

ОБЗОР ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО АППАРАТА

REVIEW OF THE OXIDATIVE CAPABILITIES OF THE MITOCHONDRIAL ENERGY APPARATUS

A. Tsekhomsky
D. Malai
E. Peilivanyan

Summary. Mitochondria have broad “powers” to oxidize various substrates. Oxidation occurs on specific organelles of mitochondria — crystals, which form the oxidizing apparatus. The crystals contain special structures on which a huge number of enzymes are located. The enzymatic aggregate has a special effect on the substrate complexes, splitting and hydrolyzing them. But hydrolysis is not the only mechanism of substrate transformation. The article will consider in detail the mechanisms of modification of such substrate units as proteins and low molecular weight compounds (glucose and vitamins). In addition, the features of the use of energy by mitochondria to perform oxidative processes and store energy in the form of a universal carrier — adenosine triphosphate (ATP) and the use of their thermoregulatory functions — the release of heat into the external environment will be considered. The result of the work will be a detailed overview of the functions of the mitochondrial energy apparatus in eukaryotic cells.

Keywords: mitochondria, energy apparatus, ATP, crystals, mechanism, hydrolysis.

Цехомский Александр Вячеславович
Кубанский государственный медицинский
университет
aastartov12@mail.ru

Малай Дмитрий Александрович
Кубанский государственный медицинский
университет
kalambyr822@yandex.ru

Пейливаньян Элеонора Георгиевна
Кубанский государственный медицинский
университет
peilivanian@mail.ru

Аннотация. Митохондрии имеют широкие “полномочия” по окислению различных субстратов. Окисление происходит на специфических оргanelлах митохондрий — кристах, которые образуют окислительный аппарат. Кристы содержат особые структуры, на которых находится огромное количество ферментов. Ферментативная совокупность оказывает особое влияние на субстратные комплексы, расщепляя и гидролизует их. Но гидролиз — не единственный механизм преобразования субстрата. В статье будут подробно рассмотрены механизмы видоизменения таких субстратных единиц, как белки и низкомолекулярные соединения (глюкоза и витамины). Помимо этого, будут рассмотрены особенности использования энергии митохондриями для совершения окислительных процессов и запасания энергии в форме универсального переносчика — аденозинтрифосфата (АТФ) и использования своих терморегуляторных функций — выделения тепла во внешнюю среду. Результатом работы станет подробный обзор функций энергетического аппарата митохондрий в клетках эукариот.

Ключевые слова: митохондрии, энергетический аппарат, АТФ, кристы, механизм, гидролиз.

1. Виды субстратов, используемые митохондриями

Как нам было известно ранее, митохондрии это особый компонент эукариотической клетки, который ответственен за процесс окислительного фосфорилирования (OXPHOS), обеспечивающий клетку энергией в виде аденозинтрифосфата (АТФ). В качестве рассматриваемой ткани мы возьмем миокард, состоящий из кардиомиоцитов. Следует отметить, что окислительно-восстановительные биохимические реакции в митохондриях кардиомиоцитов проходят очень интенсивно. Именно поэтому для эффективного образования АТФ актуальны следующие условия:

1. Непрерывное поступление кислорода в клетку;

2. Бесперебойное поступление в клетки энергетических субстратов;
3. Активная работа митохондрий.

Для понимания роли энергетических субстратов в образовании АТФ следует подчеркнуть, что в физиологических условиях происходит некая конкуренция между ними. В первую очередь окислению будет подвержен тот субстрат, концентрация которого будет превышать концентрацию остальных субстратов.

Итак, в митохондриях выделяют несколько главных энергетических субстратов:

- А). Длинноцепочечные-жирные кислоты (ДЦ-ЖК).**
Их вклад в образовании АТФ оценен в 60–70%.

Пример: арахидоновая кислота (АРА), докозагексаеновая кислота (ДНА).

Б). Глюкоза. Ее вклад в образовании АТФ оценен в 15–20%.

В). Лактат (анион молочной кислоты). Вклад в образовании АТФ оценен в 10–18%.

Хочется обратить ваше внимание на то, что при физиологических условиях основным энергетическим субстратом для сердца являются ДЦ-ЖК, следовательно, этот компонент является наиболее важным для сердечной ткани. Потребление кардиомиоцитами необходимого количества ДЦ-ЖК и достаточного количества глюкозы и лактата обеспечивает эффективную работу митохондрий этих клеток.

2. Механизмы преобразования субстратных единиц

Прежде чем каждый из энергетических субстратов окажет свое влияние на синтез молекул АТФ, они проходят ряд последовательных превращений с момента переноса их через сарколемму до образования устойчивого комплекса внутри митохондрий.

А). Механизмы преобразования длинноцепочечных жирных кислот (ДЦ-ЖК)

ДЦ-ЖК поступают в кардиомиоцит благодаря пассивному транспорту через сарколемму за счет градиента концентрации. CD36 -кластер дифференцировки — транспортный белок, который как раз таки осуществляет перенос жиров. Альтернативой CD36 может являться белок FATP и FABPpm — мембранный белок, который связывает ДЦ-ЖК.

Последующий алгоритм переноса и преобразования ДЦ-ЖК из саркоплазмы в митохондрии будет делиться на ряд последовательных этапов:

I. Образование комплекса ДЦ-ацил-коэнзим А (ДЦ-ацил-КоА) под воздействием ферментных частиц. Иными словами, нерастворимые ДЦ-ЖК «активируются», за счет соединения с Ацил-КоА.

II. «Карнитиновый челнок» — это процесс связывания ДЦ-ацил-коэнзим А (ДЦ-ацил-КоА) с ферментом карнитин-пальмитоил-трансфераза 1 (КПТ-1), в результате чего образуется комплекс ДЦ-ацил-карнитин. Далее этот компонент транспортируется через внутреннюю мембрану митохондрии при помощи переносчика АККТ — ацил-карнитин-карнитин-транслоказой.

III. Во внутренней мембране митохондрии происходит обмен картинина, а ДЦ-ацильный остаток взаимодействует с Ацил-КоА митохондрий, с образованием комплекса ДЦ-ацил-КоА, который в последствии под-

вергается β-окислению. Каждая молекула ЖК будет отщеплять одну молекулу Ацетил-КоА.

IV. После последовательных превращений Ацетил-КоА вступает в цикл Кребса, где он будет отдавать свои самые энергоёмкие электроны на молекулы НАД⁺ (никотинамидадениндинуклеотид) и на молекулы ФАД (флавинадениндинуклеотид), которые непосредственно будут передавать эти электроны на дыхательную цепь митохондрий.

Хотим обратить ваше внимание на физиологический механизм, регулирующий скорость окисления ДЦ-ЖК в митохондриях. Он связан со снижением активности КПТ-1 под влиянием малонил-КоА, который образуется из Ацетил-КоА в саркоплазме кардиомиоцитов в ходе реакции, катализируемой Ацетил-КоА карбоксилазой (АКК).

Б). Механизмы преобразований глюкозы

Теперь давайте рассмотрим механизмы преобразований и переноса глюкозы. Глюкоза-водорастворима, а значит будет транспортироваться через сарколемму кардиомиоцитов пассивно. Перенос глюкозы осуществляют глюкозные транспортеры (GLUT) — это особые молекулы-переносчики, активность и экспрессию которых контролирует инсулин-гормон поджелудочной железы. Далее происходит окислительное декарбоксилирование за счет Пируватдегидрогеназного комплекса (ПВГ), образуется Ацетил-КоА из 1 молекулы глюкозы, после чего он активно участвует в цикле трикарбоновых кислот (ТСА).

Следует отметить, что именно Ацетил-КоА играет решающую роль как в регуляции окисления пирувата, так и окисления ДЦ-ЖК. Каким образом? Ацетил-КоА тормозит активность ключевого фермента — ПДГ либо, превратившись в малонин-КоА, снижает активность ключевого фермента метаболизма ДЦ-ЖК — КПТ-1.

В). Механизмы преобразований лактата (аниона молочной кислоты)

При нормальных физиологических условиях лактат транспортируется в саркоплазму кардиомиоцитов из крови. И за счет всего одной реакции превращается в пируват, с последующим образованием Ацетил-КоА и его своевременным участием в цикле Кребса.

3. Откуда митохондрии берут энергию для гидролиза?

Образование АТФ влечёт за собой окисление Ацетил-КоА, который образуется из вышеописанных энер-

гетических субстратов, в цикле трикарбоновых кислот (ТСА) с образованием восстановительных элементов НАДН и ФАДН₂. Они проходят через дыхательную сеть с образованием движущей силы протонов.

I. Первым делом происходит конденсация Ацетил-КоА с щавелевоуксусной кислотой (ЩУК). Метильная группа Ацетил-КоА соединяется с карбонильной группой ЩУК, что приводит к образованию Лимонной кислоты.

II. Далее происходит образование изо-цитрата через цис-акониат путем реакции обратимой изомеризации с образованием промежуточной трикарбоновой кислоты.

III. Дегидрирование и декарбоксилирование изоцитрата до промежуточного соединения оксалосукцината и выделением углекислого газа (СО₂).

IV. После декарбоксилирования оксалосукцината образуется енольное соединение. Это соединение начинает свою перестройку и превращается в пятиуглеродную кислоту — α-кетоглутарат (оксоглутарата).

V. Далее α-кетоглутарат проходит реакцию декарбоксилирования и реагирует с ацетил-КоА. При этом получается сукцинил-КоА, соединение янтарной кис-

лоты и коэнзима-А, в качестве побочного продукта выделяется СО₂.

VI. Сукцинил-КоА преобразуется в сукцинат (янтарную кислоту). Именно для этого этапа характерно субстратное фосфорилирование, которое подобно синтезу АТФ при гликолизе. Введение в ТСА фосфорной группы РО₃ становится возможным благодаря присутствию фермента ГДФ (гуанозиндифосфата) или АДФ (аденозиндифосфата), которые в процессе синтеза сукцината из дифосфатов становятся трифосфатами (АТФ).

Таким образом, происходит образование молекул АТФ в митохондриях кардиомиоцитов. Следует отметить, что цикл трикарбоновых кислот для всех клеток нашего организма одинаков и не носит специфического характера в отдельных тканях.

Подводя итог к проведенному обзору, можно сделать однозначный вывод: митохондрии являются важным энергетическим комплексом эукариотических клеток. Количество митохондрий и интенсивность выработки молекул АТФ прямо пропорционально зависит от специфической функции той или иной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Энтони Л. Мешер «Гистология по Жункейре», учебное пособие, атлас. ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА «ГЭОТАР-Медиа» 2022 г.,
2. Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement; Deirdre Nolfi-Donagan, Andrea Braganza, Sruti Shiva, Redox Biology, Volume 37, 2020, 101674, ISSN2213–2317, <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101674>.
3. Galactose enhances oxidative metabolism and reveals mitochondrial dysfunction in human primary muscle cells. Aguer, C., Gambarotta, D., Mailloux, R. J., Moffat, C., Dent, R., Mcpherson, R., et al. (2011). PLoS One 6: e28536. doi: 10.1371/journal.pone.0028536
4. The histone demethylase KDM4B interacts with MyoD to regulate myogenic differentiation in C2C12 myoblast cells. Choi, J. H., Song, Y. J., and Lee, H. (2015). Biochem. Biophys. Res. Commun. 456, 872–878. doi: 10.1016/j.bbrc.2014. 12.061
5. Acetylated histone H3K56 interacts with Oct4 to promote mouse embryonic stem cell pluripotency. Tan, Y., Xue, Y., Song, C., and Grunstein, M. (2013). Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 110, 11493–11498. doi: 10.1073/pnas.130991 4110
6. Creatine supplementation prevents the inhibition of myogenic differentiation in oxidatively injured C2C12 murine myoblasts. Sestili, P., Barbieri, E., Martinelli, C., Battistelli, M., Guescini, M., Vallorani, L., et al. (2009). Mol. Nutr. Food Res. 53, 1187–1204. doi: 10.1002/mnfr.200800504
7. Mitochondrial Function in Muscle Stem Cell Fates. Bhattacharya D and Scimè A (2020) Front. Cell Dev. Biol. 8:480. doi: 10.3389/fcell.2020.00480
8. Опыт применения триметазида МВ у больных с хронической сердечной недостаточностью. Морозова Т.Е., Иванова Е.П. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. Т. 9. № 3. С. 45–51
9. Новые возможности триметазида МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях реальной клинической практики. Результаты Российского многоцентрового, рандомизированного исследования ПЕРСПЕКТИВА (часть II). Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., Рудоманов О.Г. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10. № 6. С. 70–80
10. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА (часть I). Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., Рудоманов О.Г., Путылина А.С. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. Т. 9. № 6. С. 47–56
11. Цитопротективное влияние триметазида на острый коронарный синдром (отдаленные результаты): диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: код специальности 14.01.05 Кардиология: защищена 15.09.2015 / Васильев Сергей Владимирович; науч. рук. Майчук Елена Юрьевна; ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова». — Москва, 2015. — 155 с.: ил., табл.; 31. — Фондодержатель ЦНМБ.
12. Nichenko, A.S., Southern, W.M., Tehrani, K.F., Qualls, A.E., Flemington, A.B., Mercer, G.H., et al. (2020). Mitochondrial-specific Autophagy Linked to Mitochondrial Dysfunction Following Traumatic Freeze Injury in Mice. A m.J. Physiology-Cell Physiol. 318 (2), C242–C252. doi:10.1152/ajpcell.00123.2019
13. Korobova, F., Ramabhadran, V., and Higgs, H. N. (2013). An Actin- dependent Step in Mitochondrial Fission Mediated by the ER-Associated Formin INF2. Science 339 (6118), 464–467. doi:10.1126/science.1228360

14. Hood, D.A., Memme, J.M., Oliveira, A.N., and Triolo, M. (2019). Maintenance of Skeletal Muscle Mitochondria in Health, Exercise, and Aging. *Annu. Rev. Physiol.* 81, 19–41. doi:10.1146/annurev-physiol
15. Spaniol M., Kaufmann P., Beier K., et al. Mechanisms of liver steatosis in rat with systemic carnitine deficiency due to treatment with trimethylhydrazine Umpropionate. *J Lipid Research* 2003; 44: 144–53.
16. Cho, B., Cho, H. M., Jo, Y., Kim, H. D., Song, M., Moon, C., et al. (2017). Constriction of the Mitochondrial Inner Compartment Is a Priming Event for Mitochondrial Division. *Nat. Commun.* 8, 15754. doi:10.1038/ncomms15754
17. De La Fuente, S., Fernandez-Sanz, C., Vail, C., Agra, E. J., Holmstrom, K., Sun, J., et al. (2016). Strategic Positioning and Biased Activity of the Mitochondrial Calcium Uniporter in Cardiac Muscle. *J. Biol. Chem.* 291 (44), 23343–23362. doi:10.1074/jbc.m116.755496
18. Hidalgo, M., Marchant, D., Quidu, P., Youcef-Ali, K., Richalet, J.P., Beaudry, M., et al. (2014). Oxygen Modulates the Glutathione Peroxidase Activity during the L6 Myoblast Early Differentiation Process. *Cell Physiol Biochem* 33 (1), 67–77. doi:10.1159/000356650
19. Mailloux, R.J. (2018). Mitochondrial Antioxidants and the Maintenance of Cellular Hydrogen Peroxide Levels. *Oxid Med. Cel Longev* 2018, 7857251. doi:10.1155/2018/7857251
20. Henriquez-Olguin, C., Meneses-Valdes, R., and Jensen, T.E. (2020). Compartmentalized Muscle Redox Signals Controlling Exercise Metabolism — Current State, Future Challenges. *Redox Biol.* 35, 101473. doi:10.1016/j.redox. 2020.101473
21. Fonseca, T.B., Sánchez-Guerrero, Á., Milosevic, I., and Raimundo, N. (2019). Mitochondrial Fission Requires DRP1 but Not Dynamins. *Nature* 570 (7761), E34–E42. doi:10.1038/s41586–019–1296-y
22. Eisner, V., Lenaers, G., and Hajnóczky, G. (2014). Mitochondrial Fusion Is Frequent in Skeletal Muscle and Supports Excitation-Contraction Coupling. *J. Cel Biol* 205 (2), 179–195. doi:10.1083/jcb.201312066
23. Calvani, R., Joseph, A.-M., Adihetty, P.J., Miccheli, A., Bossola, M., Leeuwenburgh, C., et al. (2013). Mitochondrial Pathways in Sarcopenia of
24. Aging and Disuse Muscle Atrophy. *Biol. Chem.* 394 (3), 393–414. doi:10.1515/ hsz-2012–0247
25. Nagdas, S., and Kashatus, D.F. (2017). The Interplay between Oncogenic Signaling Networks and Mitochondrial Dynamics. *Antioxidants (Basel)* 6 doi:10.3390/antiox6020033
26. Cogliati, S., Enriquez, J.A., and Scorrano, L. (2016). Mitochondrial Cristae: Where Beauty Meets Functionality. *Trends Biochem. Sci.* 41 (3), 261–273. doi:10.1016/j.tibs.2016.01.001
27. Bernardi, P. (2019). Mitochondrial H⁺ Permeability through the ADP/ATP Carrier. *Nat. Metab.* 1 (8), 752–753. doi:10.1038/s42255–019–0079-y
28. Bhatti, J.S., Bhatti, G.K., and Reddy, P.H. (2017). Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Metabolic Disorders — A Step towards Mitochondria Based Therapeutic Strategies. *Biochim. Biophys. Acta (Bba) — Mol. Basis Dis.* 1863 (5), 1066–1077. doi:10.1016/j.bbadis.2016.11.010
29. Nicholls, D. G. (2009). Spare Respiratory Capacity, Oxidative Stress and Excitotoxicity. *Biochem. Soc. Trans.* 37 (Pt 6), 1385–1388. doi:10.1042/BST0371385
30. Jezek, J., Cooper, K.F., and Strich, R. (2018). Reactive Oxygen Species and Mitochondrial Dynamics: The Yin and Yang of Mitochondrial Dysfunction and Cancer Progression. *Antioxidants (Basel)* 7 (1).
31. Pallafacchina, G., François, S., Regnault, B., Czarny, B., Dive, V., Cumano, A., et al. (2010). An Adult Tissue-specific Stem Cell in its Niche: a Gene Profiling Analysis of In Vivo Quiescent and Activated Muscle Satellite Cells. *Stem Cel Res.* 4 (2), 77–91. doi:10.1016/j.scr.2009.10.003
32. Zorov, D.B., Juhaszova, M., and Sollott, S.J. (2014). Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS) and ROS-Induced ROS Release. *Physiol. Rev.* 94 (3), 909–950. doi:10.1152/physrev.00026.2013
33. Leigh A. Nelson, Christine L. Lambkin, Philip Batterham, James F. Wallman, Mark Downton, Michael F. Whiting, David K. Yeates, Stephen L.
34. Cameron, Beyond barcoding: A mitochondrial genomics approach to molecular phylogenetics and diagnostics of blowflies (Diptera: Calliphoridae), *Gene*, Volume 511, Issue 2, 2012, Pages 131–142, ISSN0378–1119, <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.09.103>.
35. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G.D. The antianginal drug trimetazidin shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial longchain 3ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000; 86: 580–8.
36. Tan, D.Q., and Suda, T. (2018). Reactive Oxygen Species and Mitochondrial Homeostasis as Regulators of Stem Cell Fate and Function. *Antioxid. Redox Signaling* 29 (2), 149–168. doi:10.1089/ars.2017.7273
37. Shutt, T., Geoffrion, M., Milne, R., and McBride, H. M. (2012). The Intracellular Redox State Is a Core Determinant of Mitochondrial Fusion. *EMBO Rep.* 13909–915. doi:10.1038/embor.2012.128
38. Ryall, J.G., Dell’Orso, S., Derfoul, A., Juan, A., Zare, H., Feng, X., et al. (2015). The NAD⁺-Dependent SIRT1 Deacetylase Translates a Metabolic Switch into Regulatory Epigenetics in Skeletal Muscle Stem Cells. *Cell Stem Cell* 16 (2), 171–183. doi:10.1016/j.stem.2014.12.004
39. Parang P, MD, Singh B., Arora R. Metabolic Modulators for Chronic Cardiac Ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 2005; 10(4): 217–23.

© Цехомский Александр Вячеславович (aastartov12@mail.ru),

Малай Дмитрий Александрович (kalambyr822@uandex.ru), Пейливаньян Элеонора Георгиевна (peilivanian@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»