., Schlame M.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 11584 (2006).
  30. Hatch G. M.: *Mol. Cell Biochem.* 159, 139 (1996).
  31. Chance B., Williams G. R.: *Nature* 176, 250 (1955).
  32. Fry M., Green D. E.: *J. Biol. Chem.* 256, 1874 (1981).
  33. Sharpley M. S., Shannon R. J., Draghi F., Hirst J.: *Biochemistry* 45, 241 (2006).
  34. Lange C., Nett J. H., Trumpower B. L., Hunte C.: *EMBO J.* 20, 6591 (2001).
  35. Robinson N. C.: *J. Bioenerg. Biomembr.* 25, 153 (1993).
  36. Eble K. S., Coleman W. B., Hantgan R. R., Cunningham C. C.: *J. Biol. Chem.* 265, 19434 (1990).
  37. Beyer K., Nuscher B.: *Biochemistry* 35, 15784 (1996).
  38. Koshkin V., Greenberg M. L.: *Biochem. J.* 364, 317 (2002).
  39. Schägger H., Pfeiffer K.: *EMBO J.* 19, 1777 (2000).
  40. Zhang M., Mileykovskaya E., Dowhan W.: *J. Biol. Chem.* 277, 43553 (2002).
  41. Pfeiffer K., Gohil V., Stuart R. A., Hunte C., Brandt U., Greenberg M. L., Schägger H.: *J. Biol. Chem.* 278, 52873 (2003).
  42. Zhang M., Mileykovskaya E., Dowhan W.: *J. Biol. Chem.* 280, 29403 (2005).
  43. Claypool S. M., Oktay Y., Boontheung P., Loo J. A., Koehler C. M.: *J. Cell Biol.* 182, 937 (2008).
  44. Chen S., He Q., Greenberg M. L.: *Mol. Microbiol.* 68, 1061 (2008).
  45. Goyon V., Fronzes R., Salin B., di-Rago J. P., Velours J., Brêthes D.: *J. Biol. Chem.* 283, 9749 (2008).
  46. Mileykovskaya E., Dowhan W.: *Biochim. Biophys. Acta* 1788, 2084 (2009).
  47. Hoffmann B., Stöckl A., Schlame M., Beyer K., Klingenberg M.: *J. Biol. Chem.* 269, 1940 (1994).
  48. Dienhart M. H., Stuart R. A.: *Mol. Biol. Cell* 19, 3934 (2008).
  49. Bielski B. H., Arudi R. L., Sutherland M. W.: *J. Biol. Chem.* 258, 4759 (1983).
  50. Paradies G., Petrosillo G., Pistolese M., Ruggiero F. M.: *FEBS Lett.* 466, 323 (2000).
  51. Paradies G., Petrosillo G., Pistolese M., Ruggiero F. M.: *Gene* 286, 135 (2002).
  52. Hagen T. M., Wehr C. M., Ames B. N.: *Ann. Acad. Sci.* 854, 214 (1998).
  53. Paradies G., Petrosillo G., Gadaleta M. N., Ruggiero F. M.: *FEBS Lett.* 454, 207 (1999).
  54. Dedkova E. N., Blatter L. A.: *Cell Calcium* 44, 77 (2008).
  55. Brookes P. S., Yoon Y., Robotham J. L., Anders M. W., Sheu S. S.: *Am. J. Physiol.: Cell Physiol.* 287, 817 (2004).
  56. Leung A. W., Halestrap A. P.: *Biochim. Biophys. Acta* 1777, 946 (2008).
  57. Imai H., Koumura T., Nakajima R., Nomura K., Nakagawa Y.: *Biochem. J.* 371, 799 (2003).
  58. Brustovetsky N., Klingenberg M.: *Biochemistry* 35, 8483 (1996).
  59. Grijalba M. T., Vercesi A. E., Schreier S.: *Biochemistry* 38, 13279 (1999).
  60. Choi S. Y., Gonzalez F., Jenkins G. M., Slomianny C., Chretien D., Arnoult D., Petit P. X., Frohman M. A.: *Cell Death Differ.* 14, 597 (2007).
  61. Iverson S. L., Orrenius S.: *Arch. Biochem. Biophys.* 423, 37 (2004).
  62. Crompton M.: *J. Physiol.* 529, 11 (2000).
  63. Carman G. M., Han G. S.: *J. Lipid Res.* 50, 69 (2009).

**V. Palovičová and M. Obernauerová** (*Department of Microbiology and Virology, Comenius University, Bratislava*): **Cardiolipin, Essential Phospholipid in Biogenesis and Function of Mitochondria**

Cardiolipin, an anionic phospholipid, in the inner mitochondrial membrane is involved in the regulation of mitochondrial bioenergetics and in oxidative phosphorylation. In addition, cardiolipin plays also some role in mitochondria-dependent steps of apoptosis and in mitochondrial membrane dynamics. Alterations in cardiolipin structure (remodelling), its content or the composition of acyl chains as the consequences of oxidative damage due to reactive oxygen species (ROS) are proposed to be responsible for the changes in the mitochondrial membrane fluidity, ion permeability and structure/function of the mitochondrial electron-transport chain components. The mitochondrial dysfunction caused by the above events has been associated with several physiopathological conditions in human tissues, including Barth syndrome, ischemia/reperfusion, different thyroid states, diabetes, aging or heart failure.