

## **Регуляция деятельности митохондрий: влияние питания и физических нагрузок на качество функционирования митохондрий**

Максимова А.В.

Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия, e-mail: [annamaxi358@mail.ru](mailto:annamaxi358@mail.ru)

### **Regulation of mitochondrial activity: the effect of nutrition and physical activity on the quality of mitochondrial functioning**

Maksimova A.V.

Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia, e-mail: [annamaxi358@mail.ru](mailto:annamaxi358@mail.ru)

#### Введение

Митохондрия (от греч. *μίτος* — нить и *χόνδρος* — зёрнышко, крупинка) — двумембранный сферический или эллипсоидный органоид диаметром обычно около 1 микрометра. Митохондрии подвижны и могут перемещаться в клетке за счет собственного червеобразного движения. Однако по большей части они передвигаются током движущейся протоплазмы. Митохондрии состоят на 30—45% (на сухой вес) из белков, на 25—38% из липоидов. В митохондриях содержится от 1 до 6% рибонуклеиновой кислоты.

Данный органоид характерен для большинства эукариотических клеток, как автотрофов, так и гетеротрофов. Основная функция — окисление органических соединений и использование освобождающейся при их распаде энергии для генерации электрического потенциала, синтеза АТФ и термогенеза. Эти три процесса осуществляются за счёт движения электронов по электронно-транспортной цепи белков внутренней мембраны.

#### Основные функции митохондрий:

- 1) играют роль энергетических станций клеток. В них протекают процессы окислительного фосфорилирования (ферментативного окисления различных веществ с последующим накоплением энергии в виде молекул аденозинтрифосфата — АТФ);
- 2) хранят наследственный материал в виде митохондриальной ДНК. Митохондрии для своей работы нуждаются в белках, закодированных в генах ядерной ДНК, так как собственная митохондриальная ДНК может обеспечить митохондрии лишь несколькими белками.

Побочные функции — участие в синтезе стероидных гормонов, некоторых аминокислот (например, глутаминовой).

## Строение митохондрий

Митохондрия имеет две мембраны: наружную (гладкую) и внутреннюю (образующую выросты — листовидные (кристы) и трубчатые (тубулы)). Мембраны различаются по химическому составу, набору ферментов и функциям.

У митохондрий внутренним содержимым является матрица — коллоидное вещество, в котором с помощью электронного микроскопа были обнаружены зерна диаметром 20—30 нм (они накапливают ионы кальция и магния, запасы питательных веществ, например, гликогена).

В матрице размещается аппарат биосинтеза белка органеллы:

2-6 копий кольцевой ДНК, лишенной гистоновых белков (как у прокариот), рибосомы, набор т-РНК, ферменты репликации,

транскрипции, трансляции наследственной информации. Этот аппарат

в целом очень похож на таковой у прокариот (по количеству,

структуре и размерам рибосом, организации собственного наследственного аппарата и др.), что служит подтверждением симбиотической концепции происхождения эукариотической клетки.

В осуществлении энергетической функции митохондрий активно участвуют как матрица, так и поверхность внутренней мембраны, на которой расположена цепь переноса электронов (цитохромы) и АТФ-синтаза, катализирующая сопряженное с окислением фосфорилирование АДФ, что превращает его в АТФ.

Митохондрии размножаются путем перешнуровки, поэтому при делении клеток они более или менее равномерно распределяются между дочерними клетками. Так, между митохондриями клеток последовательных поколений осуществляется преемственность. Таким образом, митохондриям свойственна относительная автономность внутри клетки (в отличие от других органоидов). Они возникают при делении материнских митохондрий, обладают собственной ДНК, которая отличается от ядерной системой синтеза белка и аккумуляции энергии.

Глава 1. Роль питания в регуляции деятельности митохондрий. Метаболические процессы организма человека

### 1.1 Баланс между потреблением питательных веществ и их расходом

Метаболические нарушения связывают, в первую очередь, с неспособностью митохондрий справиться с питательными веществами. При нестабильном потреблении питательных веществ (переедание, диета и др.), митохондриям необходимо вырабатывать энергию в виде АТФ, количество которой точно должно соответствовать нашим потребностям. Для этого митохондрии используют некоторые «движения» — деление и слияние. Эти «митодвижения» объединяют под названием «динамика митохондрий». Баланс

между делением и слиянием митохондрий — центральный механизм биоэнергетической адаптации к метаболическим потребностям клетки.

Больше всего митохондрий находится в тканях с высокими энергетическими потребностями, — мышцы, печень, бурая жировая ткань, мозг. Неудивительно, что и динамика митохондрий в этих тканях изучена лучше.

Итак, если в клетку какой-либо из этих тканей поступает большое количество питательных веществ (поступление превышает затраты), то митохондрии находятся в разделенном (фрагментированном) состоянии. Если клетка находится в состоянии голода (поступления меньше затрат), то происходит слияние митохондрий и они находятся в соединенном состоянии. Так поддерживается гомеостаз клетки.

Если клетка находится в состоянии голода, то слияние митохондрий позволяет увеличить их биоэнергетическую эффективность (количество АТФ, которое создается на молекулу питательного вещества). Если же в клетку поступает избыток питательных веществ, то их можно либо запасти, либо рассеять эту энергию в виде тепла. Задача митохондрий в этом случае, — рассеять больше энергии в виде тепла, запасти меньше в виде АТФ (накопление NADH и АФК приведет к окислительному стрессу). Фрагментация митохондрий позволяет им снизить биоэнергетическую эффективность.

Нормальный цикл деления митохондрий и их слияния является ключевым звеном контроля их качества их деятельности.

При делении митохондрий образуется две дочерние, одна из которых имеет более высокий мембранный потенциал и идет дальше в цикл слияния-деления, а другая, с более деполяризованной мембраной, остается отделенной до восстановления мембранного потенциала. Если потенциал восстанавливается, — она воссоединяется с митохондриальной сетью. Если она остается деполяризованной, то она элиминируется в процессе аутофагии. Длительное ингибирование деления митохондрий (при длительном клеточном голодании) приводит к накоплению поврежденных митохондрий, которые не могут быть сегрегированы. С другой стороны, избыток питательных веществ приводит к ингибированию слияния митохондрий, что приводит к нарушению цикла митохондриальной динамики, увеличивает внутриклеточную митохондриальную гетерогенность.

## 1.2 Роль белков-митофузинов

Роль белков-митофузинов была изучена в loss- and gain-of function studies. Мыши, мутантные по белкам-митофузинам, погибают еще в mid-gestation, потому что у них

невозможным становится слияние митохондрий. Митофузины важны для процессов аутофагии и митофагии. Снижение экспрессии Mfn2 в кардиомиоцитах блокирует запуск процесса аутофагии, потому что блокируется слияние аутофагосом с лизосомами. Истощение Mfn2 приводит к снижению потенциала мембран митохондрий, для компенсации происходит снижение работы дыхательной цепи, возрастает поглощение глюкозы и снижается синтез гликогена. Клетка переходит на анаэробный гликолиз. Дефицит Mfn2 приводит к нейродегенеративным изменениям. Повышение экспрессии Mfn2 в скелетных мышцах повышает их чувствительность к инсулину.

Mfn1 выполняет сходные функции, однако, вероятно, в других тканях (экспрессия Mfn2 и Mfn1 различается в разных тканях) – Mfn1 экспрессируется в большей степени в сердце, печени, поджелудочной, яичках, а Mfn2 в сердце, скелетных мышцах, мозге, бурой жировой ткани.

Таким образом митофузины являются ключевыми регуляторами динамики митохондрий. Экспрессия митофузинов различна в различных органах, они обеспечивают биоэнергетическую эффективность и механизмы адаптации к доступности питательных веществ, а также от них зависит «судьба» клетки.

1.3 Факторы, влияющие на динамику митохондрий, обеспечивающие регуляции их деятельности

#### 1) Питание и физические упражнения

Избыток пищи и высокожировая диета (HFD) ингибирует слияние митохондрий в клетках. Незавершенный цикл деления-слияния митохондрий нарушает процессы аутофагии, что приводит к увеличению внутриклеточной гетерогенности митохондрий. В результате не происходит селективного удаления митохондрий, накапливаются митохондрии с дисфункцией.

#### 2. Здоровые мембраны: стеариновая кислота, кардиолипин, фосфатидная кислота.

От «здоровья» мембран митохондрий зависят все ключевые процессы, — аутофагия, митофагия, апоптоз, связь митохондрий с эндоплазматической сетью, динамика митохондрий. Мембраны клеточных органелл состоят из липидов и из белков. Ремоделирование этих мембран контролируется взаимодействиями между специфическими липидами и белками.

К насыщенным жирным кислотам относится пальмитиновая (C16) и стеариновая (C18). Показано, что употребление стеариновой кислоты (C18:0) стимулирует процесс слияния митохондрий. Действие ее связано с влиянием на митофузины. У мышей диетические добавки стеариновой кислоты могут частично восстанавливать митохондриальную дисфункцию, вызванную мутациями в генах *Pink1* или *parkin*. В нейтрофилах людей, находящихся 2 дня на low-C18:0 диете, митохондрии находятся во фрагментированном состоянии (50% клеток имели фрагментированные МХ, 10 % соединенные МХ). Употребление стеариновой кислоты приводило у них к слиянию митохондрий через 3 часа. Таким образом, стеариновая кислота важна для поддержания циклов динамики митохондрий. Больше всего стеариновой кислоты находится в какао-бобах (31-34 %).

Фосфолипиды – основные компоненты мембран органелл. Они также регулируют динамику митохондрий, при этом их влияние различно.

Кардиолипин (CL) стимулирует деление митохондрий и слияние внутренних мембран.

Кардиолипин необходим для работы комплекса IV (цитрохром С оксидазы) электронтранспортной цепи. Кардиолипин находится практически исключительно во внутренней мембране митохондрий. С возрастом происходит снижение количества кардиолипина. Есть теория, что потеря функции кардиолипина связана с заменой насыщенных жирных кислот в его молекуле полиненасыщенными жирными кислотами. Для решения этого вопроса необходимо вводить в рацион насыщенные жиры, богатые, в первую очередь, стеариновой жирной кислотой.

Для повышения эффективности доставки насыщенных жирных кислот в мембрану возможно использование переносчиков. Например, – использование насыщенного фосфатидилхолина (дипальмитофосфатидилхолин и дисероилфосфатидилхолин), который, потенциально, сможет доставить насыщенные ЖК прямо в кардиолипин. Холин, как переносчик, легко проходит через цитозоль и поступает в митохондрии.

Фосфатидная кислота (PA) ингибирует митохондриальное деление и стимулирует слияние внешних мембран.

Во внешней мембране (OM) PA стимулирует митофузин-опосредованное (Mfn) слияние. Во внутренней мембране (IM) CL стимулирует Opa1-опосредованное слияние. Сокращения: ER — эндоплазматический ретикулум; MitoPLD,- митохондрия-локализованная фосфолипаза D.

### 3. Регуляция экспрессии митофузинов (белков, отвечающих за динамику митохондрий)

Все, о чем мы говорили выше (calorie restriction, стеариновая кислота, фосфолипиды) действуют, влияя на экспрессию митофузинов.

#### Глава 2 Влияние физических нагрузок на качество функционирования митохондрий

Данные, свидетельствующие, что физические упражнения стимулируют не только биогенез митохондрий, но и удаление старых и больных митохондрий через митохондриальную динамику и аутофагию.

В течение многих десятилетий, исследователи изучали механизмы адаптации в ответ на тренировки направленные на развитие выносливости и обнаруживали увеличение плотности митохондрий. Открытие PGC-1 $\alpha$  в бурой жировой ткани, первоначально как регулятора адаптивного термогенеза в ответ на холод, вызвало появление интереса к выяснению молекулярных и сигнальных механизмов, лежащие в основе митохондриального биогенеза в скелетных мышцах от тренировок. Оказалось, что PGC-1 $\alpha$  является ко-активатором ядерных и митохондриальных генов необходимых для синтеза органелл. PGC-1 $\alpha$  в настоящее время считается «главным регулятором» митохондриального биогенеза.

В течение эксперимента были созданы мыши у которых был выключен только мышечный PGC-1 $\alpha$  (15), и данные, полученные от этих мышей показали, что в следствие упражнений митохондриальный биогенез в скелетных мышцах были значительно ослаблены. Эти результаты указывают на необходимость PGC-1 $\alpha$  для нормальной метаболической адаптации в ответ на тренировки, в том числе митохондриального биогенеза, в скелетных мышцах.

#### Заключение

Одним из факторов, влияющих на деятельность митохондрий, является питание. Клеточный метаболический гомеостаз зависит от баланса между потреблением питательных веществ и их расходом. Перемены в поставке питательных веществ приводит к клеточным адаптациям для восстановления баланса. Избыток питания приводит к фрагментации митохондриальной сети, что вызывает снижение биоэнергетической эффективности митохондрий. Это позволит избежать потерь энергии. Напротив, при метаболическом голоде митохондрии удлиняются, чтобы увеличить свою биоэнергетическую эффективность. Баланс энергопотребления и энергообеспечения связан с соответствующими изменениями архитектуры митохондрий и их биоэнергетической эффективностью

Физиологические процессы, связанные с увеличением спроса на энергию и снижением энергопоставок, (например, острый стресс, голодание и фаза G1/S) характеризуются удлинением митохондрий и дыханием, связанным с синтезом АТФ. С другой стороны, физиологические процессы, связанные с уменьшением спроса на энергию и увеличением ее поставок (высокий уровень питательных веществ, ожирение и диабет типа 2), связаны с фрагментацией митохондрий, выделением тепла или снижением функции митохондрий.

Другим немаловажным фактором, регулирующим деятельность митохондрий, являются физические упражнения.

#### Список используемой литературы

1. <http://naukageek.blogspot.com/2014/06/blog-post.html>
2. <https://themindfulbeauty.com/?p=17646>
3. [http://humbio.ru/humbio/cell\\_sign3/0000bce8.htm](http://humbio.ru/humbio/cell_sign3/0000bce8.htm)
4. <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B8%D1%82%D0%BE%D1%85%D0%BE%D0%BD%D0%B4%D1%80%D0%B8%D1%8F>
5. <https://1belok.ru/q/regulyatsiya-mitokhondriy-pod-vliyaniem-uprazhneniy-chzhen-yan-vitor-a-lira-nikolas-p-grin/>