

**Современные представления
о клеточных механизмах
адаптации к гипоксии.
Функционально-метаболические
особенности
формирования адаптации к гипоксии**

ВЫПОЛНИЛА: ЧУПРУНОВА А.К.

ПЛАН РАБОТЫ:

1. Введение.

- ▶ Зачем организму нужен кислород?
- ▶ К чему приводит гипоксия? И почему?
- ▶ Что представляет собой адаптация к гипоксии?
- ▶ Стадии формирования механизмов адаптации?

2. Митохондрии как активные сигнальные органеллы адаптации к гипоксии.

- ▶ Механизмы срочной адаптации? Роль митохондрий?
- ▶ Функции митохондрий в клетке при адаптации к гипоксии?
- ▶ Роль митохондрий в формировании механизмов долгосрочной адаптации?

ЗАЧЕМ ОРГАНИЗМУ НУЖЕН КИСЛОРОД?

2

- ▶ Поддержание условий функционирования окислительных ферментов.
- ▶ Поддержание условий синтеза энергии.
- ▶ Поддержание условий функционирования энергозависимых процессов:
 1. Ионная асимметрия
 2. Синтетические функции
 3. Возбудимость мембран
 4. Сократительная функция

К ЧЕМУ ПРИВОДИТ ГИПОКСИЯ? И ПОЧЕМУ?

3

СНИЖЕНИЕ СИНТЕЗА ЭНЕРГИИ

УМЕНЬШЕНИЕ УРОВНЯ ВНУТРЕННЕГО АТФ

ПОДАВЛЕНИЕ ЭНЕРГОЗАВИСИМЫХ ПРОЦЕССОВ

ЧТО ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ АДАПТАЦИЯ К ГИПОКСИИ?

- ▶ **АДАПТАЦИЯ К ГИПОКСИИ** - ЭТО СИСТЕМНАЯ ОТВЕТНАЯ РЕАКЦИЯ, НАПРАВЛЕННАЯ НА ФОРМИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ, СПОСОБСТВУЮЩИХ ПОДДЕРЖАНИЮ И СОХРАНЕНИЮ КИСЛОРОДНОГО ГОМЕОСТАЗА В УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА КИСЛОРОДА.

ФОРМИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ СРОЧНОЙ АДАПТАЦИИ

▶ Индукции адаптации:

- ▶ **Специфический механизм** от 1-й до нескольких недель (мобилизация регуляторных центров дыхательной и сердечно-сосудистой систем, транспорт O_2 , внутриклеточных механизмов, связанных с синтезом энергии) - совокупность процессов, индуцируемых только определенным типом стрессовых воздействий; ↑ ЧСС, ЧДД, т.е. сначала адаптация на уровне физиологическо-рефлекторного приспособления;
- ▶ **Неспецифический механизм** (экспрессия мРНК, специфических белков и генов) - включается в самых различных стрессовых ситуациях; «Мостик» между срочной и долговременной адаптациями.

ФОРМИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ АДАПТАЦИИ

6

▶ **Формирование геном-зависимых реакций:**

- ▶ С момента 1-го гипоксического воздействия и характеризуется увеличением толерантности к гипоксии;
- ▶ Переход кислородного гомеостаза на новый уровень регуляции (↓ вентиляции и температуры тела, ↓ скоростей дыхания, ↑ концентрации и сродства Hb к O₂, ремоделирование сосудов – ангиогенез, усиление эритропоэза и т.д.);

ЧТО ОТЛИЧАЕТ МИТОХОНДРИИ ОТ ДРУГИХ ОРГАНЕЛЛ?

7

НАЛИЧИЕ ФЕРМЕНТОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ

НАЛИЧИЕ СОБСТВЕННОГО ГЕНОМА

НАЛИЧИЕ МОБИЛЬНОСТИ

HIF-1

- ▶ Специфический белковый фактор, индуцируемый при гипоксии - **HIF-1** (Hypoxia Inducible Factor), играет ведущую роль в формировании адаптации к гипоксии.
- ▶ HIF-1 представляет собой гетеродимерный редокс-чувствительный белок, состоящий из двух субъединиц: индуцибельно экспрессируемая кислородчувствительная **HIF-1 α** и конститутивно экспрессируемая **HIF-1 β** .

В НОРМАКСИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Между Митохондриями и Цитозолью действует регуляторное взаимодействие: дегградация **HIF-1 α** -> фоновый уровень **HIF-1 α**



РЕГУЛЯТОРНОЕ РЕПРОГРАММИРОВАНИЕ РАБОТЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ ПРИ СРОЧНОЙ АДАПТАЦИИ

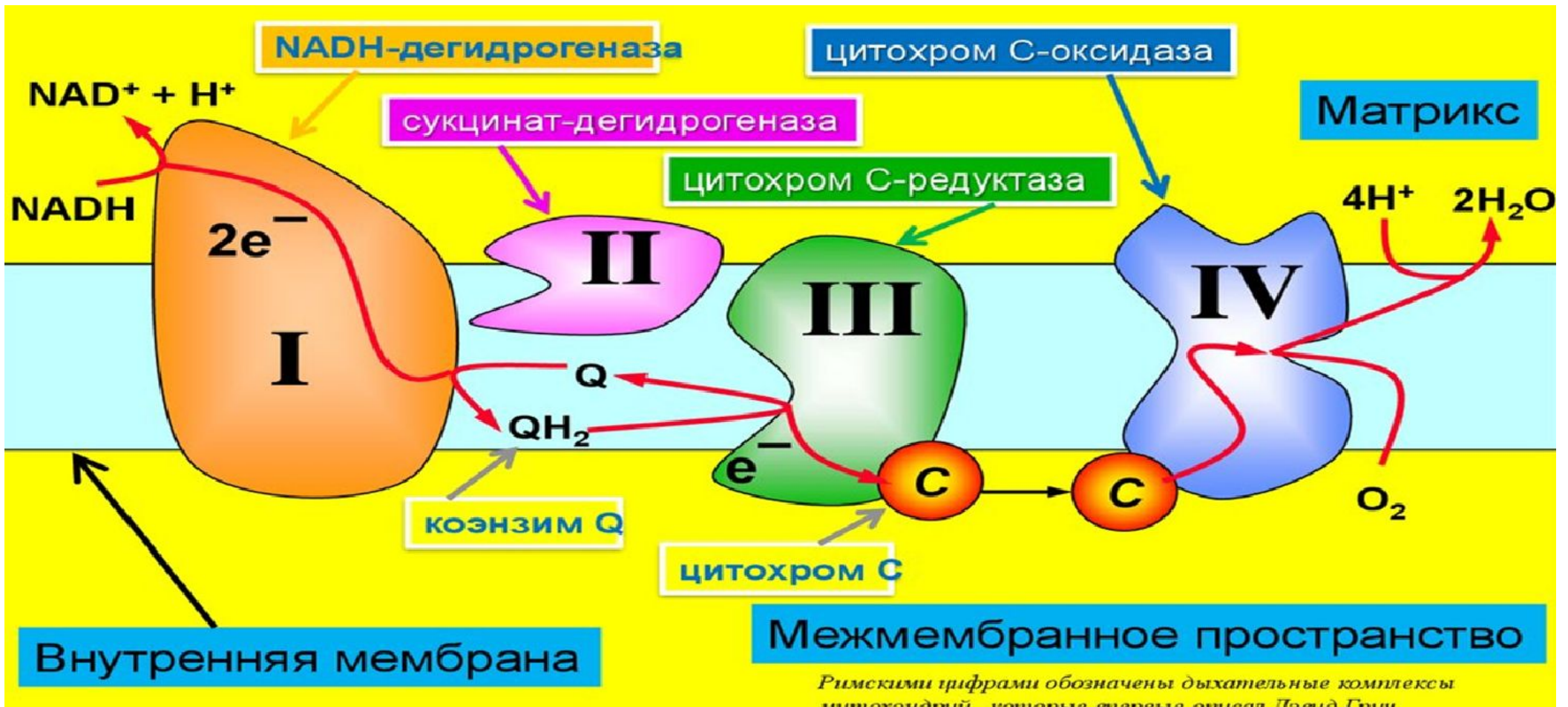
10

Обратимое подавление электротранспортной функции комплекса-1.

Срочная компенсаторная активация митохондриального комплекса-2.

ДЫХАТЕЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ МИТОХОНДРИЙ

11



НАРУШЕНИЕ СИНТЕЗА ЭНЕРГИИ ПРИ ГИПОКСИИ

12

СЧИТАЛОСЬ РАНЬШЕ:

- ▶ РЕЗУЛЬТАТ ИНАКТИВАЦИИ ЦИТОХРОМОКСИДАЗЫ – КИСЛОРОД-ЗАВИСИМОГО ФЕРМЕНТА ТЕРМИНАЛЬНОГО УЧАСТКА МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ.

P.S. ЦИТОХРОМОКСИДАЗА ИМЕЕТ ОЧЕНЬ ВЫСОКОЕ СРОДСТВО к O_2 и НИЗКИЕ ЗНАЧЕНИЯ $K_M O_2$ (10^{-6} - 10^{-8}) => ФЕРМЕНТ МОЖЕТ СОХРАНЯТЬ АКТИВНОСТЬ В СРЕДЕ, СОДЕРЖАЩЕЙ СЛЕДОВЫЕ КОЛИЧЕСТВА O_2 .

ПОЭТОМУ СЧИТАЕТСЯ СЕЙЧАС:

- ▶ ПРИЧИНА СНИЖЕНИЯ СИНТЕЗА ЭНЕРГИИ ПРИ ГИПОКСИИ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ **НЕ НА ТЕРМИНАЛЬНОМ, А НА СУБСТРАТНОМ** УЧАСТКЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ .

ПРИ ГИПОКСИИ СОЗДАЮТСЯ ПРЕДПОСЫЛКИ...

14

- ▶ Стабилизации и аккумуляции **HIF-1 α**
- ▶ Индукции транскрипционных процессов
- ▶ Транслокации **HIF-1 α** в ядро
- ▶ Гетеродимеризации **HIF-1 α** с последующими конформационными изменениями
- ▶ Образование транскрипционного активного комплекса (**HRE**)
- ▶ Экспрессия **HIF-1** –зависимых генов-мишеней и синтез защитных адаптивных белков

ФОРМИРОВАНИЕ ДОЛГОСРОЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ:

15

- ▶ Период экспрессии **HIF-1 α** -зависимых генов адаптации
- ▶ HIF-1, как известно, индуцирует транскрипцию более 60 генов, включая **VEGF** и **эритропоэтин**, участвующих в биологических процессах, таких как **ангиогенез** и **эритропоэз**
- ▶ Генерация нового спектра ферментов (в том числе и митохондриальных), способных в условиях низкой концентрации **O₂** и высокой восстановленности клетки поддерживать её стабильное энергоснабжение, жизнедеятельность и жизнеспособность
- ▶ Комплекс устойчивости адаптивных признаков

ПРИ ГИПОКСИИ

- ▶ ↑ Синтез сукцината
- ▶ Активация сукцинатдегидрогеназы и сукцинатоксидазного окисления;
- ▶ Ингибирование стабилизации HIF-1 α
- ▶ Индукции транскрипционных процессов
- ▶ Транскрипции HIF-1 α в ядро
- ▶ Гетеродимеризация HIF-1 α с последующими конформационными изменениями
- ▶ Образование транскрипционного активного комплекса (HRE)
- ▶ Экспрессия HIF-1 –зависимых генов-мишеней и синтез защитных адаптивных белков



**БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ!**