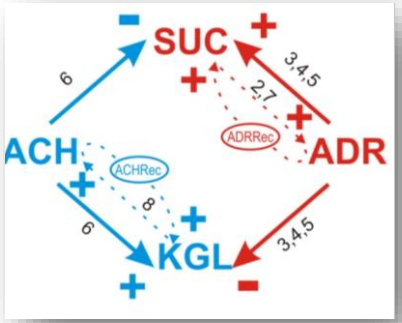
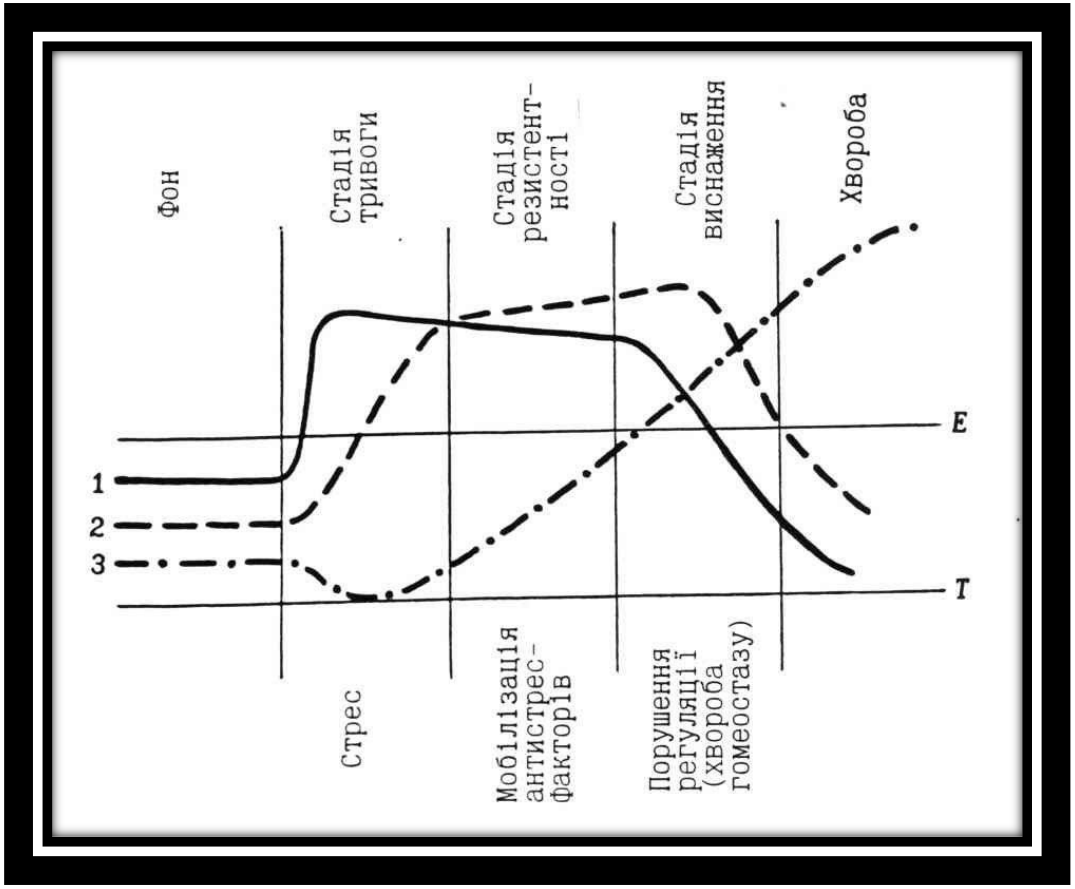
Тема: Вплив гормонів на енергетичні процеси у мітохондріях. На прикладі катехоламінів і Ко.

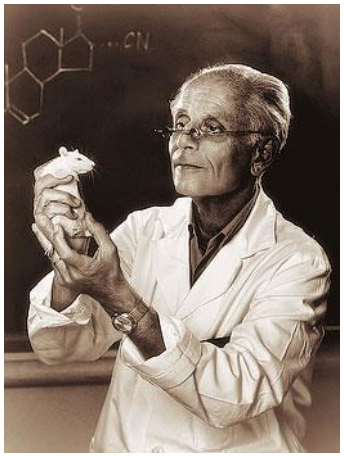
План

1. Теорія стресу та її розвиток
2. Порівняльна характеристика фізіологічних ефектів адреналіну та норадреналіну на тканини
3. Вплив катехоламінів на дихання та синтез АТФ у клітині
4. Роль іонів Ca^{2+} у реалізації дії катехоламінів у клітині
5. Гормонально-субстратно-нуклеотидні системи



Три етапи розвитку стрес-реакції і їх взаємозв'язок із змінами нейро-гуморального балансу

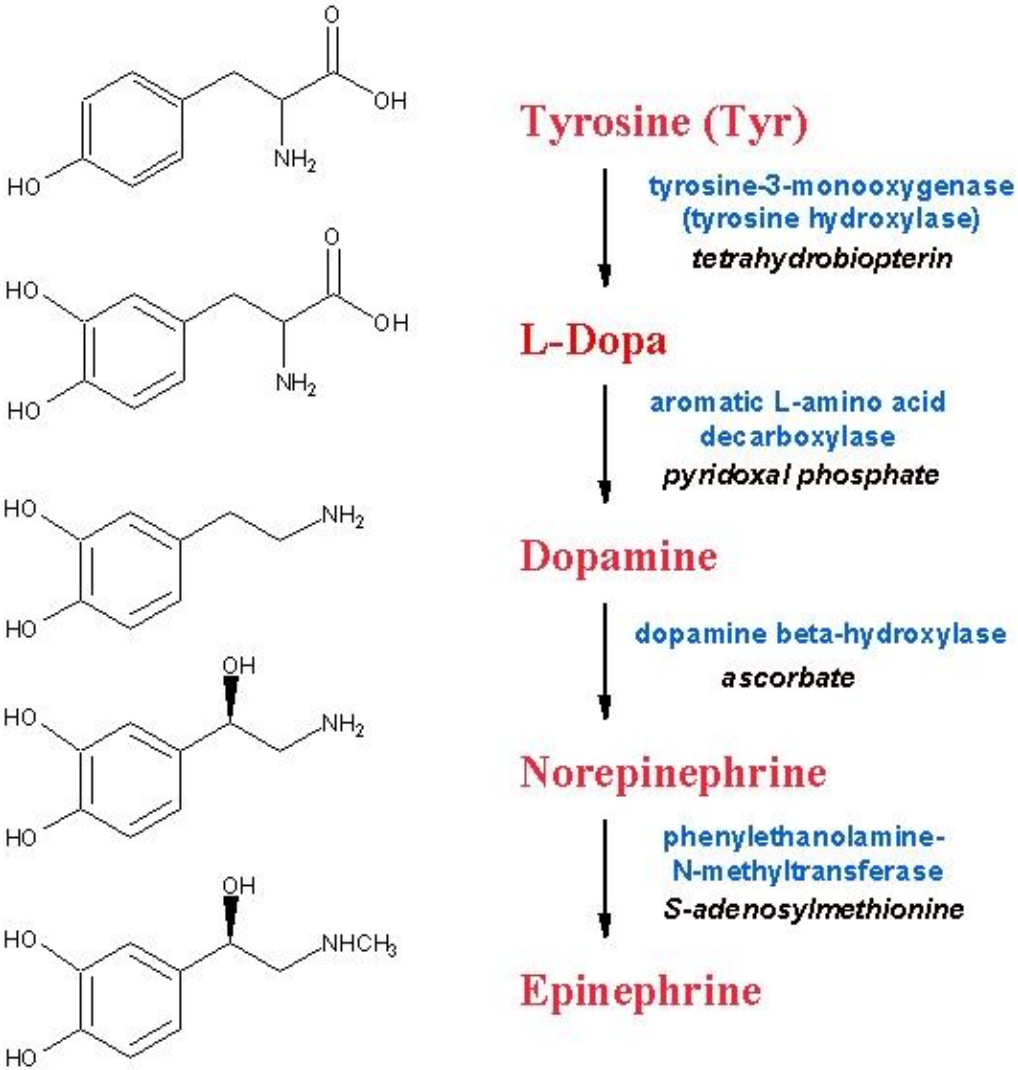




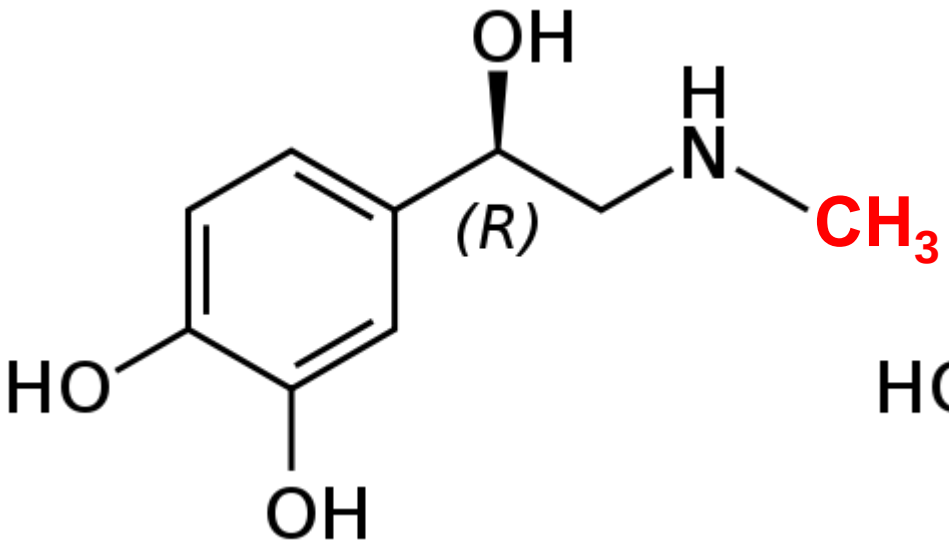
Ганс Сельє

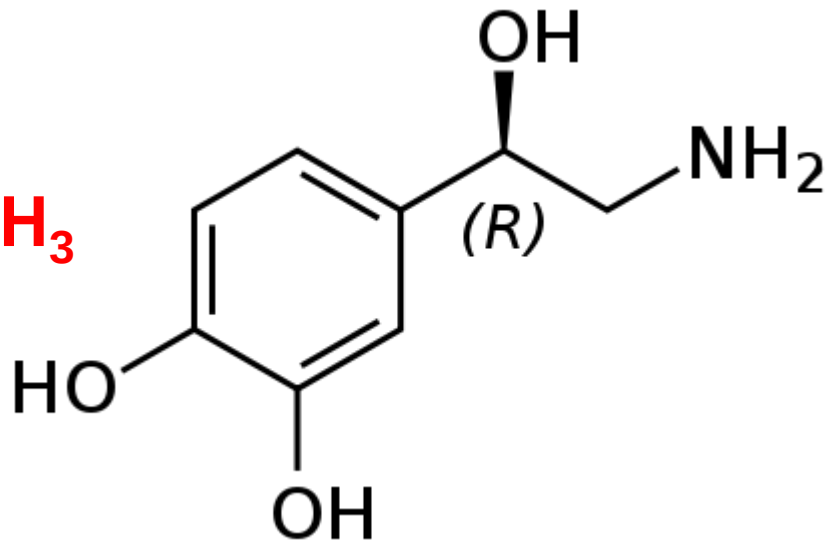
- 1 – Симпато-адреналова система
- 2 – Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система
- 3 – Рівень ацетилхоліну і гістаміну.

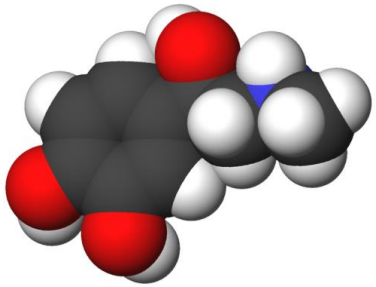
Синтез катехоламінів

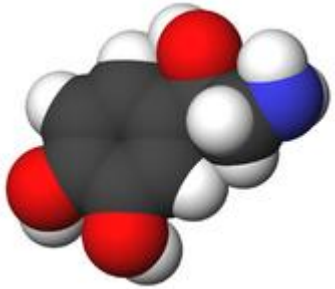


Адреналін vs. Норадреналін

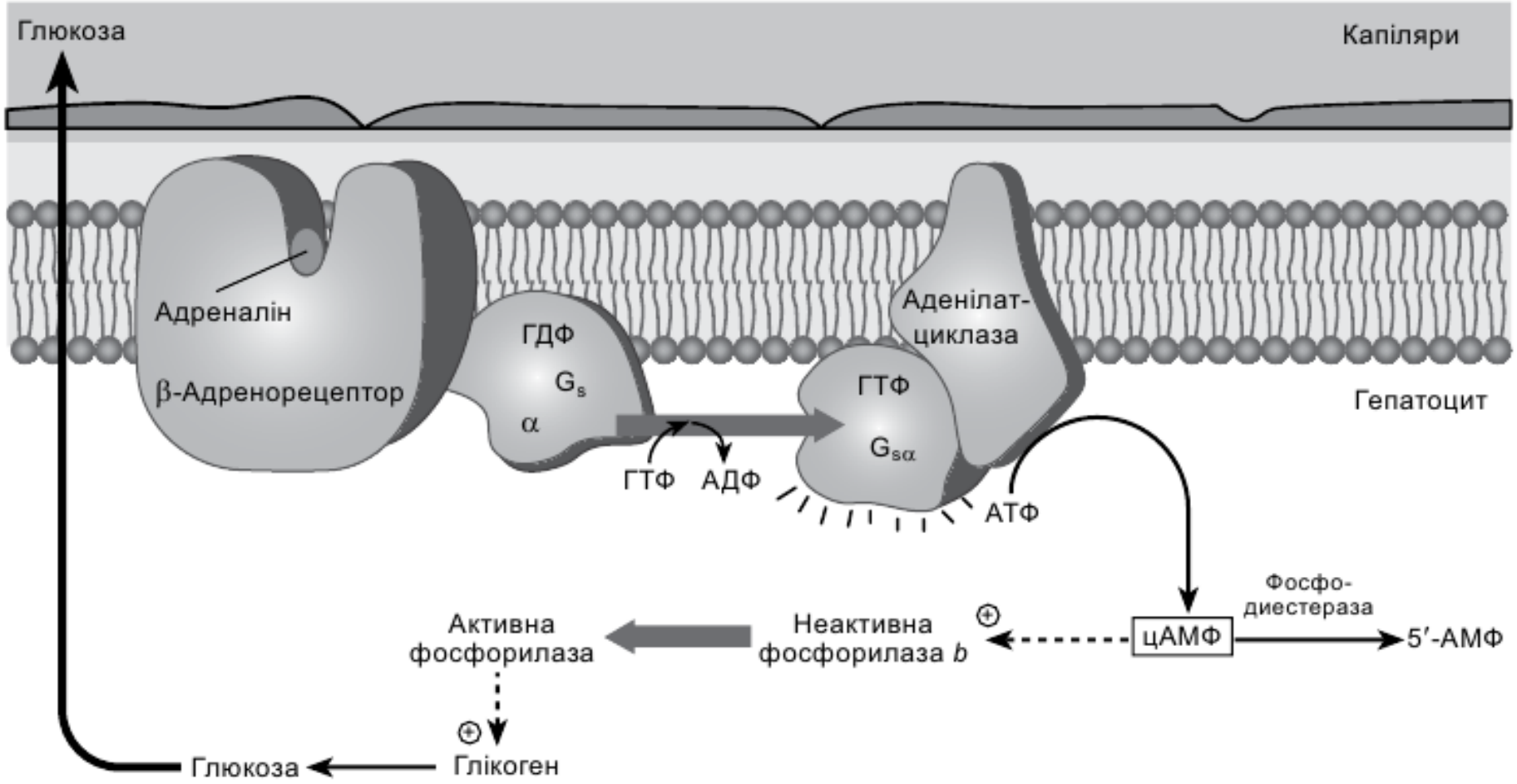




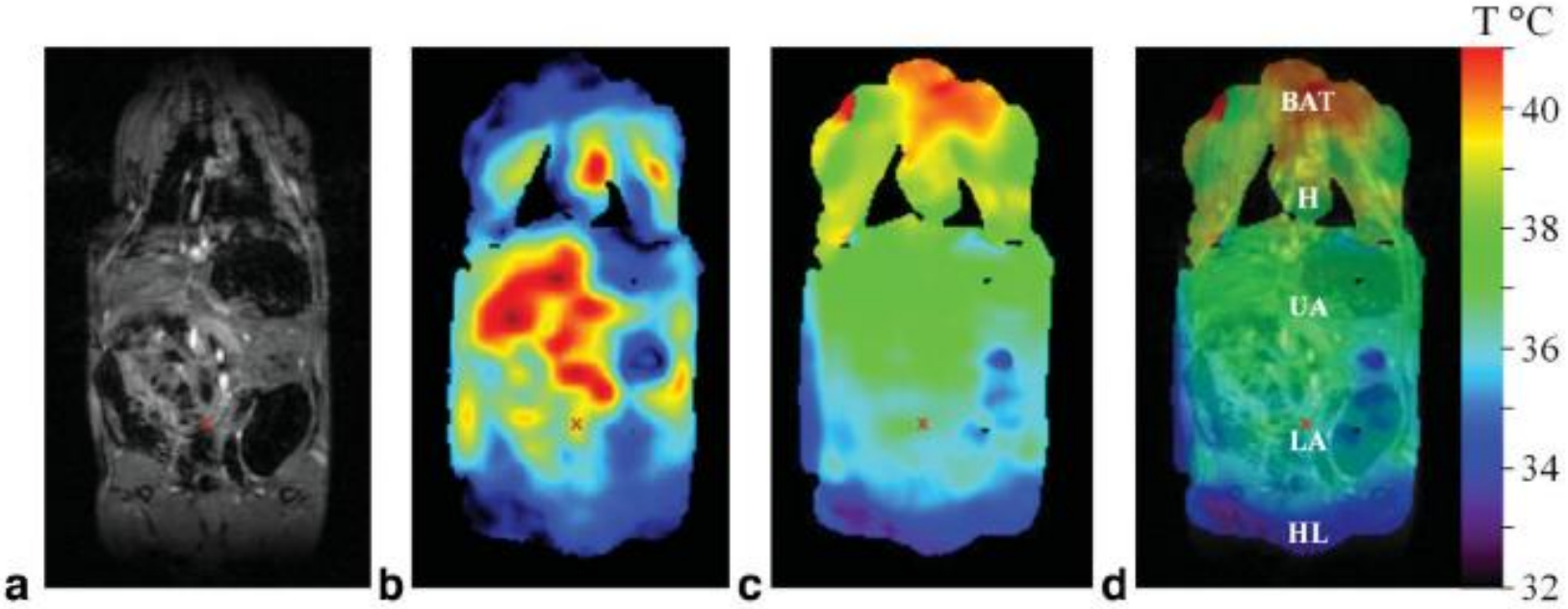




Адреналінстимульоване цАМФ-опосередковане вивільнення глюкози з клітин печінки

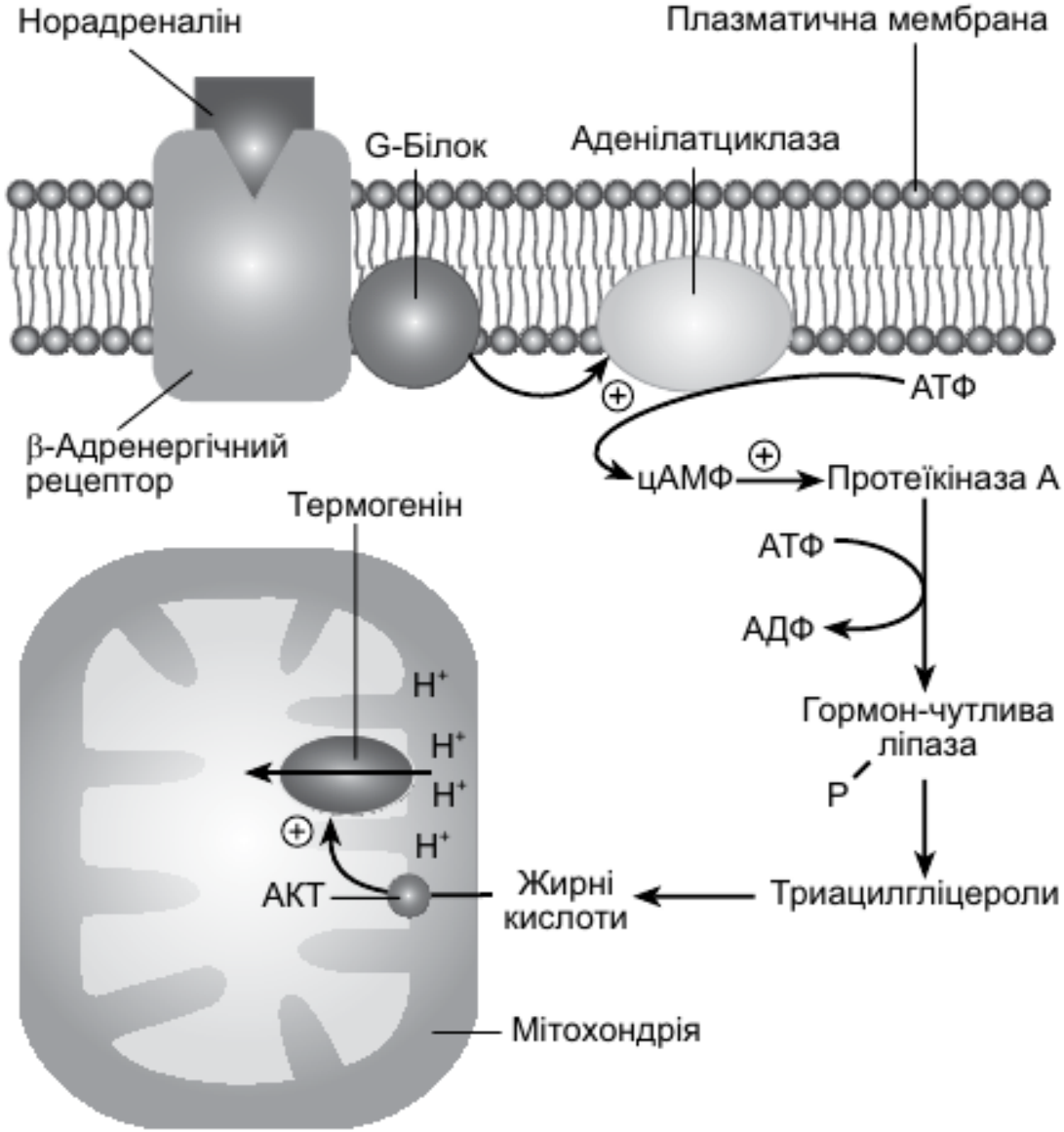


Вища температура тіла в районі нагромадження бурого жиру

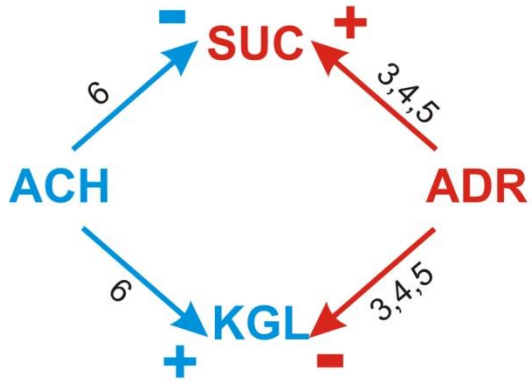


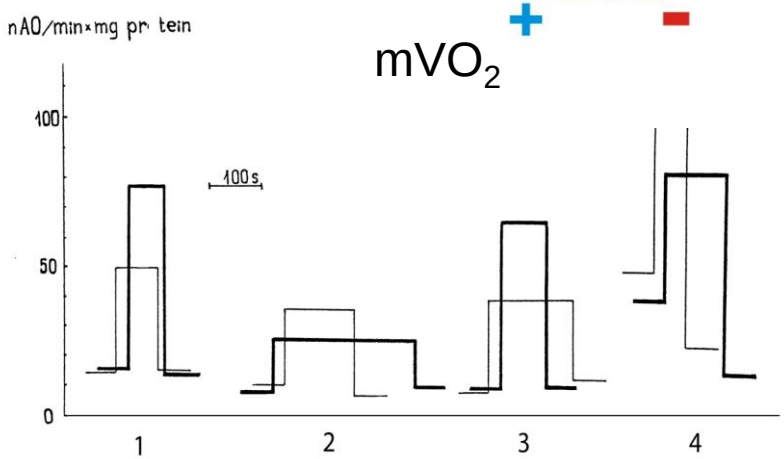
- Representative coronal slices of (**a**) high resolution ^{1}H MR image, (**b**) TmDOTMA^{-} image obtained from the ^{1}H methyl signal of TmDOTMA^{-}, (**c**) absolute temperature image computed from frequency of the TmDOTMA^{-} signal, (**d**) absolute temperature image fused with the anatomical image of an intact rat. The regions of brown adipose tissue (BAT), the heart (H), the upper abdomen (UA), the lower abdomen (LA) and the hindlimbs (HL) were at 40.4, 39.1, 36.5 and 34.4 °C, respectively. The average rectal temperature was at ~36.7 ^{o}C. *(James et al. MRM 2009, 62: 550-556).*

Активація теплопродукції норадреналіном через мітохондріальний термогенін

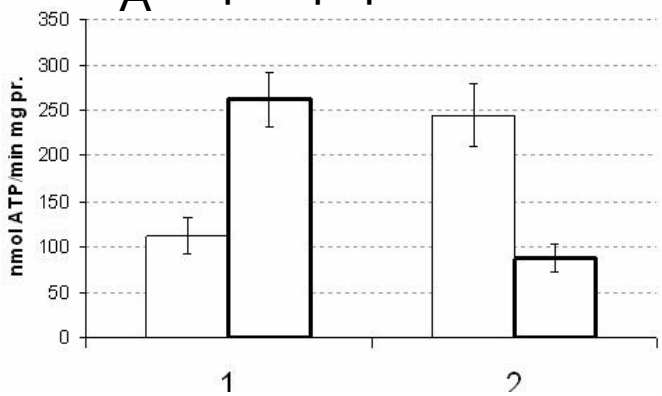


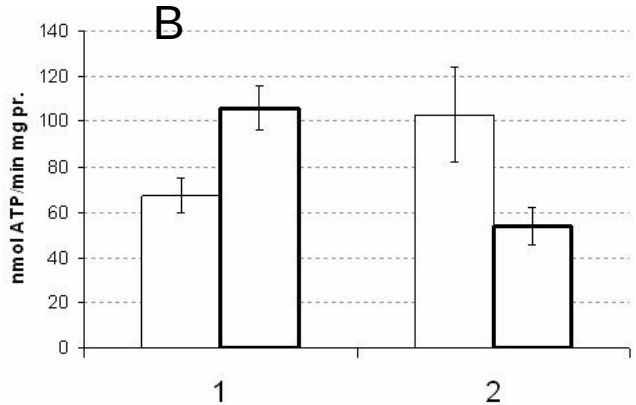
Реципрокний ефект адреналіну та ацетилхоліну на окисне фосфорилювання АДФ за окиснення бурштинової (SUC) та α–кетоглутарової кислот (KGL)





Окисне фосфорилювання





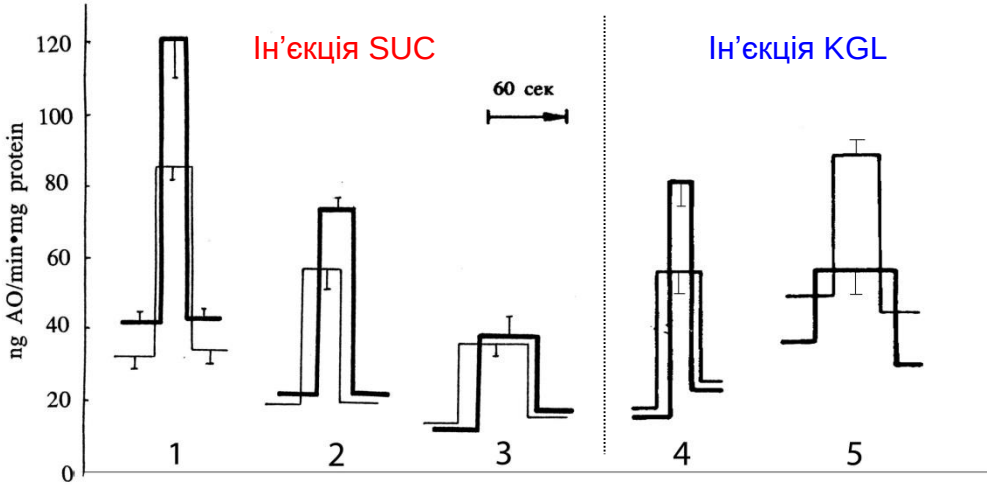
Мітохондрії печінки: Тонкі лінії – Контроль, **товсті - Адреналін або Ацетилхолін**

1, 2 - Адреналін 10 мг/100г, 15 хв.
1 - SUC 3 mM, 2 - KGL 1mM
3,4 - Ацетилхолін 50 мг/100г, 30 хв
3- KGL 1 mM, 4 - SUC 0.35 mM.

A - Ацетилхолін 50 мг/100г, 30 хв
1 - KGL 1 mM, 2 - SUC 0.35 mM
B - Адреналін 10 мг/100 г, 15 хв
1- SUC 3 mM, 2 - KGL 1 mM

(c) Babsky

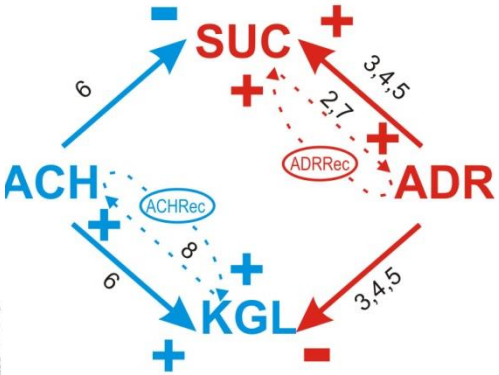
Сигнальна дія SUC і KGL *in vivo* на фосфорилююче окиснення SUC і KGL у мітохондріях схожа на ефекти адреналіну та ацетилхоліну відповідно



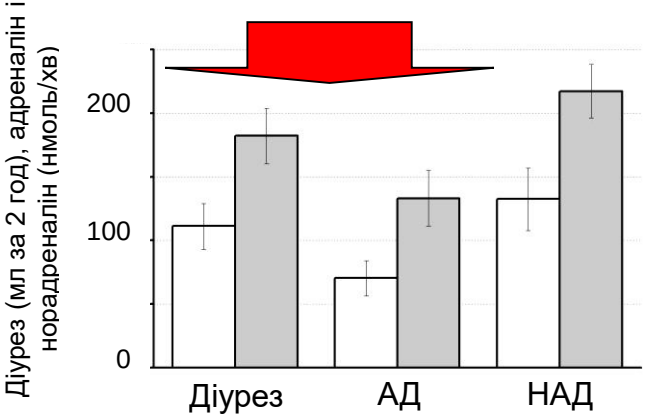
1-3 *- мітохондрії печінки,* ***4,5*** *– мітохондрії серця*

Тонкі лінії – Контроль, **товсті – ін'єкція SUC (25 мг/кг, 30хв, і.р., 1-3) чи KGL** (20 мг/кг, 30 хв, і.р., ***4,5***)

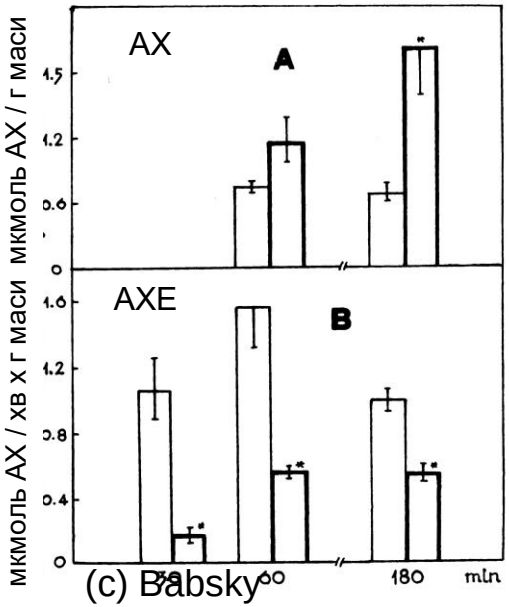
Субстрати: SUC 0,5 mM (***1, 5***), KGL 1 mM (***2, 4***), KGL + малонат (***3***).



Низькі сигнальні дози SUC *per os* стимулюють симпато-адреналову систему людини



SUC (амонійна сіль) - 1,5 мг/кг. Параметри реєструвались 2 год після прийняття SUC.

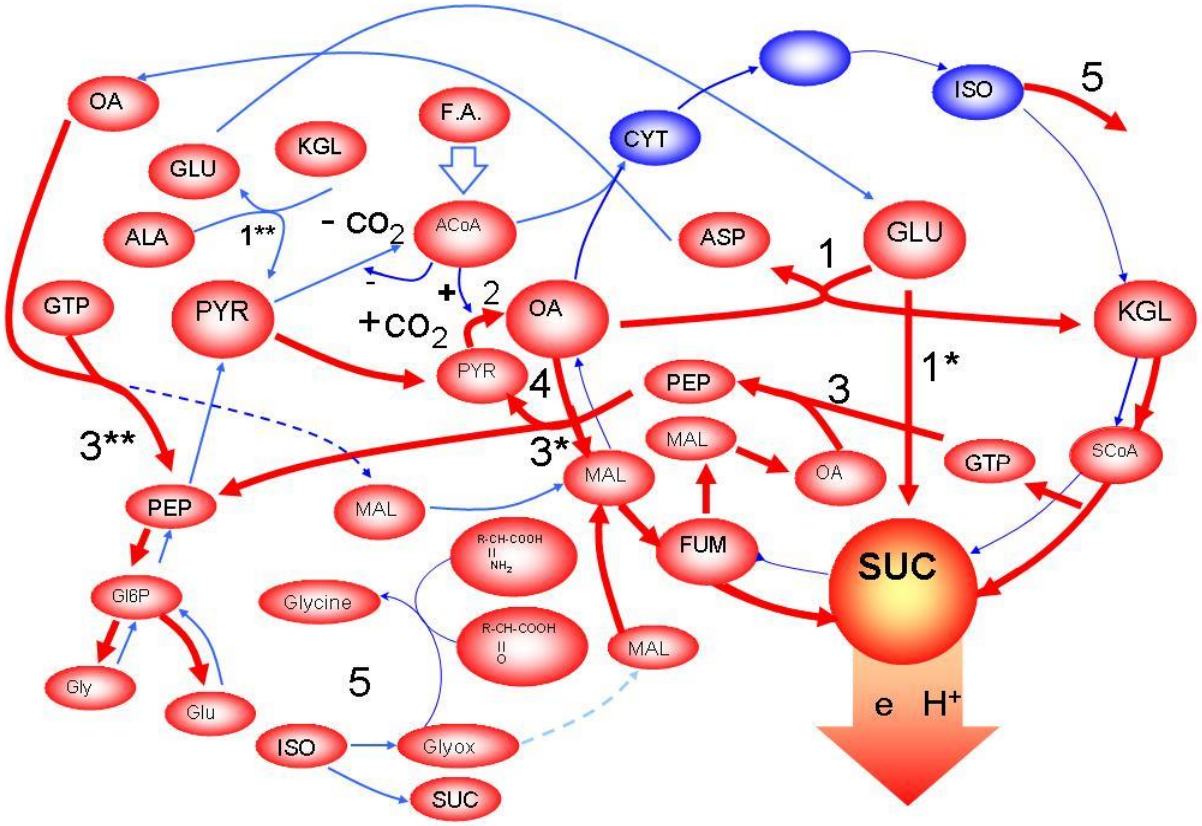


(c) Babsky

KGL *in vivo* збільшує рівень ацетилхоліну (А) та зменшує активність ацетилхолінестерази (В) та рівень адреналоподібних речовин

Підшлункова залоза. KGL – 200 мг/кг. Час реєстрації після ін'єкції вказано на рисунку.

Глутамат-оксалоацетат трансаміназа (GOT) активується і адреналіном, і ацетилхоліном



Кондрашова М.М.

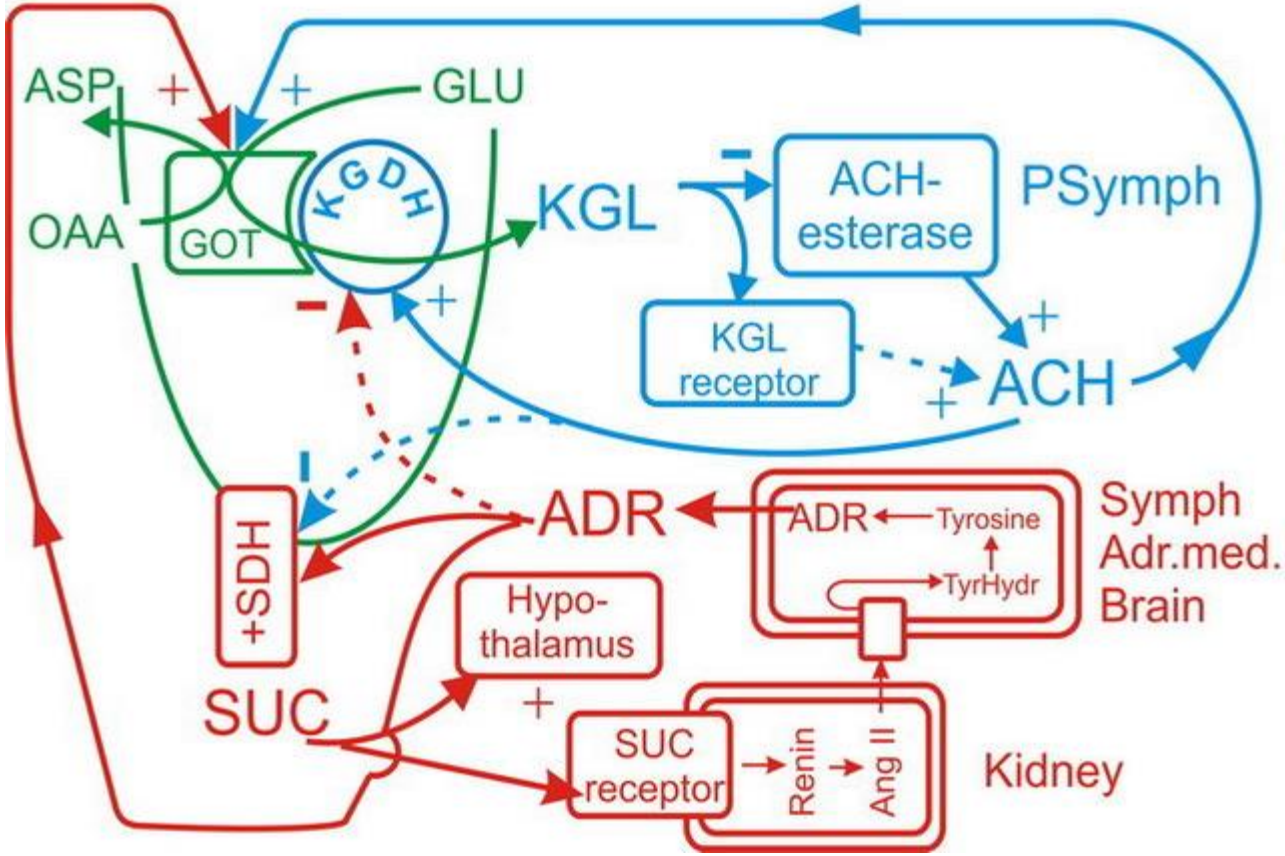
GOT дозволяє оминути повільну ділянку циклу Кребса, утворюючи «вкорочений цикл Кребса» (Coleman P. *Chemical Carcinogenesis* 2: 265, 1991), або «швидкий цикл» (Кондрашова МН, 1988), або «сукцинатний (бурштиновий) цикл» (Кондрашова МН, 2003). Його роль полягає у прискореному постачанні енергії через вибіркове утворення та окислення бурштинової кислоти (SUC).

1, 1*, 1** - трансамінази, **2** - піруваткарбоксилаза; **3, 3*, 3**** - утворення та метаболічні перетворення фосфоенолпірувату; **4** – зворотній шлях циклу Кребса при гіпоксії; **5** – гліоксалатний цикл.

(c) Babsky

СУБСТРАТНО-ГОРМОНАЛЬНА СИСТЕМА ВЗАЄМОРЕГУЛЯЦІЇ

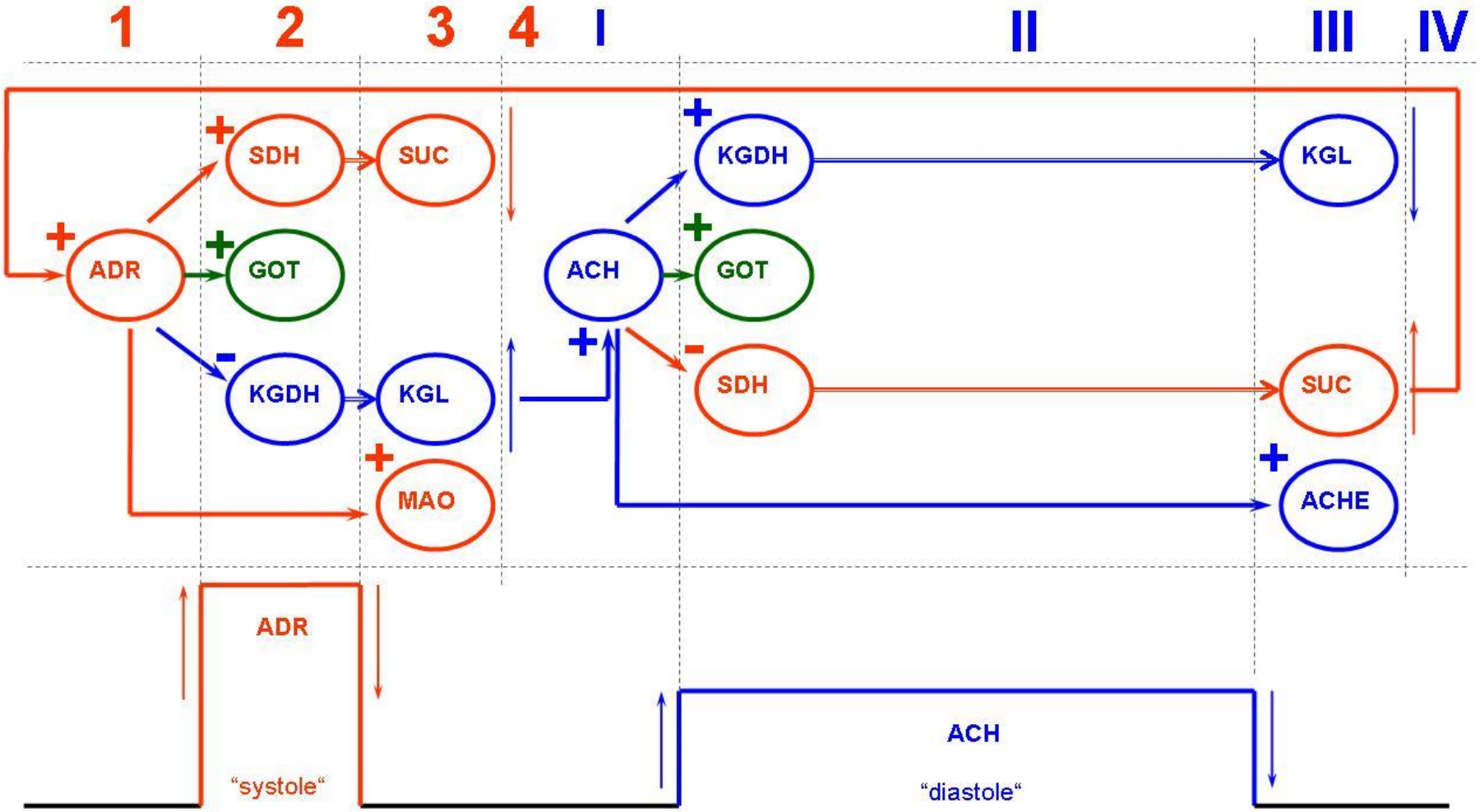
Взаємодія циклу Кребса із симпатичною та парасимпатичною нервовими системами



SUC стимулює діяльність гіпоталамусу [Дильман и др., 1976] і мозку. Недавно відкриті специфічні рецептори саме для SUC та KGL [He et al., 2004] доповнюють наше уявлення про сигнальну дію саме цих двох субстратів циклу Кребса. SUC рецептор регулює артеріальний тиск у нирках та утворення реніну і ангіотензину. Ангіотензин активує синтез адреналіну [Dogan et al., 2004]. Ці дані пояснюють виявлену нами стимуляцію діурезу на фоні посиленого виведення катехоламінів після введення SUC *in vivo* [Maevsky et al., 1982].

(c) Bobrov

СУБСТРАТНО-ГОРМОНАЛЬНА СИСТЕМА ВЗАЄМОРЕГУЛЯЦІЇ: Організація мітохондріального дихання у часових мікроінтервалах



Теорія субстратно-гормональних систем регуляції енергетичних процесів

- Органи, тканини та мітохондрії *in vivo* знаходяться під контролем нервових імпульсів. Реципрокні сигнали від симпатичної та парасимпатичної нервових систем змінюються у часових мікроінтервалах. Відповідно окислення сукцинату (SUC) і α-кетоглутарату (KGL), активоване адреналіном (ADR) та ацетилхоліном (ACH) також може змінюватись у часі. Взаємодія цих субстратів та гормонів утворює два цикли, кожен з яких складається із як мінімум чотирьох інтервалів:

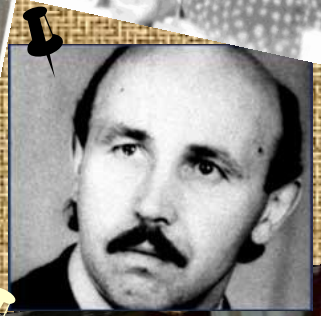
1- 4 для адреналіну, I - IV для ацетилхоліну.

- Адреналіновий цикл: 1- зростання рівня гормону (ADR); 2 - активація сукцинатдегідрогенази (SDH), і глутамат-оксалоацетат трансамінази (GOT) та інгібування α–кетоглутаратдегідрогенази (KGDH); 3 -активація моноамінооксидази (MAO) та зменшення рівня адреналіну; 4 – зменшення рівня SUC, зменшення KGL, що викликає зростання рівня ACH і започатковує…
- Ацетилхоліновий цикл - I ; II - активація of KGDH, GOT та інгібування SDH; III – активація ацетилхолінестерази (ACHE) і зменшення рівня ACH; IV - зменшення окислення KGL , зростання окислення SUC, що викликає зростання рівня ADR і початок адреналінового циклу - 1.
- Почергова активація окислення SUC і KGL може спричиняти коливання циклу Кребса *in vivo*, яке нагадує скорочення серця регульоване ADR і ACH (“heart - beating" of mitochondria). Недавно з’явилось перше експериментальне підтвердження коливання рівня субстратів циклу (MacDonald MJ et al. *J.Biol.Chem.*278: 51894, 2003).

Основні положення теорії субстратно-гормональних систем регуляції енергетичних процесів

- Адреналін вибірково стимулює окислення бурштинової кислоти (сукцинату) та інгібує окислення α–кетоглутарату
- Ацетилхолін вибірково стимулює окислення α–кетоглутарату та інгібує окислення сукцинату
- Глутамат-оксалоацетат трансаміназа активується і адреналіном, і ацетилхоліном
- Адренергічна і холінергічна регуляція циклу Кребса здійснюється через три ферменти: сукцинатдегідрогеназу, α–кетоглутаратдегідрогеназу і глутамат-оксалоацетат трнасаміназу
- Сукцинат і α–кетоглутарат *in vivo* стимулюють утворення адреналіну та ацетилхоліну, відповідно. Це приводить до прискорення окислення відповідних субстратів через активацію гормональних рецепторів.
- Сигнальна дія мікромолярних доз сукцинату і α–кетоглутарату *in vivo* може реалізуватись через рецептори відкриті для цих двох субстратів циклу Кребса

Публікації по теорії субстратно-гормональних систем

1. Бабский и др. Действие и последействие адреналина на дыхание митохондрий. *Физиол. журн.* 31: 301, 1985.
2. Гордій та ін. Адренергічна та холінергічна регуляція ефективності дихання секреторних клітин. *Фізіол. журн*. 40: 46, 1994.
3. Доліба та ін. Ефект α–кетоглутарату і ацетилхоліну на енергетичний метаболізм у мітохондріях. *Фізіол. журн*. 39: 65, 1993.
4. Кондрашова и др. Реципрокные саморегулирующиеся гормонально-субстратные системы: катехоламины – сукцинат; антагонисты катехоламинов - α-кетоглутарат. В кн.: *Физиология и биохимия трансмиттерных процессов* / 4-ая Всесоюзная конф. посвященная памяти акад. Г.Коштоянца, Москва, 1: 160, 1985
5. Кондрашова и др. Субстратно-гормональная система регуляции физиологических состояний. В кн.: *Горизонты биофизики*. Пущино, 2003, с.147.
6. Стефанків та ін. Особливості дії норадреналіну на стимульоване ADP та іонами кальцію дихання мітохондрій печінки щура. *Укр. біохім. журн.* 67: 22, 1995.
7. Шостаковская, Бабский. Влияние адреналина на транспорт кальция и окислительное фосфорилирование в митохондриях. *Укр. біохім. журн*. 56: 57, 1984.
8. Шостаковская и др. Активация ацетилхолином окисления α–кетоглутарата в митохондриях печени. *Укр. біохім. журн.* 58: 54, 1986.
9. Шостаковська та ін. Ефект парантерального введення α–кетоглутарату на резистентність до іонізуючої радіації та холінергічну систему щурів. *Фізіол. журн*. 45:119, 1999.
10. He et al. Citric acid cycle intermediates as logands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature* 429: 188, 2004.
11. MacDonald et al. Citrate oscillates in liver and pancreatic beta cell mitochondria and in INS-1 insulinoma cells. *J Biol Chem.* 278: 51894, 2003.
12. Jezova et al. Angiotensin II AT1 and AT2 receptors contribute to maintain basal adrenomedullary norepinephrine synthesis and tyrosine hydroxylase transcription. *Endocrinology* 144: 2092, 2005.
13. Kondrashova, Doliba. Polarographic observation of substrate-level phosphorylation and its stimulation by acetylcholine. FEBS Lett. 243:153, 1986**.**
14. Kondrashova et al. Succinic acid as a physiological signal molecule. In: *Signal Molecules and Behavior*, Eds. W. Winlow et al. Manchester University Press, p. 294, 1991.
15. Kondrashova M. et al. The interaction of Krebs cycle with sympathetic and parasympathetic nervous system. Substrate - hormonal system // *Intern. Conf. on Mitochondria*, 40 Years of Bari Meetings (Italy), p.74, 2005.

Історія проекту в особах