

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Оренбургский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА ХИМИИ

презентация

по дисциплине «Биохимия»

*«Роль митохондрий в спортивной и восстановительной
медицине»*



Выполнила студентка 2 курса
Салимгараева А.Ф.

Содержание

- * Аннотация
- * Введение
- * Митохондриально-направленные нутрицевтики
- * Низкомолекулярные антиоксиданты
- * Митохондриально-направленный полифенолы
- * Молекулярный водород
- * Эрготионеин
- * Вывод

Аннотация

Митохондрии участвуют во многих важных клеточных функциях, от клеточного дыхания и выработки энергии до контроля стрессовых реакций и клеточной гибели. В частности, митохондрия является основным местом для кислородзависимого производства АТФ (Ферни, Каррари и Свитлав, 2004) и наиболее заметным источником внутриклеточных активных форм кислорода (АФК) (Мерфи, 2009).

Роль митохондрий в этиологии и прогрессировании многих заболеваний и состояний была подтверждена в прошлом (Галлуцци, Кепп, Троел-Хансен и Кремер, 2012). Расстройства с нарушениями содержания и функции митохондрий включают миопатии, нервно-мышечные и нейродегенеративные заболевания, диабет, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, рак и старение. Изнурительные физические упражнения также могут вызвать митохондриальную дисфункцию, приводящую к неадекватному восстановлению после тренировки, мышечной слабости и усталости (Feng et al., 2011).

Митохондриальная дисфункция в основном характеризуется перепроизводством токсичных АФК, генерируемых митохондриями, ингибированием потребления кислорода митохондриями, снижением способности к выработке энергии и замедленным восстановлением после стресса (Lumini, Magalhães, Oliveira, Ascensão, 2008).

Следовательно, нацеливание на митохондрии для смягчения вышеуказанных процессов может способствовать уменьшению тяжести и развитию митохондриальных аномалий различной этиологии.

В частности, стратегии, ориентированные на митохондрии (например, фармакологические, диетологические, медицинские), могут рассматриваться как инновационные подходы к профилактике и лечению митохондриальной дисфункции, вызванной физическими упражнениями, или целенаправленные мероприятия по повышению эффективности физических упражнений. В данном проекте обобщены результаты недавних исследований, касающиеся эффективности нескольких питательных веществ, нацеленных на митохондрии, и подчеркивается их роль в спортивной медицине.

Введение

Митохондрии участвуют во многих важных клеточных функциях, от клеточного дыхания и выработки энергии до контроля реакции на стресс и гибели клеток. В частности, митохондрии являются основным центром кислородозависимого производства АТФ и самый известный источник внутриклеточных активных форм кислорода (АФК) (Мерфи, 2009). Роль митохондрий в этиологии и развитии многих заболеваний была подтверждена в прошлом (Галлуцци, Кепп, Троел-Хансен и Кремер). Заболевания с нарушениями в митохондриальном составе и функции включают: миопатии, нервно-мышечные и нейродегенеративные заболевания, диабет, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, рак и старение.

Изнурительные упражнения также могут вызывать митохондриальную дисфункцию, что приводит к неадекватному восстановлению после упражнений, мышечной слабости и усталости. Митохондриальная дисфункция в основном характеризуется перепроизводством генерируемых митохондриями токсичных АФК, ингибированием потребления митохондриями кислорода, снижением способности к выработке энергии и замедленное восстановление после стресса (Lumini, Magalhães, Oliveira, & Ascensão, 2008).

Следовательно, нацеливание на митохондрии для смягчения вышеперечисленных процессов может способствовать ослаблению тяжести и риска развития митохондриальных аномалий различной этиологии. В частности, митохондриально-направленные стратегии (например, фармакологические, пищевые, медицинские) могут рассматриваться как инновационные подходы к предотвращению и/или лечению митохондриальной дисфункции, вызванной физической нагрузкой, или целенаправленные вмешательства, повышающие эффективность упражнений. В данном исследовании приведены результаты исследований, касающиеся эффективности нескольких пищевых агентов, нацеленных на митохондрии, с акцентом на их роль в спортивной медицине.

Митохондриально-направленные нутрицевтики: общий обзор

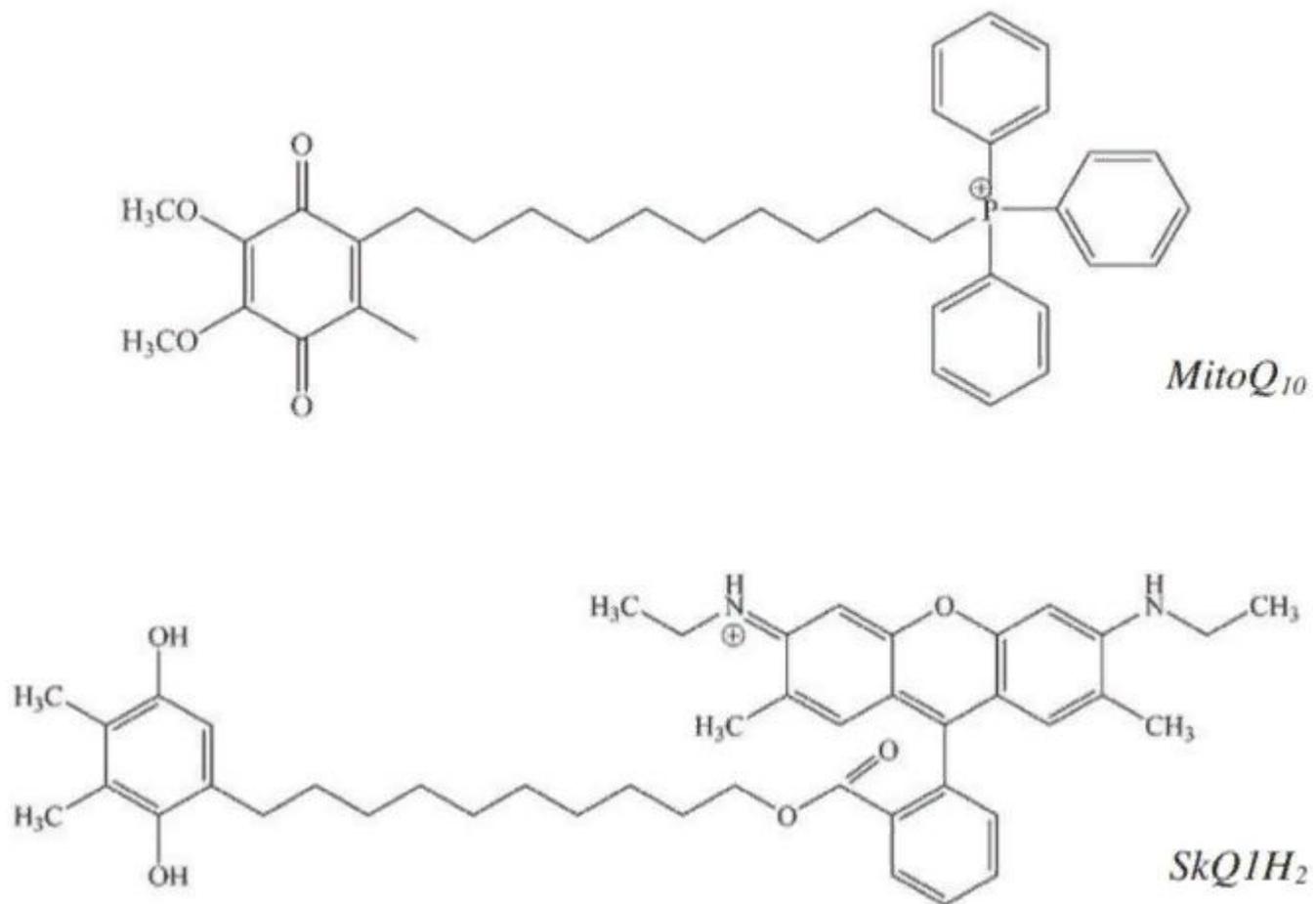
Митохондриально-направленные пищевые добавки или нутрицевтики (MTN) - питательные вещества, способные достигать органеллы и оказывающие благоприятное влияние на метаболизм и функции митохондрий. Благодаря тому, что митохондрии играют решающую роль в здоровье и болезни людей (Sivitz, 2010), использование селективных соединений, таких как MTN, - возможная стратегия для предотвращения митохондриальных дисфункций и поддержания внутренних защитных систем митохондрий (Green, Brand, Murphy, 2004). За последние два десятилетия в ряде исследований была оценена польза эффектов различных MTN в моделях заболеваний и клинических испытаниях (Camara, Lesnefsky, Stowe, 2010). Список MTN, изученных при исследованиях клеток, животных и человека, представлены на рисунке 1, где MTN структурированы от довольно простых соединений до сложных полимеров.

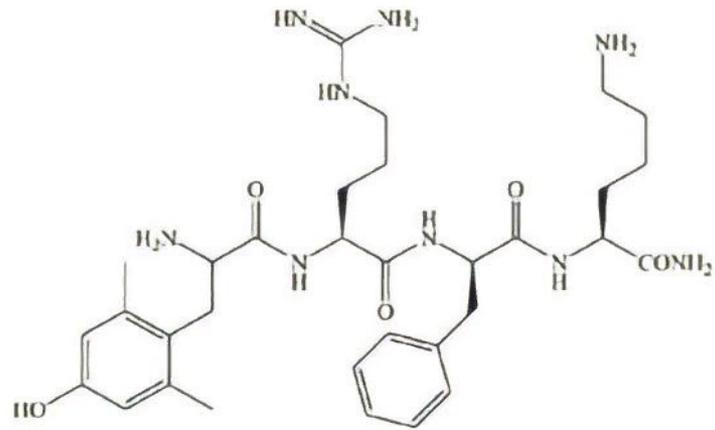
Требуется химическая модификация для обеспечения молекулярного транспорта каждого МТН в митохондрии через липидные бислои биологических мембран. Молекулы или соединения небольшого размера конъюгированные с липофильным катионом (таким как трифенилфосфоний), очевидно, лучше проникают через митохондриальную мембрану и достигают митохондриального матрикса. В частности, обнаружено, что конъюгированные МТН (например, MitoQ10, MitoE2) проходят через мембраны и легче накапливаются в митохондриях, чем их нецелевые аналоги, что делает их гораздо более эффективными в защите или управлении митохондриальной дисфункцией (Jin et al., 2014; Murphy & Smith, 2007).

Недавние исследования *in vitro* и на животных показали, что МТН продемонстрировали терапевтический эффект при кардиометаболических заболеваниях и диабете (Rocha et al., 2014), нейродегенеративных заболеваниях (Jin et al., 2014), воспалении (Plotnikov et al., 2013), раке (Dilip et al., 2013) и старении (Gruber et al., 2013). Факторы, которые способствуют улучшению митохондриальной функции после введения МТН, включали усиленный митохондриальный биогенез и предотвращение фрагментации (Chaturvedi & Beal, 2013), улучшенный антиоксидант защиты и биоэнергетики (Северина и др., 2013), ингибирование клеточного апоптоза (Черняк и др., 2013).

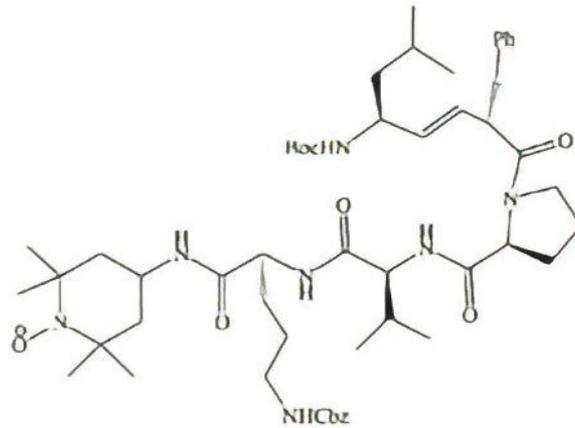
Рисунок 1.

Illustration of chemical structure

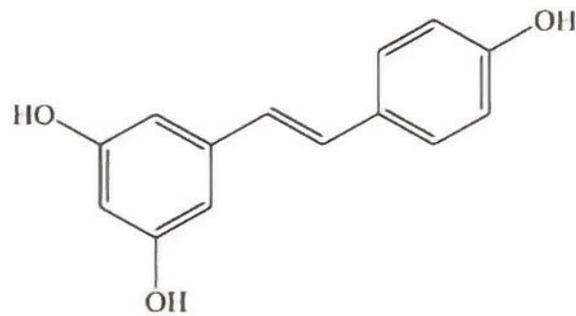




SS-02



XJB-5-131



Resveratrol

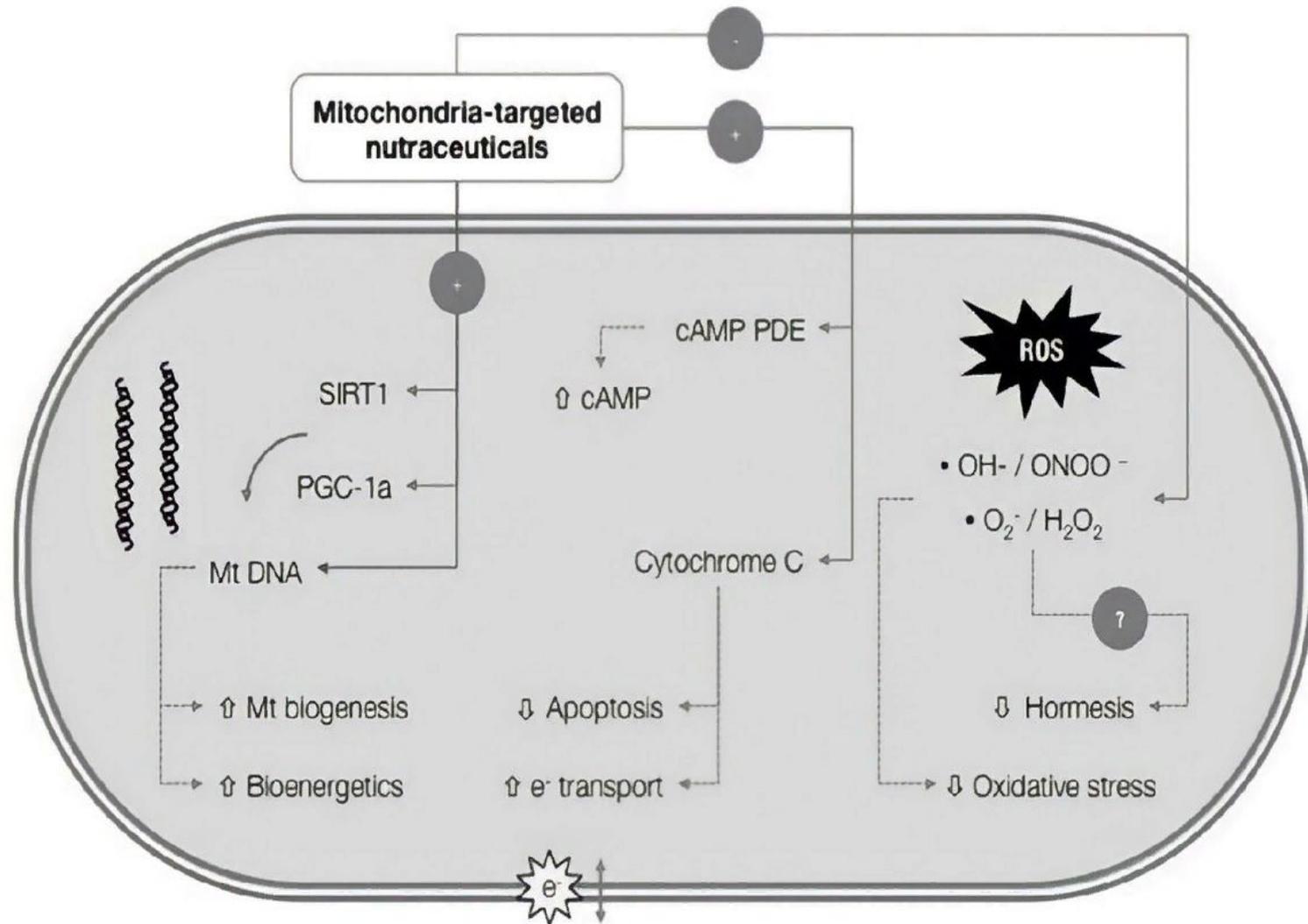
Хотя доклинические исследования выявили быстрое накопление МТН в митохондриях и благоприятные эффекты введения МТН, эффективность и безопасность МТН в клинической среде еще предстоит определить. Пока лишь немногие рандомизированные контролируемые испытания оценили эффекты новых МТН у клинических пациентов. Сноу (2010) и другие исследовали эффекты MitoQ10 (также известного как митохинон), вводимого в течение 12 месяцев пациентам с болезнью Паркинсона в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Авторы сообщили об отсутствии нейропротекторного действия соединения. Другие изучали влияние перорального митохинона на сывороточные аминотрансферазы и уровни РНК вируса гепатита С (ВГС) у пациентов, инфицированных ВГС (Gane et al., 2010).

Введение митохинона значительно снижало уровень аланинтрансаминазы в плазме и аспартатаминотрансферазы у пациентов с хронической инфекцией ВГС, что свидетельствует о том, что митохинон может уменьшать воспаление в печени у этих пациентов. В настоящее время существует только одно клиническое исследование фазы 2В, в котором MitoQ10 и плацебо сравниваются для лечения неалкогольной жировой болезни печени (Day, 2011). Будем надеяться, что исход этого испытания будет многообещающими и привести к большему количеству клинических испытаний с участием новых МТН в будущем, чтобы определить мощность митохондриально-направленных соединений в клинических условиях.

Митохондриально-направленные нутрицевтики: спорт и физические упражнения

Хотя митохондриально-направленные терапевтические подходы интенсивно исследуются, за последнее десятилетие лишь в нескольких исследованиях изучали новые МТН в контексте «упражнения и спорт». Это довольно удивительно, учитывая, какую роль митохондрии играют во время физических нагрузок. Например, острый эпизод напряженной физической нагрузки вызывает митохондриальную дисфункцию и АФК-опосредованные повреждения, которые могут снижают толерантность к физической нагрузке и ставят под угрозу восстановление (Feng et al., 2011). Поскольку неоптимальное выполнение физических упражнений, несомненно, является проблемой для спортсменов, военнослужащих и медицинских работников, пациентов, возможное применение МТН для профилактики или лечения митохондриальной дисфункции, вызванной физической нагрузкой, может стать новой перспективой для положительного влияния на физическую работоспособность и восстановление. Возможные механизмы действия МТН включают удаление оксидантов, генерируемых органеллой, усиление митохондриальной биоэнергетики и стимуляцию митохондриального биогенеза наряду с ингибированием митохондриального распада (рис. 2).

Рисунок 2. Возможные механизмы действия митохондриально-направленных нутрицевтиков (MTN).



После входа в митохондрии МТН имеют несколько молекулярных мишеней внутри органеллы, включая:

(а) митохондриальную ДНК (мтДНК) и связанные с мтДНК регуляторы транскрипции, пероксисомы гамма-коактиваторы рецептора, активируемого пролифератором, 1-альфа (PGC-1 α) и ситруин 1 (SIT1), регуляторы митохондриального биогенеза и генов, участвующих в энергетическом обмене;

(б) различные активные кислородсоединения (АФК), в том числе гидроксильный радикал ($\bullet\text{OH}$ -), пероксинитрит (ONOO -), перекись водорода (H_2O_2) и супероксидный анион ($\bullet\text{O}_2^-$), побочные продукты кислородного метаболизма со сложной биологической ролью; и несколько регуляторных белков или ферментов, таких как циклическая аденозинмонофосфатфосфодиэстераза (цАМФ-ФДЭ) и цитохром С, соединения, которые могут модулировать клеточную передачу сигналов одновременно разные процессы. МТН могут стимулировать (+) или ингибировать (-) определенные молекулярные мишени внутри митохондрии.

Низкомолекулярные антиоксиданты

Поскольку ухудшение физической работоспособности и замедленное восстановление после тренировки могут быть связаны с перепроизводством митохондриальных АФК (Ascensão et al., 2008), один из подходов к положительному влиянию на работу митохондрий заключается в ориентировании антиоксидантных соединений, в том числе низкомолекулярных антиоксидантов и антиоксидантных ферментов, в частности на митохондрии. Этот высокоспецифичный класс MTN был разработан в прошлом. За 15 лет Мерфи и его коллеги открыли ряд перорально биодоступных соединений, включая MitoQ10, MitoE2 и MitoTEMPOL (Kelso et al., 2001; Murphy, 2001). Несколько инновационных агентов (например, SkQ1, SkQR1, C12TPP, mitoSOD, SS-02, SS-31, XJB-5–131) с сопоставимой химической структурой и механизмами действия были разработаны недавно (Черняк и др., 2012).

Экспериментальные данные показывают, что эти соединения накапливаются в митохондриях без явных побочных эффектов (Gruber et al., 2013) и специфически защищают митохондрии от окислительного повреждения в клетках ахиллова сухожилия человека (Лоуз, Уоллес, Мерфи, Вебстер и Галлей, 2009 г.). Юрова (2010) предположила, что лечение SkQ1 может влиять на двигательную активность и толерантность к физической нагрузке у спонтанно гипертонические мыши. Ученые сообщают, что SkQ1 в дозе 5 нмоль/кг снижал горизонтально-двигательную активность в пробе «открытое поле» и повышенную физическую утомляемость. На данный момент ни в одном из известных автору исследований на людях не оценивалось влияние низкомолекулярных МТН на физическую работоспособность и восстановление. Расширение потенциала низкомолекулярных МТН для применения в спортивной медицине станет захватывающей задачей в будущем.

Митохондриально-направленные полифенолы

Дэвис, Мерфи, Кармайл и Дэвис (2009) были первыми, кто подтвердил благотворное влияние кверцетина, направленного на митохондрии, природного полифенольного флавоноида на переносимость физических нагрузок и максимальную выносливость у мышей. Авторы предположили, что кверцетин индуцировал биогенез митохондрий, о чем свидетельствует повышенная экспрессия транскрипционных коактиваторов сиртуина 1 (SIRT1) и гамма-коактиватора, активируемого пролифератором пероксисом (PGC-1alpha), а также концентрация мтДНК и цитохрома С в скелетных мышцах. Ниман и др. (2009) сообщили о незначительных изменениях в данных экспрессии мРНК скелетных мышц для трех генов, связанных с митохондриальным биогенезом, у 39 тренированных велосипедистов, получавших 1 г кверцетина в течение 2-недельного приема. В другом исследовании, проведенном группой Нимана (2010), дополнительный кверцетин имел тенденцию увеличивать PGC-1alpha

и положительно влияет на количество копий мышечной мтДНК и физическую работоспособность у 26 нетренированных мужчин, что свидетельствует об эргогенной активности кверцетина через механизмы, связанные с митохондриями. Благоприятное влияние кверцетина на здоровье митохондрий во время физических упражнений было также обнаружено для митохондрий головного мозга и миокарда (Гао и др., 2014; Йошино и др., 2011). Однако не было предоставлено никаких данных о степени поглощения кверцетина органеллой или изменениях содержания митохондрий после вмешательства. В нескольких исследованиях оценивались возможные эффекты повышения производительности другого связанного с митохондриями полифенола ресвератрола, стильбеноида и природного фитоалексина, аналогичного кверцетину. Муразе, Харамизу, Ота и Хасе (2009) сообщили об увеличении потребления кислорода и уровней мРНК в скелетных мышцах ферментов, связанных с функцией митохондрий, у мышей, склонных к ускоренному старению, которых кормили 0,2% ресвератролом, предполагая, что опосредованное кверцетином улучшение функции митохондрий в скелетных мышцах.

Сан и др. (2012) сообщили, что смесь MTN, содержащая ресвератрол, уменьшала повреждение, вызванное изнурительной физической нагрузкой, и митохондриальную дисфункцию у крыс, что приводило к повышению физической работоспособности и восстановлению. По-видимому, ресвератрол может усиливать функцию митохондрий путем активации SIRT1 и PGC-1alpha (Lagouge и др., 2006) путем нейтрализации токсичных внутримитохондриальных АФК (Хунг, Чен, Хуан, Ли и Су, 2000; Джексон, Райан и Всегда, 2011) и ингибирование фосфодиэстераз цАМФ (Парк и др., 2012). Однако физиологические эффекты ресвератрола на физическую работоспособность у людей менее ясны. Лауфаймер, Перри, Бентон, Маллиарас и Маффулли (2014) не сообщили об отсутствии различий в воспалительных реакциях и отсроченном начале болезненности мышц между ресвератролом и плацебо после марафонского забега. Однако нет традиционных показателей эффективности физических упражнений (например, реакция на частоту сердечных сокращений, метаболические результаты).

Молекулярный водород

Полезные эффекты молекулярного водорода (H_2) в области спортивной медицины были описаны в нескольких недавних исследованиях (Ostojic, 2015). Перорально вводимый водород, по-видимому, улучшает щелочность артериальной крови на исходном уровне и после максимальной беговой нагрузки у здоровых мужчин, причем эффекты объясняются буферными свойствами H_2 , направленными на митохондрии (Ostojic, 2012). Кроме того, богатая водородом вода замедляла мышечную усталость и предотвращала повышение уровня лактата в крови во время тяжелых физических нагрузок у футболистов (Аоки, Накао, Адачи, Мацуи и Миякава, 2012) и ускоренное восстановление после травмы мягких тканей у спортсменов (Остоич, Вукоманович, Каллея-Гонсалес и Хоффман, 2014). Похоже, что H_2 может быстро достигать митохондрий из-за его небольшого размера и превосходной проницаемости (Ohta, 2014), однако ни одно исследование, известное автору, не предоставило доказательств поглощения водорода митохондриями после вмешательства. Можно выдвинуть гипотезу, что H_2 может также индуцировать митохондриальный биогенез посредством усиления регуляции гена PGC-1alpha (Оно, Ито, Итихара и Ито, 2012). Никаких экспериментальных данных, подтверждающих эту теорию, нет.

Эрготионеин

Эрготионеин - это природный тиол, который проникает в митохондрии (Грубер и др., 2013). Реакции, связанные с биохимией тиола, по-видимому, играют решающую роль в усталости скелетных мышц (Sen & Packer, 2000), предполагая возможную роль дополнительного эрготионеина в балансировании функции митохондрий во время и после тренировки. Феррейра, Кэмпбелл и Рид (2011) проверили гипотезу о том, что эрготионеин задерживает усталость скелетных мышц в пучках волокон диафрагмы мышцы. Авторы не сообщали о благотворном влиянии эрготионеина на скорость сокращения или расслабления мышц во время испытания на усталость. Напротив, Земброн-Лакни, Гаевский, Начк и Сятковский (2013) недавно сообщили о благотворном влиянии экстракта эрготионеина на метаболические реакции во время восстановления у здоровых мужчин, подвергшихся повреждению скелетных мышц, вызванному физической нагрузкой, вероятно, за счет регулирования концентрации оксида азота и окислительно-восстановительного статуса тиола. Необходимы дополнительные исследования для разработки четкого понимания основных молекулярных механизмов, ответственных за действие эрготионеина, которые могут способствовать улучшению восстановления и производительности.

Вывод

Различные соединения, специально предназначенные для митохондрий, можно рассматривать как новый подход к уменьшению митохондриального дисбаланса в здоровье и болезнях. Однако на данный момент имеется мало данных, которые могли бы четко подтвердить использование МТН в качестве агентов, повышающих производительность. На сегодняшний день большинство исследований вмешательства, связанных с физическими упражнениями, на людях были сосредоточены на традиционных МТН (например, ресвератрол, кверцетин), в то время как в исследованиях не оценивались физиологические эффекты инновационных низкомолекулярных МТН (например, MitoQ10, МІТОЕ2), которые специально разработаны для воздействия на митохондрии. Похоже, что эти агенты обладают антиоксидантными эффектами на молекулярном уровне и могут стимулировать биогенез митохондрий и биоэнергетику органелл, причем оба процесса, как известно, положительно влияют на эффективность физических

Растет интерес к предоставлению большего количества научно обоснованных данных об эффективности и безопасности новых MTNs для воздействия на восстановление после физических нагрузок, а также к разработке передовых формул MTNs, применимых к спортивной медицине.

Конечный MTN должен быстро накапливаться в органелле в терапевтической концентрации, с четко установленным молекулярным механизмом действия и благоприятной фармакокинетикой и фармакодинамикой; иметь приемлемый профиль побочных эффектов, экономическую эффективность и широкий спектр активности; и легко вводиться несколькими путями, с его эффективностью, соответствующей лабораторным условиям.

Литература

1. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии // Москва: Медпрактика-М, 2011.
- * 2. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Митохондриальная медицина — проблемы и задачи // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. — № 4-2. — С. 5-14.
- * 3. Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Макаров Л.М., и др. Перспективы метаболической терапии в детской спортивной кардиологии // Педиатрия. — 2009. — Т. 88, № 5. — С. 7-13.
- * 4. Яценко Л.Г., Высочин Ю.В., Денисенко Ю.П. Физиологические механизмы срочной адаптации и экстренного повышения физической работоспособности // Вестник спортивной науки. — 2006. — № 2. — С. 3-6.
- * 5. Тамбовцева Р.В. Возрастные и типологические особенности энергетики мышечной деятельности: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М., 2003. — 50 с.