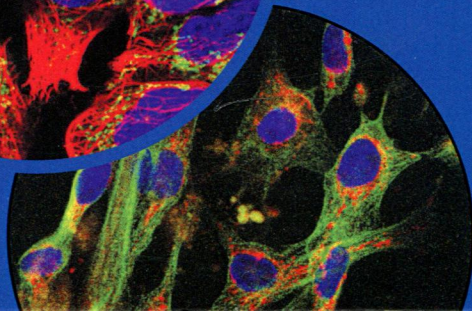
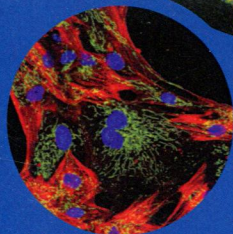
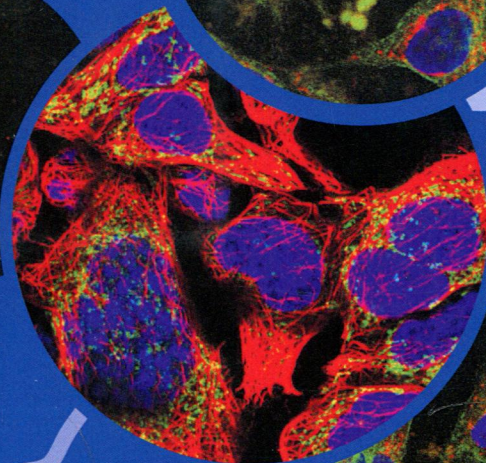
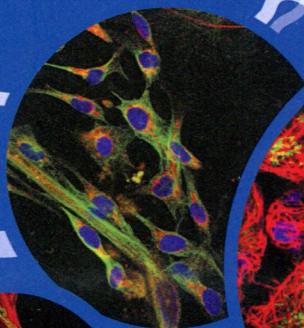
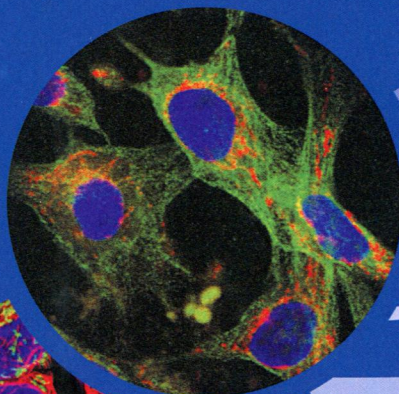
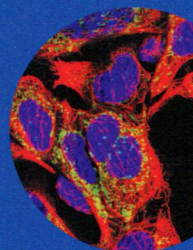


Л.Д. Лукьянова

СИГНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГИПОКСИИ



Москва

Российская академия наук

Монография

Л.Д. Лукьянова

Сигнальные механизмы гипоксии

Москва
2019

УДК 612.127.2

ББК 28.073

Л 84

Автор:

Лукиянова Л.Д.

Л 84 **Лукиянова Л.Д.** Сигнальные механизмы гипоксии / Л.Д. Лукиянова, – М: РАН, 2019. – 215 с.: ил.

ISBN 978-5-907036-45-1

Монография посвящена анализу современных представлений о ведущей роли митохондрий в сложнейшей системе внутриклеточной и межклеточной сигнализации. Ключевым вопросом является механизм вовлечения митохондриальных ферментов в ответную реакцию на разные режимы гипоксических воздействий, а также их участие в формировании как ранних, так и поздних адаптивных реакций, обеспечивающих сохранение энергосинтезирующей функции дыхательной цепи в широком диапазоне сниженных значений концентрации кислорода и формирование системного ответа организма на дефицит кислорода. При этом рассматриваются следующие вопросы: 1) Какова роль митохондрий и энергетического обмена в клеточном и системном сигналинге, а также в формировании срочной и долговременной адаптации к гипоксии; 2) Каким образом осуществляется сенсорная функция митохондриальной дыхательной цепи по отношению к кислороду; 3) Какова зависимость этих процессов от характера гипоксических воздействий (их силы, длительности, режимных особенностей), каковы оптимальные условия для их формирования, какими функционально-метаболическими параметрами они описываются; какими параметрами диагностируется зона риска; 4) Каковы молекулярные механизмы тканеспецифических особенностей реагирования на гипоксию индивидуумов с различной толерантностью к ней; 5) Каковы механизмы взаимодействия митохондрий с другими сигнальными системами при формировании срочной и долговременной адаптации; 6) Каковы подходы создания таргетных антигипоксических, энерготропных средств, ускоряющих и облегчающих формирование срочных и долгосрочных механизмов адаптации к гипоксии.

Монография может представлять интерес для широкого круга специалистов – биологов и медиков, занимающихся проблемами кислород-дефицитных состояний.

ISBN 978-5-907036-45-1

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Предисловие	7
Глава I РОЛЬ МИТОХОНДРИЙ В КЛЕТОЧНОМ СИГНАЛИНГЕ	13
1.1 Митохондрии: исторические аспекты	13
1.2 Происхождение митохондрий	15
1.3 Структурно-функциональные особенности митохондрий	19
1.4 Митохондриальная дыхательная цепь	23
1.5 Митохондриальный геном	29
1.6 Митохондриальная динамика и ее роль в жизнедеятельности клетки	30
1.6.1 Митохондриальное слияние	32
1.6.2 Интерфазное деление митохондрий	33
1.6.3 Митофагия	35
1.6.4 Подвижность и локализация митохондрий	36
1.6.5 Митохондриальная динамика и функция клетки	42
Глава II МИТОХОНДРИЯ И КИСЛОРОД (МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ)	44
2.1 Кислород, клетка, митохондрии	44
2.2 Градиент O ₂ на участке плазматическая мембрана – митохондрия	49
2.3 Дыхание как показатель состояния энергетического обмена	52
2.4 «Градации метаболических состояний» и биохимический цикл возбуждения	55
2.5 Адениннуклеотидный пул и его роль в поддержании энергетического гомеостаза в клетке	56
2.6 Структурно-функциональные особенности митохондрий животных с разной резистентностью к гипоксии и их роль в формировании «функционально-метаболического портрета»	57
2.7 Регуляторная роль митохондрий в жизнедеятельности организма (митохондриальная физиология)	67
Глава III РОЛЬ МИТОХОНДРИЙ В КЛЕТОЧНОМ СИГНАЛИНГЕ ПРИ ГИПОКСИИ (МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПРИ КИСЛОРОД-ДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЯХ)	70
3.1 Срочная системная реакция на гипоксию	70
3.2 Тканевая (биоэнергетическая) гипоксия	74
3.3 Действие гипоксии на структурно-морфологический паттерн митохондрий	76
3.4 Регуляторная роль аденилатного пула в условиях гипоксии	81
3.5 Реакция электрон-транспортной функции дыхательной цепи на гипоксические воздействия	83
3.5.1 Срочная реакция МФК I на гипоксию	87
3.5.2 Срочная реакция МФК II на гипоксию	88
3.5.3 Особенности срочной динамики содержания митохондриальных ферментов при гипоксии	90
3.6 Митохондриальная «дисфункция» – типовой патологический процесс	97

Глава IV РОЛЬ МИТОХОНДРИЙ В ФОРМИРОВАНИИ МЕХАНИЗМОВ АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ	101
4.1 Роль митохондрий в формировании биоэнергетических механизмов срочной адаптации к гипоксии	101
4.2 Роль митохондрий в формировании биоэнергетических механизмов долговременной (отсроченной) адаптации к гипоксии.....	103
4.3 Сигнальная роль митохондрий в условиях гипокситерапии.....	112
4.3.1 Сравнительный анализ действия разных гипоксических режимов на формирование срочной и отсроченной резистентности организма.....	113
4.3.2 Особенности работы митохондриальной дыхательной цепи при разных режимах гипокситерапии.....	116
4.4 Роль ПОЛ и окислительно-восстановительных процессов при формировании адаптации к гипоксии	119
Глава V РОЛЬ МИТОХОНДРИЙ В КЛЕТОЧНОМ СИГНАЛИНГЕ	123
5.1 Сигнальная роль митохондрий в клеточно-межклеточных взаимодействиях ..	123
5.2 Сукцинат-зависимые сигнальные пути и их регуляторная роль при гипоксии.....	125
5.2.1 Сигнальная роль сукцината в жизнедеятельности организма.....	125
5.2.2 Митохондрии и транскрипционная активность HIF-1 α	129
5.2.3 Митохондрии и особенности экспрессии сукцинат-зависимого рецептора GPR91 (SUCNRI) при гипоксии.....	135
5.2.4 Гормонально-рецепторный контроль энергетического обмена при гипоксии	142
Глава VI ЭНЕРГОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ ПРИ ПАТОЛОГИЯХ, ВКЛЮЧАЮЩИХ ГИПОКСИЧЕСКУЮ КОМПОНЕНТУ (МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ)	145
6.1 История вопроса.....	145
6.2 Энерготропные препараты, способствующие формированию шунтирующих МФК I путей окисления.....	148
6.2.1 Активация сукцинатаоксидазного окисления за счет эндогенных источников сукцината	149
6.2.2 Применение экзогенных солей сукцината для активации при гипоксии сукцинатаоксидазного окисления	150
6.2.3 Применение различных синтетических органических производных сукцината	151
6.2.4 Коррекция энергетического обмена при гипоксии фумарат-содержащими препаратами	155
6.2.5 ДТ-диафоразный шунт и энерготропные препараты витамин-К ₃ подобного действия (антигипоксанты, адаптогены)	156
6.3 Коррекция терминального участка дыхательной цепи при гипоксии энерготропными препаратами прямого действия.....	164
6.3.1 СоQ и его аналоги	164
6.3.2 Цитохром с.....	169
6.4 Антигипоксанты непрямого (неспецифического) действия.....	170
Заключение.....	173
Список литературы	180