

2. Ĭ èòîïòîç - çàïðîãðàì ì èðîâàííàÿ ãèáåü ì èòîõîíäðé

2.L Ěíòèîêñèäàíòïàÿ çàùèòà ì èòîõîíäðé.

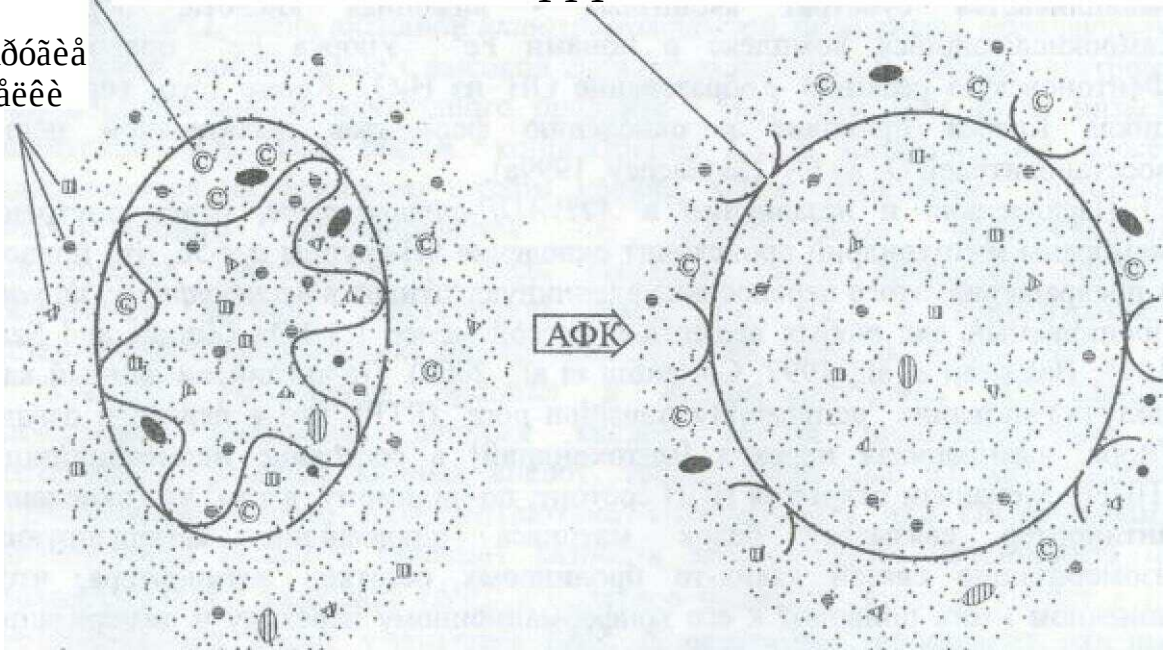
Ĭåðâûåðóáåè íáîðîíû îòÀÔÊ

Ĭ èòîõîíäðèÿ, ãèàâíàÿ äûøàùàÿ îðãàíåëà èëåìèò, ñîääðæèò áîëüøèå èëèìèòîâîå ìàòåðíàëî è èíîððîíîâ - ïðîâîäíèê-èëèìèò **электронов**. Ðäâîêñ-ïîððîíîâîå òåìåðàòóðà íåðâíî, ÷òî íàðçóðò íà÷åëüíûå è ñðåäíå: ò÷àíîèè äîõàòåëüíîé òåìåðàòóðå, ÷àíîî èëåçóâàðîñÿ îððèòàòåëüíà, ÷àì -0,15 R; (ðäâîêñ-ïîððîíîâîå ïàðû CV **O₂⁻**). Ýòî çíà÷èò, ÷òî ñåðâåííà âçàèìîäåëà **данных переносчиков** ýëåìèòîâ ñ **O₂** ìåòàò îððèòàíîè è íáîëüøåìèòîâîìè **âîñïðîèíîâåëè O₂** äî **O₂⁻**. Îðãàíèçì îððèòàòîð äÿ äèò, ÷òîâû ïîñòàâèò ïî ñâîèì **контроль** ýòî ñîáîðå, à ãíèè íîâà æà **произошло**, òî íà äîñîñòîèò îððèòàíèè Ĭ Ĭ', íàèáîëåå òîêñè÷åìèòîâ îððèòû ÀÔÊ.

Öèîððîî ñ

ïïï

Äðóàèà
áàèèè



Ðèñíîíè 1.

Îðèðóðèà òòó (ïïï) àí àíóððàííàé ðàíððàíà ðèòòîííàðèé òíà ààèíðàèàí ÀÔË òèàíàèò è ðàáððàèð ðèòòîííàðèàèóííàí ðàððèèíà, ðàçðóáð àíàðíàé ðèòòîííàðèàèóííèé ðàíððàíú è àóòòàð òèòòðîííà **C**, à ðàèàà äðóàèò òðàíííòòîçíúð áàèèíà (=äðíúà ýèèèíú è èðóàèè), èç ðàèððàíððàíííàí òðíððàííðàà ðèòòîííàðèé à òèòòîçíèú. ×äðíúà òí÷èè - ðèçèííèèàèóýðíúà ààòàíðàà, ðàðíèðàèèàð ðèà òííòè-àíèèè áàèèàíí ðààðò ðàððèèíí è ðàèððàííú ðèòòðàííðàíí ðè çàèðóòúò òðàð.

3) Îèàçààðèíú àíà ðèòòîííàðèé, òèòòðîíí ñ òèòòðàðò àíçííàííòòò òèàíèððàðòò **цитозоль** à òèèèèàð **O₂**, òðàððàðòò àí à **O₂**.

4) Èðííà òíàí, òèòòðîíí ñ ðèàðò ðèèíàèòò **цитохром U₅**, èíèàèèçíààííúé ðà àíàðíàé òíàððòòòòè àíàðíàé ðàíððàíú ðèòòîííàðèé è ðàíððàíú ýíàííèàçíàðè÷àíííà ðàðèèèèòòà à ðàèèò ðèàíýò, èàè òà÷àíú, òí÷èè è ðàèòòòòò äðóàèò. À ðàçóèòòàðò òðèèíòòàèò ðàðíííà ýàèòòòòííà à ðàðòà ðà÷èíúò è òðàíèò ò÷àíòèíà àóðàðàèóííèé òàèè, ò.à. èàè ðàç òàð **мест**, ààà àíçííàíí **образование** òòòàðíèèèèà (òð, 1):

NADH → òèòòðîíí **b₅-редуктаза** → òèòòðîíí **5** → òèòòðîíí ñ → òèòòðîíííèèèèàçà (1)

5) Îí ðàèè ààííú, àíàðèòòòòòàèèúíúé òèòòðîíí ñ ðèàðò èàèè-òí òíííàíí àóèèð÷èòò àíàððàðèè **Oi~** òðè ðàðàðòòò ðàðíííà ýàèòòòòííà à ðà÷èííí ò÷àíòèà àóðàðàèóííèé òàèè (**CoQH₂ → NAD⁴**), ò.à. òàè, ààà ðàðàçààíý àóðàðàèóííèé òàèèð àèàíàý ðàííà òòòàðíèèèèà (Korshunov et al., 1999). Îðàííèèàààíý, òòò ðà àíàðíàé òíàððòòòòè àíàðíàé ðèòòîííàðèàèóííèé

Îäëí èç âäæíûð âûâíäíâ, êîòîðúé îíæíî ñäæàòü èç ääíííâí
íääëþäâíëý, ñîñòîëèò â òîì, ÷òí íäðàçíääíëä ñóíäðíëñèäà ìèòîôííäðèäèóííé 1
NADH-CoQ-ðääóèðàçíé àñòü ðääóèèðóäíúé äèíëíä÷àñèé ïðîäññ, à íä
"íäðàçèòíäý" òèì è÷àñèäý ðääèèèý.

2.3. *Áíòèîêñèääíðíäý çàùèðà ìèðîðííäðée. Çàìðíäðàì ìèðíääííäý äèääèü ìèðîðííäðée (ìèðîðîðíç) èàè ïîñèääíèè çàùèðóêè* рубеж

Āñēē īā ñōāāīōāēē òāēæā ē āīīīēīēōāēūīūā çàùēōīūā īāðū,
 īāðā÷ēñēāīīūā ā īōāāūāōūāī ðāçāāēā, ē īēōīōīīāðēý īðīāīēæāāō īāðāçīāūāāōū
 āīēūøēā ēīēē÷āñōāā ĀŌÊ, òī īīā īāðā÷āīā īā æēāāēū īōōāī ñāīīēēēāēāāōēē.
 Āāēī ā òīī, ÷ōī īēōīōīīāðēý ñ īòēðūòūīē īīðāīē, īīāīāīī ēīðāāēþ, āāā
 īòēðūòū ēēīāñōīīū, īā īīæāò ñōūāñōāīāāōū ñēīēūēī-īēāōāū æēēōāēūīīā āðāīý.
 Īðē ýōīī, ā ÷āñōīīñōē, īīēīīñōūþ ēñ÷āçāāō **Δ**, ÷ōī āāēāāō īāāīçīīæīūī
 ēīīīðō īēōīōīīāðēāē āāēēīā-īðāāøāñōāāīēēīā, ñēīōāçēðōāīūō ā øēōīçīēā,
 īīñēīēūēō īāēī ēç ýōāīīā ýōīāī īðīōāññā īðāāñōāāēýāò ñīāīē
 ýēāēōðīōīðāōē÷āñēīā īāðāīāūāīēā īīēīæēōāēūīī çāðýæāīīīē ēēāāðīīē
 īīñēāāīāāōāēūīīñōē āāēēā ēç øēōīçīēý ā īāððēēā, çāðýæāīīūē īòðēōāòāēūīī.
 Āæā òā īāīīīāī÷ēñēāīīūā āāēēē, ÷ōī ñēīōāçēðōþñý ā īāððēēñā, īā īīāōō āāç
ΔΨ īðāāēēūīī āñōðāōūñý āī āīóóðāīīþþ īēōīōīīāðēāēūīóþ īāīāðāío.

Á yòìì éííðàèñòà ñěàáòàò óííìýíóòù àèìíðàçó ää Åðäý (de Grey, 1997; 1998). Åàòíð ìðàäííèíæèè, ÷òì ìèòíðííäðèè ááç Δ_{CH}⁺ ñěàáää повреждаются ñóíäðíèñèäíì è ìíðíìó áíèæíú æèòù áíèùøå. Òàèäý òì÷èà çðáíèý äàçèðóàòñý íà ñěàáòþ ùèð äáóó ñííáðàæáíèýð. 1) Íðíðííèðíâáííäý òíðíà ñóíäðíèñèää (HO₂) ñèóæèð áíèää ääðåññèäíúì íèèñèèðäèäì, ÷àì O₂⁻. 2) Íáðàçíâáíèä ÅðÍ íà áíóòðáííæè ìèòíðííäðèäèùííè íâíäðáíà ìíæàð, â ìðèíèèä áíâíðý, ìðèâíæèòù è закислению íâæíâíäðáííâí ìðíñòðáíñòââ ìèòíðííäðèè, òâì ñâìúì ñííñíâíñòàóý ìðíðàèâíèþ ðâæèèèè O₂⁻ + Í⁺ —> HOf.

Îăiaăēî î÷ăăēăîî, ÷ôî ñôăîă âă Ăđăy ânôû ñēăăñôăēă îăăîîîîēîăîēy ôîăî, ÷ôî âăēñôăēôăēüîî îđîēñôîăēô â îēôîđôîăđēyô. Îđēăăăăîăy âûøă đăăēôēy îîăăô đăăēüîî îîăēēyôû îă ēîēē÷ănôăî OH₂; îđē đÍ â îăēănôē đÊ O₂ (ò.ă. 4,6). ×ôîăû îîēô÷ēôû ôăēîă đÍ â îăēîăîăđăîîēēă, îăîăđôîăēîî, ÷ôîăû, âî-îăđăûô, âñy ĂĂî+ áûēă áû â ôîđîă ĂđÍ ē, âî-ăôîđûô, áóôăđîăy âîēîñôû îăđđēēñă áûēă áû îîîăî âîēüøă áóôăđîîē âîēîñôē âñăô îñôăēüîûô ÷ănôăē ēēăđēē, âîăñôă âçyôûô. Îăđăîă ôđăăîăăîēă îă âûîîēîyăôñy îîôîô, ÷ôî â îēôîđôîăđēyô âăēē÷ēîă ▲ îî÷ēē âñăăăă îđăăûøăăô ôăēîăóþ ĂđÍ (Ñēóēă÷ăă, 1989; Smiley et al., 1999; Skulachev, 2000b). He đăăēüîî ē âôîđîă ôđăăîăăîēă, îîñēîēüēô îăđđēēñ çăîēîăăô ēēøü îăăîēüøóþ ÷ănôû îăúăîă ēēăđēē. Îîyôîîô îăđăçîăăîēă ĂđÍ

aiææiî iðeâiæeðü â áíeüøæé ñòáíáíè è çàüæà÷eâáíeð iàððeêñà, ÷âì è çàeèñeâíeð iâæiâíáðáííeêâ, ñâíáíáíî íáíáíeââðüââíñý iðîiðíáíè ñ áíáíeðîiðíáððeâeüíüíè ÷âñòýíè êeâðeè áeââíââðý iðeñóðñòâeð áâeêâ iîðeíá âî áíáíæíæ ièðîiðíáððeâeüííe iâíáðáíâ. Îýòîiî ËðÍ âíeæíâ ñeíðââ iðáíýðñòâíââü iðîiðíeðíâáíeð áíeííâ ñóíâðíeñeââ â iàððeêñà, ÷âì ââí ââíðîiðíeðíâáíeð â iâæiâíáðáííeêâ. Âñâ ñeâçáííâ ííâðüøââð æeíiðâçó ââ Áðâý î ðíeè ièðîiðíáððeè â ñòâðáíeè iðâáíeçíà, iññòðíáíiðð íâ iðââííeíæáíeè î iðîiðíeðíâáíeè **O₂** â ýíâðâeçíââííüò ièðîiðíáððeýð (ñì. òâeæâ Kowald, 1999; Kowald and Kirkwood, 2000).

Îðeíâ÷àðæüíî, ÷òî æeââeü ièðîiðíáððeè, íâðâçòðüâé eçâüòíe ÀÔÊ, íâ òðâáóâð íeêâeèð áâeéíâ, êðííâ òâð, ÷òî âñü â ñàíeð ièðîiðíáððeýð, â eíáíí ATP/ADP-âiòeíiððâðâ è øeèeíðeèíâ. Ñíçâââñý âíâ÷àðæüíâ, ÷òî **митохондрия**, íâ ñíðââeâðâýñý ñ iðíâeâííe ââðíeñeêâðeè ñíâñòâáííüò ÀÔÊ, êíí÷àðð ñ ñíáíe, ÷òíâü eçâââeðü êeâðeèò îð âíçííæíüò íâððeýðîíñòâé. Êíííè ñeííâíe, æeððâeüííâ iðeðüòeâ ÎÎÎ - íe ÷òî eííâ êâe ñàíiðâeèñòâí ièðîiðíáððeè, ñòââøæé ííâñííe æeý êeâðeè. Õâeèì **образом**, iíæâð iíâââðæeââðüñý ÷eñòíðâ iíiðeýðeè ièðîiðíáððeè â êeâðeâ.

Âíâðâüâ iññeü î ÎÎÎ êâe âíçííæíí iâðâíeçíâ çàíðíâðâí ièðíâáííe ñíâððe ièðîiðíáððeè áüeâ âññeâçáíâ â ðâáíðâ Çíðíââ è âð. (Zorov et al 1992). Îî áíâeíâeè ñ âííiðîçíí, ò.â. çàíðíâðâí ièðíâáííe ñíâððüð êeâðeè (ñì. íeæâ, ðâçââè 3), ý íâçââè ýòí ýâeâíeâ "ièðíiðîçíí" (Skulachev, 1998a; ñì. òâeæâ Ñeòeâ÷ââ, 1994; 1995; Skulachev, 1996 à,Û).

2.4. *Îèðîiðîçíe êâe ÷âñòíüé ñeò÷âé "ñàíððâeñeíâí" çâeííâ áeíeíâeè*

Îðââííâðáí âíððí, íâ ñeèøeíí eè áíðíâí íáðíâeðñý êeâðeâ çàüeòíüé iâðâíeçí, òðâáóðüeè ñàííeèeêâeâðeè ââ ââæíâeøeð iðââíâeè. Îí-âeâeíiî, çââñü îü âíeæíü ò÷eðüââðü âââ íâñòíýðâeüñòââ. Âí-íâðâüò, ièðíiðîçí âñü *íññeââíeé ýøâeíí* íáíðííü ièðîiðíáððeè îð ÀÔÊ, âeèð÷âðüeèñý òíeüeí â òâð ñeò÷âýð, êíâââ âñâ iðââøâñòâóðüeâ eèíeè âíðeíeñeââíðíè çàüeòü íeâçâeèñü íââíñòâðí÷ííe. Âí-âòíðüò, âñü âñâ íñííâáíeý ñ÷eðââü, ÷òí êeâðeâ iíæâð eâðe íâ ñàííâ ñâðüâçííâ æâðâü â òâð ñeò÷âýð, êíâââ ííâ òâðíçíe íeâçüâââðñý ââ ââííí. Êçââñòíí, ÷òí eíáíí âòâeâ ÁÍÊ âeðeâíüíe òíðíáíè eèñeíðíââ ñeòâeð âeââííe iðe÷eííe ííâðâæâáíeý ââíâðe÷âñeíâí âíâðââ. Íâð ñííáíeé, ÷òí çàüeòâ ÁÍÊ iðââñòââeýâð ñíáíe ââæíâeøeè iðeíðeðâð æeý eðáíâí iðââíeçíâ. Áââü íâððøáíeâ ââíâðe÷âñeíe iðíâðâííü, ñíçâáíeâ êíòíðíe íòðâáííâeí íeèeèâðâü eâð, iíæâð iðeââñòe è ââñíeðòí íáíâðâðeíü è òðââe÷âñeè iññeââñòâeý íâ òíeüeí æeý êeâðeè, íí è æeý iðââíeçíâ, iíiðeýðeè è ââæâ âeââ.

Âíð îí÷âíð, êíâââ âíçííeââð ñâðüâçíüé ðeñe ííðâðe eíðâeðíñòe ÁÍÊ, âñòóíââð â ââeñòâeâ æâñòíeèe iðeíðeí, êíòíðüé ý ííðâââeè êâe "ñàíððâeñeè çâeíí áeíeíâeè"; **"Лучшеóíâððü, ÷âì íøeâeðüñý"**. Çâeíí ýòíð íçíâ÷ââð, ÷òí eðââý âíñòâðí÷íí ñeííeíâý áeíeíâe÷âñeâý ñeñòâíâ (íð iðââíâeè è âñøâ)

āñāāā āī ò īāā ē ñāì īēēēāēāāōēē. Í íā ēī í÷āā ñ ñīáíé, āñēē ñòāíīāēòñý īīāñīíé
 äëý ñāì īāī ñòùāñòāíāāíéý æēāíé ñēñòāì ũ, çāíēìāþ ùāē áíēāā āũñīēóþ ñòóíāíũ
 ā ēāðāððēē īðāāíēçāōēē æēçíé (Skulachev, 2000a).

Åñòũ īñīīāāíéý īīēāāāòũ, ÷òī āāííũē īðēíōēī ēñīīēüçóāòñý æēāũìē
 ñēñòāìāìē ā òāëýð çàùēòũ íā òīēüēī ÅÍÊ, íī ē äðóāēð īðīāðāìì āũñīēíé
 ñòāíāíē ñēīæíīñòē, ēāē íāìðēìāð òāð, ÷òī īīðāāāëýþò īīāāāāíēā āũñøēð
 īðāāíēçìīā.

2.5. Äðóāēā òóíēōēē ìèòīïðîçà

Íī-āēāēìīìó, òóíēōēē ìèòīïðîçà íā ēñ÷āðīũāāþòñý àìòēíēñēāāíòííé
 çàùēòíé ēēāðēē. Íāíāēī ē ā òāð ñēó÷äýð, ēīāāā ēēāðēā ēñīīēüçóāð ýòī ýāēāíēā ñ
 ēíũìē **целями**. ÅÔÊ ēāðàþò ñāīþ ðīēü. Ðāññīìòðēì, ē īðēìāðó, íāðāíēçì
 ēēēāēāāōēē ìèòīðííāðēē īðē ñīçðāāāíēē ýðēòðíōēòíā ìēāēíīēðāþ ùēð.
 Íīēāçāíī, ÷òī āāííũē īðíòāññ çāìõñēāāòñý ēíāóēōēāē 15-ēēíīēñēāāíàçũ
 (òāðìāíòā, íāðàçóþ ùāāī āēāðīīāðāēēñē òīñòíēēíēāíā) ā ìèòīðííāðēýð
 ðāòēēóēíōēòíā, ēēāðíē-īðāāøāñòāāííēēíā ýðēòðíōēòíā. Åēāðīīāðāēēñē
 ðāāāēðóþò ñ íāíýēāēòðííũìē āññòāííāēòāëýìē òēìā óāēñāìēðēííā,
 ēìòíðũā ā ìèòīðííāðēýð íāðàçóþò Í Í' ā īðēñóòñòāēē ñēāāíā Fe²⁺ (Schnurr et al.,
 1996). Í īæíí áóìāòũ, ÷òī ðāçóēüòāòìì ýòēð ñíāũòēē ýāëýþòñý ìèððũòēā Í Í Í ē
 ìèòīïðîç ñ īīñēāāóþ ùāē áóòíðāāēāē íāēííēíā ìèòīðííāðēēüíũ ìāìāðāì ā
 èēçīñīìāð (Lemasters et al., 1988; Skulachev, 2000a). Åāñũ īðíòāññ ðaçāēāāāòñý īī
 ñòāìā:

ñēāíāē-> [ROS]t~> ìèòīïðîç (2),
 ēāē āñēē āũ ýāìēþòēíííí íāðāē÷íũē ìāðāíēçì àìòēíēēāāíòííé çàùēòũ
 āíīñēāāñòāēē áũē īðēñīññíāēāí äëý ðāðāíéý ñīāñāì äðóāíé īðíāēāìũ.