

## ОБЗОР

УДК 577.17:577.352.3

©Кулинский, Колесниченко

### РЕГУЛЯЦИЯ ГОРМОНАМИ И СИГНАЛ-ТРАНСДУКТОРНЫМИ СИСТЕМАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ МИТОХОНДРИЙ

*В.И. Кулинский<sup>1</sup>, Л.С. Колесниченко<sup>2</sup>*

Кафедры биохимии<sup>1</sup> и бионеорганической и биоорганической химии<sup>2</sup> Иркутского государственного медицинского университета, 664003 Иркутск, ул. Красного восстания, 1; факс: (3952)24-0826; эл. почта: kulinsky@pp.irkutsk.ru

Открытие комплексной регуляции функций митохондрий гормонами и сигнал-трансдукторными системами – одно из важных достижений митохондриологии. Ряд гормонов всех химических классов и с различными механизмами действия стимулирует множество процессов: цикл Кребса, дыхательную цепь, окислительное фосфорилирование, энергозависимые синтезы. Эти эффекты реализуются и/или воспроизводятся рецепторами, вторыми посредниками (сАМР,  $\text{Ca}^{2+}$ , диацилглицерол), протеин- и тирозинкиназами, якорными белками, факторами транскрипции. В митохондриях обнаружены все основные киназы клетки; протеинкиназы и/или тирозинкиназы фосфорилируют белок 18 кДа комплекса I, цитохром с-оксидазу, АТР-синтазу, белок, связанный с сАМР/ $\text{Ca}^{2+}$ -реактивным элементом, вольтаж-зависимый анионный канал, стероидогенный острый регулятор, проапоптозный белок BAD, а также другие белки мембран митохондрий. Доказана плейотропность  $\text{Ca}^{2+}$ -регуляции функций митохондрий. В митохондриях и плазматической мембране открыты рецепторы липофильных гормонов, соматотропного гормона, эпидермального фактора роста, нейротрофинов. В клеточной сигнализации митохондрии в целом выполняют интегративную функцию.

**Ключевые слова:** митохондрии, гормоны, сигнал-трансдукторные системы.

**ВВЕДЕНИЕ.** Классическую митохондриологию рассматривают как зрелую область с 90-х годов XX века. За последние 15 лет сделаны 5 крупных открытий, вызвавших ее возрождение: 1) значение активных форм кислорода в митохондриях (МХ) не только в повреждении, но и для передачи сигнала в клетке, 2) роль МХ в смерти клетки, 3)  $\text{NO}^{\cdot}$  как мощный регулятор функций МХ, 4) динамичность морфологии МХ, 5) роль  $\text{Ca}^{2+}$  МХ [1]. Весомый вклад в эти открытия внесли и российские ученые [2]. Регуляторные аспекты важны во всех этих пяти областях, но, на наш взгляд, последний пункт должен формулироваться как открытие комплексной регуляции функций МХ гормонами и сигнал-трансдукторными системами (СТС; см. обзор [3]).

Основные сокращения: ДАГ – диацилглицерол, ИЦДГ – изоцитратдегидрогеназа, КА – катехоламины, КГДГ –  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназа, МХ – митохондрии, ОФ – окислительное фосфорилирование, ПДГ – пируватдегидрогеназа, ПК – протеинкиназа, СДГ – сукцинатдегидрогеназа, СТС – сигнал-трансдукторная система, ТГ – трансгидрогеназа, ТК – тирозинкиназа, ЦсО – цитохром с-оксидаза, ЭФР – эпидермальный фактор роста; CREB – белок, связанный с сАМР/ $\text{Ca}^{2+}$ -реактивным элементом, GPCR – рецептор, сопряженный с G-белком,  $M_i$  – внутренняя мембрана МХ,  $M_o$  – внешняя мембрана МХ, StAR – стероидогенный острый регулятор, UCP – разобщающий белок  $M_i$ , VDAC – вольтаж-зависимый анионный канал.

В 60-е и начале 70-х годов многие полагали, что митохондрия в регуляторном отношении самодостаточна и не нуждается во внешнем контроле. Но уже в 1969 г. В.П. Скулачев постулировал, что в регуляции биоэнергетики “участвует сложная иерархия контрольных систем клетки, а у высших организмов – также и управляющие устройства надклеточного уровня” [4]. В 1976 г. мы выдвинули положение, что любой биологически важный процесс, в том числе и биоокисление, обязательно регулируется не только метаболитами, но и специализированными регуляторами – гормонами и вторыми посредниками [5].

Началом исследования СТС послужило обнаружение в 1969-74 гг. в лаборатории R.C. Haynes краткосрочной регуляции глюкагоном и сАМР обмена пирувата в МХ [6] и P.J. Randle и R.M. Denton – активации пируватдегидрогеназы (ПДГ) ионами Са [7]. В 1975 г. Haynes et al. выявили стимуляцию глюкагоном, катехоламинами (КА) и сАМР продукции цитрата и малата из пирувата [8] и увеличение глюкагоном дыхания МХ [9], а мы установили активацию КА и сАМР NAD-зависимой изоцитратдегидрогеназы (ИЦДГ) [10] и через год – стимуляцию дыхания МХ [11, 12]. Эти коллективы и лаборатории A. P. Halestrap и M. Crompton активно развивали исследования по кратковременной регуляции до середины 90-х годов, их итоги подведены в ряде обзоров [3, 13-18].

Настоящий обзор – первый, в котором рассмотрена вся проблема в ее развитии и в целом. Его публикация отнюдь не означает, что в данной проблеме уже все стало ясным. Цель этого обзора – обобщение сделанного в помощь дальнейшим исследованиям. Поэтому в нем указаны и нерешенные вопросы.

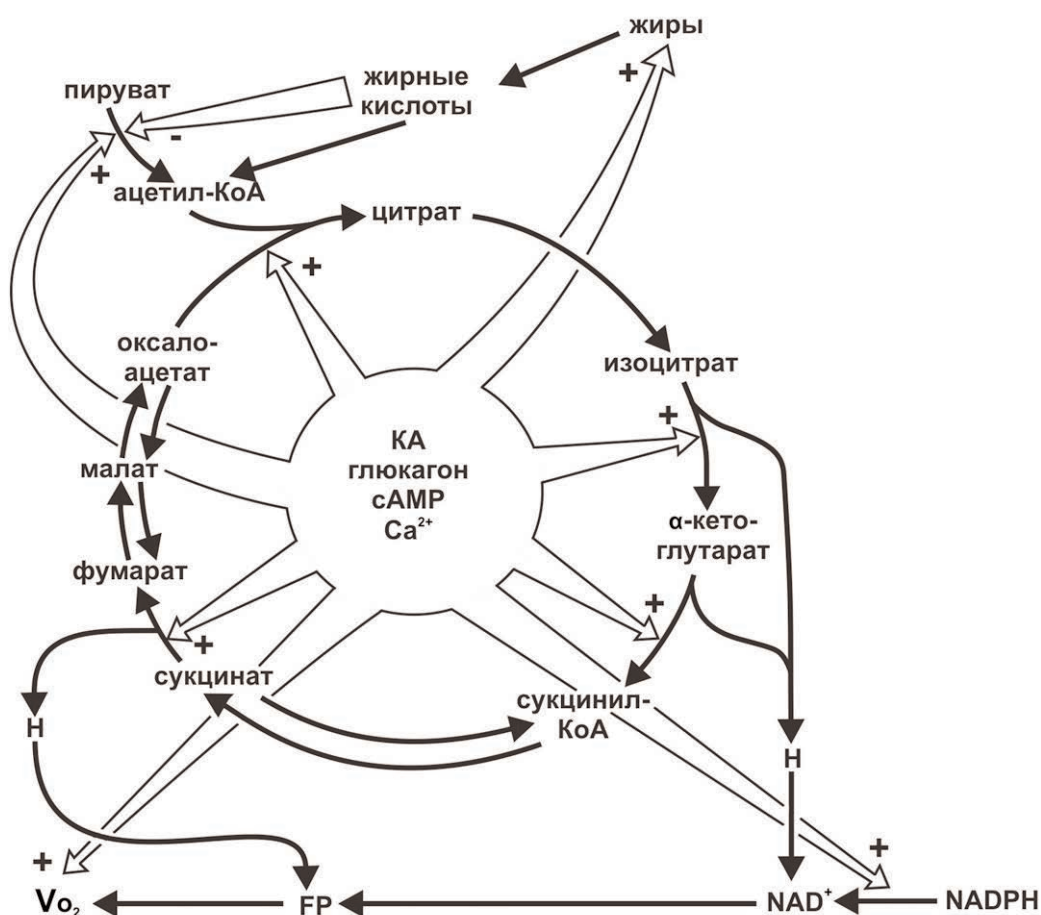
К сожалению, нередко встречается описание эффектов резко завышенных доз *in vivo* и нефизиологических концентраций регуляторов *in vitro* (см. [3]). Так, опубликованы статьи по эффектам 7 мМ дофамина и 1-10 мМ изопrenalина, что на 7 порядков больше нормальной концентрации КА в плазме крови. Подобные данные нами не обсуждаются.

## 1. РЕГУЛЯЦИЯ ГОРМОНАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ МИТОХОНДРИЙ

### 1.1. Краткосрочная регуляция.

В этом параграфе рассмотрены краткосрочные (секунды-минуты) эффекты пяти гормонов: КА (адреналина и норадреналина), глюкагона, вазопрессина (антидиуретического гормона) и ангиотензина II. Они отличаются химически (КА – моноамины, остальные – белково-пептидные гормоны), но близки по механизму действия (см. раздел 2). Эти гормоны обладают и длительными эффектами, например, КА и ангиотензин II вызывают структурно-функциональные изменения сердца и сосудов (ремоделирование). Однако для влияния этих гормонов на МХ таких данных нет. Более подробные ссылки до 1997 г. приведены в обзоре [3].

КА в ряде тканей и глюкагон в печени активируют ключевые ферменты цикла Кребса: ИЦДГ [3, 10, 16, 17, 19],  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназу (КГДГ) [16, 17], сукцинатдегидрогеназу (СДГ) [20] и цитратсинтазу [21] (рис. 1). Вазопрессин в печени активирует ИЦДГ [16]. Активность ПДГ стимулируется глюкагоном, вазопрессином и ангиотензином II на гепатоцитах и КА в сердце и белой жировой ткани [16, 22]. В опытах *in vivo* в печени и почках наблюдается противоположный – ингибирующий эффект жирных кислот, освобожденных вызванным КА липолизом [23]. Активность малатдегидрогеназы, NADP-зависимой ИЦДГ и глутаматдегидрогеназы эти гормоны не изменяют [3, 23]. КА и глюкагон активируют во внутренней мембране МХ ( $M_i$ ) энергонезависимую трансгидрогеназу в направлении  $\text{NADPH} \rightarrow \text{NADP}^+$  (но не в обратном) [3, 19, 24]. Активация катехоламинами ИЦДГ, СДГ и трансгидрогеназы сохраняется и на митопластах и субмитохондриальных частицах [19, 20, 23, 24]. Отметим, что активация КГДГ и глицерофосфатдегидрогеназы происходит по  $K_M$ -механизму, ПДГ и ТГ – по  $V_{\max}$ , а ИЦДГ – по обоим. Приведенные данные согласуются с



Кратковременная регуляция цикла Кребса.  
Обозначения: FP – флавопротеин, VO<sub>2</sub> – потребление кислорода. + – увеличение, – – снижение.

427

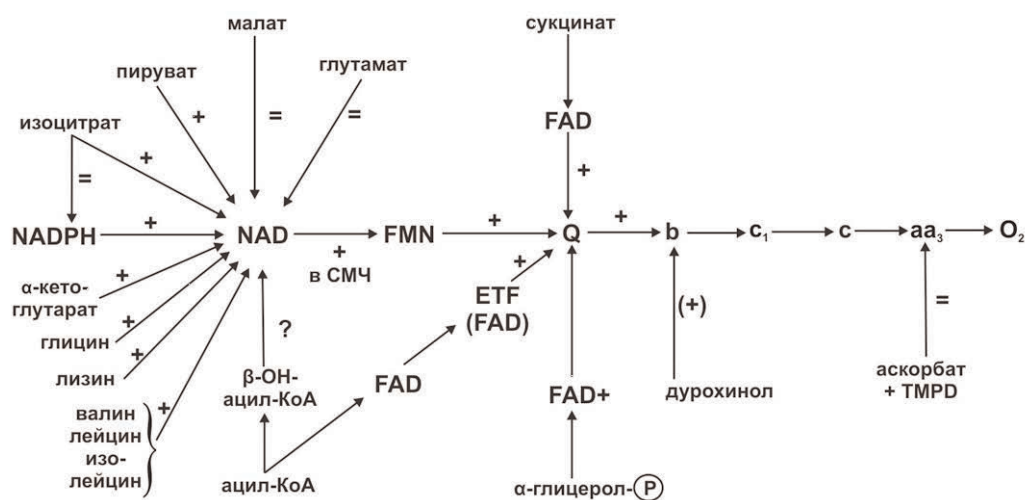


Рисунок 2.

Кратковременная регуляция дыхательной цепи.

Обозначения: СМЧ – субмитохондриальные частицы, ETF – электронпереносящий флавопротеин, TMPD – тетраметил-*n*-фенилендиамин. + - увеличение, = - отсутствие изменений.

Прямых данных об активации окисления β-ОН-ацил-КоА нет.

Глюкагон и КА увеличивают градиент рН на М<sub>i</sub> [14, 15, 25], концентрацию АТФ и отношение АТФ/АДП в МХ [13, 16, 17], последнее показано и для вазопрессина [13]. Эти эффекты сохраняются даже при увеличении синтеза цитруллина и карбоксилирования пирувата в печени, а в сердце – при его усиленной работе [17]. КА стимулируют синтез АТФ [36]. Глюкагон и КА увеличивают АТФазную активность АТФ-синтазы [13]. Хотя прямых данных об активации АТФ-синтазы нет, описанные факты свидетельствуют в пользу стимуляции окислительного фосфорилирования (ОФ). Глюкагон, КА и вазопрессин увеличивают объем матрикса МХ [18], стабильность М<sub>i</sub> [18, 24] и снижают утечку адениннуклеотидов [18].

КА, глюкагон, вазопрессин и ангиотензин II увеличивают потребление конвертируемой энергии в МХ печени: возрастают аккумуляция K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, P<sub>i</sub> и пирофосфата [13, 18], карбоксилирование пирувата и глюконеогенез [13, 17, 33, 34], кетогенез [34, 37], синтез цитруллина и уреогенез [13, 29, 34], глюкагон активирует митохондриальную β-гидрокси-β-метилглутарил-СоА-синтазу [38].

Очевидны быстрота развития и плеiotропность действия гормонов: описанные сдвиги реализуются за секунды-минуты, а их общее количество достигает шестидесяти [3]. Взаимосвязь метаболических и энергетических эффектов гормонов и их интерпретация показана на рисунке 3. В основном активируются ключевые и регуляторные ферменты, катализирующие необратимые реакции – ПДГ и три дегидрогеназы цикла Кребса (реакция СДГ обратима *in vitro*, но практически необратима *in vivo*). Это является причиной как увеличения общей активности цикла с возрастанием потока метаболитов, так и изменения концентрации субстратов. Точка перекреста соответствует той части цикла, где расположены активируемые гормонами ферменты: ИЦДГ, КГДГ и СДГ. Активация как этих ферментов, так и ПДГ, β-окисления (при введении КА *in vivo* ему способствует липолиз), катаболизма аминокислот, а в стрессовых условиях – и трансгидрогеназы приводит к восстановлению NAD<sup>+</sup>. Стимуляция β-окисления и ПДГ вызывает накопление ацетил-СоА, который вместе с активацией β-гидрокси-β-метилглутарил-СоА-синтазы увеличивает кетогенез. Активация глутаминазы способствует синтезу цитруллина.

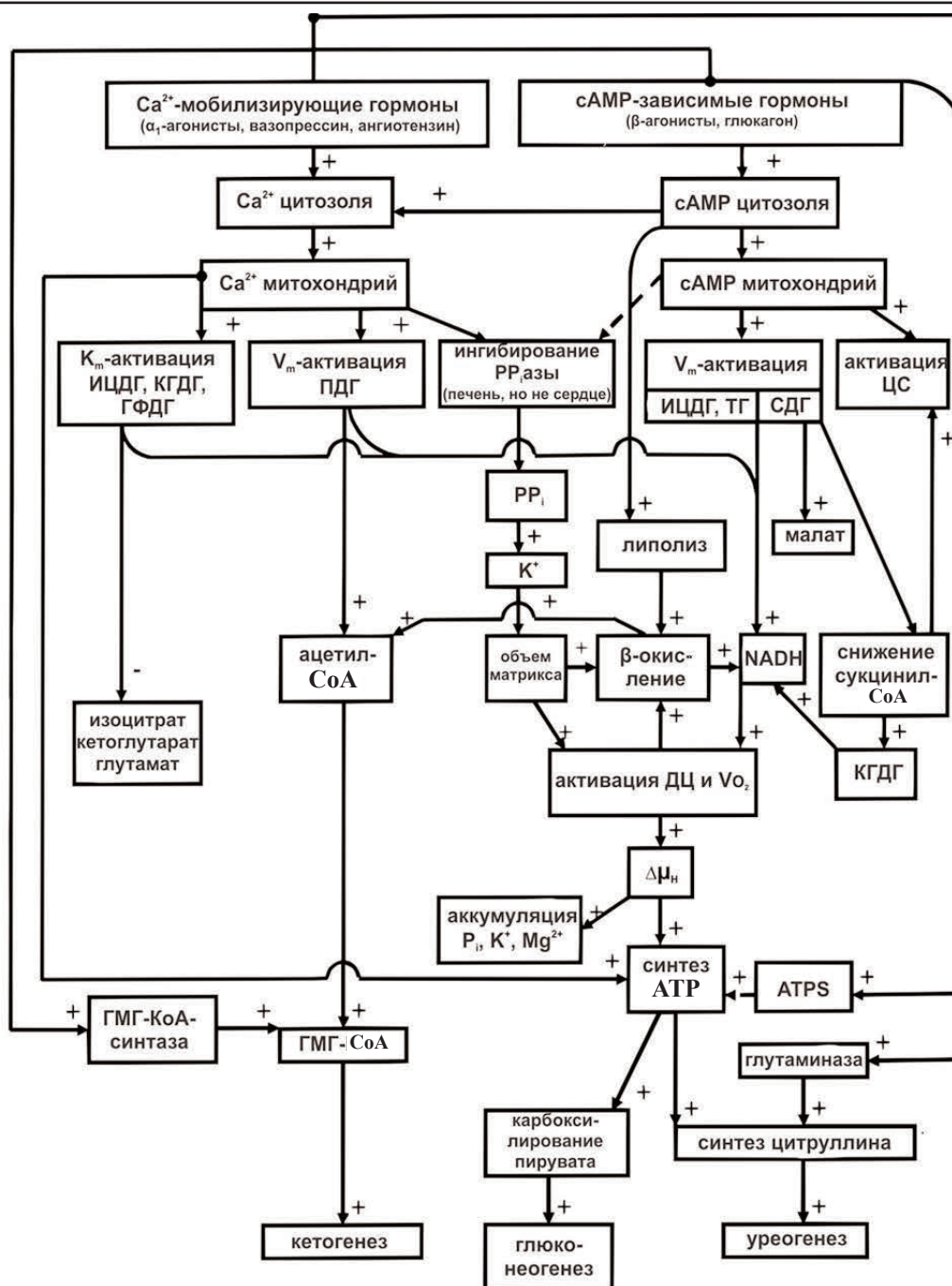


Рисунок 3.

Взаимосвязи метаболических эффектов гормонов на функции митохондрий.

Обозначения: ИЦДГ –  $\text{NAD}^+$ -изоцитратдегидрогеназа, КГДГ – кетоглутаратдегидрогеназа, ГФДГ – глицерофосфатдегидрогеназа, ПДГ – пируватдегидрогеназа,  $\text{PP}_i$ -аза – пирофосфатаза, ТГ – трансгидрогеназа, СДГ – сукцинатдегидрогеназа, ЦС – цитратсинтаза,  $\text{PP}_i$  – пирофосфат, ДЦ – дыхательная цепь,  $\text{VO}_2$  – потребление кислорода, ATPS – АТФ-синтаза, ГМГ-КоА –  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилглутарил-КоА. + - увеличение, - - снижение.

Второй блок эффектов гормонов связан с активацией в дыхательной цепи комплексов I-III (но не IV), что вызывает увеличение дыхания МХ на субстратах трех комплексов в состояниях 3 и разобленном. Это не связано с действием КА [12] и глюкагона [14, 18] на другие виды обмена (гликогенолиз, липолиз). Стимуляция дыхательной цепи может ускорять окисление субстратов, в том числе



и тех, накопление которых не увеличивается многими гормонами. Возникающая стимуляция дыхания МХ устойчива – в отличие от вызванного активацией дегидрогеназ [17]. Активация дыхательной цепи увеличивает, очевидно, выработку конвертируемых форм энергии –  $\Delta\mu_{\text{H}^+}$  и затем АТФ, “редокс-поток подталкивает ОФ” [16]. Увеличение  $\Delta\mu_{\text{H}^+}$  способствует аккумуляции в МХ ионов, а синтез АТФ – митохондриальным синтезам в результате активации их ключевых ферментов. Механизм увеличения этими гормонами объема матрикса МХ [18] остался необъяснённым.

Основные эффекты гормонов на МХ воспроизводятся мобилизацией эндогенных КА из депо при стрессе [39, 40], в том числе при охлаждении [41], и увеличении секреции глюкагона высокобелковой диетой [30] и введением манногептулозы [42]. Это доказывает, что эффекты гормонов носят физиологический, а не фармакологический характер.

Таким образом, стимуляция окислительных процессов гормонами преимущественно краткосрочного действия не носит вторичного характера и является результатом прямого вовлечения МХ. Это доказывается и идентичностью основных эффектов при упрощении изучаемой системы – от введения гормонов в целостный организм до добавления к срезам, клеткам и гомогенатам.

Норадреналин в МХ “внутренней грелки” организма – бурой жировой ткани грызунов резко (до 10 раз) активирует экспрессию уникального разобщающего белка UCP-1 (который ранее называли термогенином). При взаимодействии с ним жирные кислоты стимулируют утечку  $\text{H}^+$  и термогенез, последний при нокауте гена UCP-1 снижается в 30 раз. У новорожденных младенцев (но не у взрослых людей) UCP-1 активен и нужен [43]. Сейчас известны и UCP-2-5; во многих органах есть UCP-2, в мышцах – UCP-3, которые не увеличивают теплопродукцию и их физиологическая функция неясна, но предполагают, что они вызывают мягкое разобщение [43, 44].

### 1.2. Преимущественно длительная регуляция.

В этой группе рассмотрены гормоны, обладающие как длительными (часы-сутки), так и краткосрочными эффектами: гидрофобные молекулы (йодтиронины и стероиды) и белки (инсулин и лептин). Они химически различны, а механизмы действия близки внутри обеих пар, но различны между ними (см. раздел 2).

**Йодтиронины** относятся к наиболее важным регуляторам функций МХ. Выделены 3 этапа: 1) выявление разобщения дыхания и фосфорилирования (50-60 гг.); 2) открытие стимуляции транскрипции трийодтиронином (60-80 гг.); 3) обнаружение краткосрочных митохондриальных эффектов (с середины 80-ых гг.), проявляющихся уже через 2-30 мин и преимущественно реализуемых экзогенным 3,5-дийодтиронином [45]. Физиологическая роль последнего не доказана. К краткосрочным эффектам относятся активация цитохром *c*-оксидазы (ЦсО) и адениннуклеотидтранслоказы, увеличение мембранного потенциала, дыхания МХ (на целом организме – основного обмена) и термогенеза, синтеза АТФ [45-48]; стимуляция окисления жирных кислот [49]; действие на сердце (позитивное инотропное и антиаритмическое) и сосуды [46-48, 50]. Длительные эффекты трийодтиронина выявляются через 24 ч с максимумом через 50-75 ч [45]. Это стимуляция дыхания МХ, утечки  $\text{H}^+$  и рассеяния энергии, вызывающих разобщение ОФ (при физиологических дозах – мягкого, при высоких – выраженного); индукция глицерофосфатдегидрогеназы МХ [51, 52], цитохромов *c* и *aa<sub>3</sub>* [53]; стимуляция экспрессии UCP-1 в бурой жировой ткани и UCP-3 в скелетных мышцах [54-56], термогенеза [45], биосинтеза и стабильности мРНК, синтеза белков и фосфолипидов [46-48]; митохондриогенез [57]; нормальные эмбриогенез, рост, развитие головного мозга и интеллекта [58], увеличение клеточной пролиферации и дифференцировки [46-48, 59], в том числе репарации печени после гепатэктомии [60]. Эти эффекты реализуются на уровне транскрипции. Не уточнены временные характеристики активации глюконеогенеза [61] и кетогенеза [62]. Краткосрочные и длительные эффекты йодтиронинов удивительно синергичны и скоординированы [48], синергично они действуют и с КА [63].

Совместно эти гормоны в 3 раза увеличивают уровень УСР-1 в буром жире; вызванное холодом освобождение в нем норадреналина индуцирует (в 10-50 раз) короткоживущий изофермент дейодиназы  $D_2$  ( $T_{1/2} = 1$  ч), превращающей прогормон тироксин в более активный и истинный гормон трийодтиронин [64].

**Стероидные гормоны** – единственные, синтез которых невозможен без участия МХ, обеспечивающих транспорт холестерина к лимитирующему ферменту биосинтеза и функционирование этого фермента. Во всех стероидогенных клетках под влиянием белковых гормонов (трех тропных, ангиотензина II, инсулиноподобного фактора роста) экспрессируется стероидогенный острый регуляторный белок (StAR), который активируется протеинкиназой A и протеолизом, в ходе которого из пробелка 37 кДа образуется активный регулятор 30 кДа [65-67]. С помощью расположенного во внешней мембране МХ ( $M_o$ ) бензодиазепинового рецептора периферического типа (PBR) StAR импортируется в МХ [68-70] (эти этапы требуют 3-4 ч [71]). Затем StAR быстро (за минуты) переносит холестерин из  $M_o$  в  $M_i$ , где специфический лимитирующий фермент CYP11 (ранее цитохром P450<sub>scc</sub>) отщепляет боковую цепь холестерина и превращает его в прегненолон. Этот механизм функционирует и при синтезе нейростероидов в глие головного мозга [70]. Далее синтез специфических стероидных гормонов продолжается в ретикулуме [72].

Влияние **глюкокортикоидов** на функции МХ неоднозначно. Введение кортизола в течение 6 дней в печени снижает дыхание МХ и отношение P/O, разобщает окислительное фосфорилирование и уменьшает количество МХ; однако вследствие увеличения их размера не изменяется поверхность крист и общий объем МХ в клетке (цит. по [73]). 5-дневное введение дексаметазона снижает дыхание МХ в состоянии 3 (но не 4) и активность дыхательной цепи, проницаемость для  $H^+$  возрастает, но это (по мнению авторов) компенсируется увеличением контроля системы ОФ [74]. Острое и хроническое введение кортикостерона развивающимся крысам также уменьшает дыхание МХ мозга в состоянии 3 на разных субстратах и отношение ADP/O, снижает скорость ОФ и вызывает энергетический дефицит [75]. Глюкокортикоиды уменьшают активность ЦсО в МХ почек (цит. по [73]). В одной работе описано увеличение дексаметазоном дыхания МХ печени в состояниях 3 и разобщенном [76]. На целом организме, в том числе человека, увеличиваются энергозатраты [73, 74]. Эти неоднозначные данные трудно связать с тем, что глюкокортикоиды – гормоны стресса, при котором потребность в энергии (в большинстве случаев – в АТФ, а при охлаждении – в тепле) резко возрастает. В то же время опубликован ряд статей об увеличении глюкокортикоидами транскрипции в ядре и МХ генов, кодирующих субъединицы комплексов I, II, IV и АТФ-синтазы, доступности и стабильности транскриптов мРНК, а при высокой потребности в энергии – увеличении митохондриогенеза (см. обзор [73]). Добавление дексаметазона к скелетным миоцитам человека из 501 исследованного гена, связанного с МХ, наиболее сильно активировало ген фермента  $M_o$  моноаминоксидазы А [77]. Диссоциация более частого снижения дыхания МХ и активации матричных синтезов – вызов для дальнейших исследований. Введение глюкокортикоидов, даже за 9 мин [13], стимулирует глюконеогенез в результате увеличения потока через пируваткарбоксилазу, но не изменяет поток метаболитов через цикл Кребса [13, 78].

**Эстрогены** увеличивают ОФ и снижают АТФазную активность в нейронах головного мозга, способствуют нейропротекторному эффекту; авторы считают МХ терапевтической мишенью эстрогенов [79]. Центральная роль МХ в нейропротекторном эффекте мотивируется и в работе [80], связывая ее с защитой от пероксидации мембран эстрогенами и GSH. Вазопротекторная активность эстрогенов известна [81]. Она связана с модуляцией функций МХ сосудов головного мозга, увеличением в них уровня специфических белков, кодируемых как ядерным геномом (эстрогеновый рецептор  $\alpha$ , цитохром c, субъединица IV комплекса IV, Mn-супероксиддисмутаза), так и митохондриальным (субъединица I

комплекса IV), активацией лимитирующих энергопродукцию ферментов – цитратсинтазы и комплекса IV и снижением активных форм кислорода [82]. В гепатоцитах эти гормоны стимулируют образование транскриптов ДНК МХ [83]. Индуцируемая эстрогенами пролиферация клеток может объясняться увеличением ОФ и транскрипции генов МХ с последующей передачей сигнала в ядро с помощью активных форм  $O_2$  [84]. Однако описано и ингибирование АТФ-синтазы физиологическими концентрациями эстрогенов [85]. Эти интересные, но разноплановые работы пока не позволяют четче конкретизировать вывод о контроле эстрогенами функций МХ.

Имеются только отдельные сообщения о влиянии на функции МХ минералокортикоидов, андрогенов и ретиноата. Нередко различные стероидные гормоны вызывают быстрые (в пределах минут) эффекты, нечувствительные к ингибиторам транскрипции и трансляции [73].

Давно известны активация **инсулином** ПДГ в аэробном обмене углеводов и ацетил-СоА-карбоксилазы в синтезе жирных кислот. Влияние инсулина на цикл Кребса начало изучаться в 80-ые годы. В лаборатории S.P. Bessman на кусочках тканей, гепатоцитах и гомогенатах с помощью субстратов, меченных  $^{14}C$ , было установлено, что инсулин на 30% стимулирует окисление  $C_2$  и  $C_3$ -атомов пирувата и сукцината и обоих углеродов ацетата до  $CO_2$ . Увеличение окисления только алифатических, но не карбоксильных атомов углерода показывает, что: а) включаются только митохондриальные ферменты цикла Кребса, но не их аналоги, функционирующие в цитозоле; б) указанные субстраты должны пройти полный цикл более одного раза. Только эти же атомы  $C_{2,3}$  включаются в глутаматные остатки белка и в липиды (увеличение на 17 и 36%) [86]. Эти элегантные работы доказали, что инсулин действительно активизирует цикл Кребса. Вторым большим шагом был сделан в лаборатории P. Fernyhough. В сенсорных нейронах физиологические концентрации инсулина (1-10 нМ) и нейротрофных факторов (инсулиноподобный фактор роста, фактор роста нервов и нейротрофин-3, 10-50 нг/мл) не влияют в короткие сроки (20 мин), но при длительном воздействии (6-24 ч) в 1,5-2 раза увеличивают мембранный потенциал МХ, концентрацию АТФ (на 30-40%), восстановление NAD(P), активность гексокиназы и параллельно – рост нейритов [87]. Внутривенная инфузия инсулина (8 ч) увеличивает в МХ скелетной мышцы человека синтез АТФ, мРНК NADH-дегидрогеназы (субъединица IV) и ядерной ЦсО (субъединица IV), синтез белка МХ, активность ЦсО и цитратсинтазы [88]. Комментатор статьи подчеркивает роль инсулина как важного регулятора ОФ в мышцах [89]. Обнаружена также острая активация инсулином  $\Delta\psi$  в МХ  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы [90]. При сахарном диабете типа II синтез АТФ не увеличивается [89], более того, снижается активность комплекса генов, вовлеченных в ОФ [91]. Обычная при сахарном диабете II и ожирении высокожировая диета уменьшает массу и функции МХ, ингибирует гены ОФ и митохондриогенез [92]. Таким образом, впервые стало ясно, что инсулин – не только анаболический гормон, что он стимулирует и главный катаболический цикл, и ОФ и в результате “сам себя обеспечивает” энергией, необходимой для синтезов липидов и белков. В свою очередь МХ  $\beta$ -клеток поджелудочной железы интегрируют и генерируют метаболический сигнал, контролирующий секрецию инсулина [93].

**Лептин** прямо стимулирует термогенез в мышцах [94], а его концентрация в плазме крови при ограничении пищи или введении ГК коррелирует с дыханием МХ печени [75]. В клетках эндотелия лептин активирует карнитинпальмитоилтрансферазу-1 и окисление жирных кислот и ингибирует ацетил-СоА-карбоксилазу [95]. Однако в мышце при врожденном отсутствии лептина не изменяются активности ферментов  $\beta$ -окисления, цитратсинтазы, ЦсО и транскрипционные факторы митохондриогенеза [96], нет сдвигов мРНК UCP-3 [54]; в печени утечка  $H^+$  возрастает, а добавочное введение лептина ее нормализует [97]. При таком же геноме мРНК UCP-1 и 3 снижаются в бурой жировой ткани и



на этом фоне лептин увеличивает эти мРНК [54, 98]. При сверхэкспрессии лептина белая жировая ткань приближается к бурой по увеличению количества МХ и содержанию ЦсО и UCPs [99]. Очевидна необходимость дальнейших исследований, так как картина получается довольно сложной и неоднозначной.

**Туморнекротизирующий фактор- $\alpha$**  при внутривенном введении значительно стимулирует экспрессию UCP-3 и особенно UCP-2 в скелетных мышцах, что согласуется с увеличением термогенеза в бурой жировой ткани [100].

Таким образом, к числу главных регуляторов функций МХ относятся йодтиронины и инсулин. Они обладают множественными и разнообразными эффектами. Действие других гормонов на МХ выявлено, но требует дальнейших интенсивных исследований. Принципиально важно, что освобождение энергии характерно не только для катаболических гормонов, но и для инсулина. Катаболические гормоны её тратят в основном для решения внешних проблем (работа, стресс), анаболические – на синтеза и “домашнее хозяйство” в целом. Поэтому и тем, и другим необходимо активировать энергетику.

## 2. РЕАЛИЗАЦИЯ ЭФФЕКТОВ ГОРМОНОВ СИГНАЛ-ТРАНСДУКТОРНЫМИ СИСТЕМАМИ.

МХ не способны полностью синтезировать ни один из гормонов, эти регуляторы всегда образуются (а образование стероидных гормонов завершается) экстрамитохондриально. Возможно, это рудимент прошлого МХ как свободных прокариот, не нуждавшихся в гормонах. Для регуляции функций МХ через протеолипидные мембраны как клетки, так и МХ должен проникать либо сам гормон, либо его сигнал. Следовательно, возможны три варианта: 1) в МХ есть резидентный рецептор, который ждет проникновения гормона; 2) рецептор находится в ядре или проникает в него; 3) рецептор – на плазматической мембране клетки. Первые два варианта лучше подходят для липофильных гормонов, но и они для проникновения в клетку и в ядро (вероятно, и в МХ) используют специфические белковые транспортеры [101]. Но многие гормоны гидрофильны или даже заряжены (особенно гормоны-амины типа КА), поэтому нуждаются в специальных механизмах. Поскольку главными “работниками” клетки являются белки, они берут на себя и эту задачу. Очевидна необходимость специальных сигнал-трансдукторных систем, первым звеном которых являются рецепторы плазматической мембраны.

### 2.1. Функции и значение рецепторов.

Молекулярные рецепторы – это специфические белки, передающие любые внешние сигналы внутрь клетки. Все эффекты гормонов реализуются через рецепторы. Различают 5 типов и 8 подтипов рецепторов; через 4 типа и 5 подтипов действуют гормоны, описанные в разделе 1. Рецепторы, сопряженные с GTP-активируемыми белками (GPCR), осуществляют эффекты первой группы гормонов (раздел 1.1). У глюкагона только один тип рецептора, вазопрессин на печень действует через  $V_1$ -рецептор, ангиотензин II – через рецептор  $AT_1$ . КА стимулируют клетки через  $\beta_1$ ,  $\beta_3$  и  $\alpha_1$ -адренорецепторы [3, 39, 40, 101, 102]. Комплексы гормон-рецептор передают свои сигналы на  $G_s$  (стимулирующий G-белок) – аденилатциклазу (КА через  $\beta$ -рецепторы, глюкагон) или  $G_q$ -белок – фосфолипазу C (КА через  $\alpha_1$ -рецептор, ангиотензин II, вазопрессин). Необходимо учесть, что общее количество  $G_s$ -зависимых гормонов равно 30 (45 GPCR),  $G_q$ -зависимых – 38 (59 GPCR) (см. [101, 102]), но влияние большинства из них на МХ не изучено. В наших исследованиях установлено, что активация КА как ферментов МХ (ИЦДГ, СДГ, ТГ), так и окисления субстратов и дыхания МХ реализуется через  $\beta_1$ -адренорецепторы [19, 20, 23, 24]. На целом организме мы обнаружили, что КА обладают не только активирующим, но и более слабым ингибиторным эффектом – снижают потребление  $O_2$  через  $\alpha_2$ -рецепторы [103], которые передают ингибиторный сигнал на  $G_i$ -белок – аденилатциклазу. Другая группа гормонов действует через киназные рецепторы: мембранные рецепторные

тирозинкиназы (инсулин, эпидермальный фактор роста (ЭФР)), нерецепторную тирозинкиназу (лептин) и нерецепторные протеинкиназы (туморнекротизирующий фактор- $\alpha$ ) [101, 104]. Во всех этих случаях в клетку проникает не гормон, а его сигнал. В феврале 2006 г. в МХ клеток СНО обнаружены рецепторы соматотропного гормона, опосредующие активацию дыхания МХ. Гормон проникает в МХ по кавеоларному пути [106]. В МХ есть и рецепторы нейротрофинов (см. раздел 2.2.1). Этапы передачи гормональных сигналов будут разобраны далее.

Липофильные гормоны действуют через внутриклеточные рецепторы, которые связывают гормоны либо в цитозоле (стероиды) с последующим проникновением комплекса в ядро, либо непосредственно в ядре (йодтиронины). Образующийся гормон-рецепторный комплекс сам является фактором транскрипции и непосредственно стимулирует экспрессию митохондриального (первый вариант) или ядерного генома (второй вариант). Ядерные рецепторы эстрогенов ( $ER\alpha$  и  $\beta$ ) и йодтиронинов ( $TR\alpha$  и  $\beta$ ) реализуют их классические геномные эффекты. Возможная локализация их рецепторов в других частях клетки не была известна. Однако в последние годы было твердо установлено наличие у липофильных гормонов быстрых (за 2-30 мин) эффектов, которые нельзя объяснить действием на ядро. Инертный геномный механизм, включающий экспрессию генов с последующим импортом большинства образовавшихся белков в МХ, не может уложиться в столь короткое время. Кроме того, ингибиторы транскрипции и трансляции не предупреждают эти эффекты [46, 102, 104, 106]. В 1986-2001 гг. в лаборатории С. Wrutniak-Cabello были обнаружены усеченные изоформы TR в  $M_i$  (p28) и матриксе МХ (p43), кодируемые тем же геном *c-erb A $\alpha$* , реализующие стимуляцию трийодтиронином митохондриального генома; аргументировано представление о прямом пути регуляции в МХ (в ядре эти рецепторы отсутствуют) и показана эффективная координация транскрипции генома МХ (быстрые ответы) и ядерных генов, кодирующих белки МХ (митохондриогенез) [46]. Наличие укороченных изоформ  $TR\alpha$  и  $\beta$  подтверждено в МХ *Xenopus* и крысы и показано, что они за 10 мин через  $Ins(1,4,5)P_3$  вызывают волну  $Ca^{2+}$  в клетке и увеличивают потребление  $O_2$  [107]. Быстрые негеномные эффекты наиболее характерны для экзогенного дийодтиронина [45, 48].

В клетках гепатомы и остеосаркомы человека в ядре (в основном в ядрышке) при помощи комплекса методов обнаружены глюкокортикоидные рецепторы GR $\beta$  и рецепторы эстрогенов  $ER\alpha$ , а в МХ – GR $\alpha$  и  $ER\beta$  [108, 109]. В клетках рака простаты андрогеновые рецепторы AR локализованы и в ядрах, и в МХ, а в сперме человека в МХ –  $ER\beta$  и AR; предполагается роль этих рецепторов для физиологии клеток спермы [110]. В МХ печени и мозга обнаружены рецепторы глюкокортикоидов, которые исчезают после адреналэктомии, но индуцируются дексаметазоном [74]. Остается неясным, почему последнее не приводит к закономерной стимуляции потребления  $O_2$  (см. раздел 1.2). В 2003 г. в плазматической мембране и МХ был обнаружен усеченный вариант рецептора эстрогенов ER46 (у ядерного рецептора  $M=66$  кДа) [111]. В лаборатории Р. Thomas в 2003 г. открыт GPCR прогестерона [113] и в 2005 г. идентифицирован GPCR эстрогенов (ранее рецептор-орфан GPR30) [114]. Через последний эстрогены активируют аденилатциклазу и увеличивают освобождение связанного с гепарином ЭФР, что объясняет наличие у эстрогенов ЭФР-подобных эффектов [115]. Доказательство связывания липофильных гормонов не только с ядерными, но и с усеченными рецепторами МХ и с GPCR – важный прорыв. Две последние формы, особенно GPCR, обеспечивают реализацию краткосрочных (минуты) эффектов этих гормонов, не блокируемых ингибиторами транскрипции и трансляции. Это – важное преимущество GPCR, особенно необходимое мобильным и энергичным животным.

## 2.2. Сигнал-трансдукторные системы митохондрий.

Любые сигнал-трансдукторные системы (СТС) – это последовательность белков и иногда малых молекул, которые воспринимают, преобразуют, резко

усиливают и передают сигналы во все части клетки [101, 102]. Основные компоненты СТС – рецепторы, G-белки, эффекторные ферменты, вторые посредники, ионные каналы, протеинкиназы (ПК), тирозинкиназы (ТК), якорные (anchor) белки. Передача сигнала на матричные синтезы осуществляется факторами транскрипции и трансляции.

### 2.2.1. cAMP, протеинкиназы, тирозинкиназы.

Система cAMP – протеинкиназа А (ПКА) передает гормональный сигнал по цепи GPCR →  $G_s$  или  $G_i$ -белок → аденилатциклаза плазматической мембраны → cAMP → ПКА → белок. В МХ мембранная аденилатциклаза отсутствует, наличие в них cAMP обычно объясняли его проникновением в МХ из цитозоля. Недавно обнаружен [115] усеченный (50 кДа)  $\text{HCO}_3^-$ -активируемый “растворимый” фермент, но его функциональное значение неясно. Ингибирование системы осуществляют фосфодиэстеразы, инактивирующие cAMP, и протеинфосфатазы, гидролизующие фосфобелки. В МХ есть cAMP – 0,30 пмоль/мг белка [116], что соответствует 0,3 мкМ, то есть примерно в 3 раза ниже, чем в цитозоле. Мы обнаружили, что при инкубации МХ печени с  $[8\text{-}^3\text{H}]\text{cAMP}$  или  $[\text{U-}^{14}\text{C-аденин}]\text{cAMP}$  в течении 10 мин при 30°C они проникают во все субкомпарменты МХ в тесной корреляции между ними [117]. Удельная активность фракций матрикса и  $M_0$  с межмембранным пространством не отличается и в 2,7 раза выше, чем в  $M_i$ ; 2/3 метки обнаружено в митопластах. Значительная часть меченого нуклеотида – это интактный cAMP [118].  $[2,8\text{-}^3\text{H}]\text{cAMP}$  специфически и обратимо связывается с МХ с 50% насыщением при 0,3-0,6 мкМ [119]. Следовательно, cAMP проникает в МХ и может регулировать их функции.

КА [3, 11, 12, 24] и глюкагон [13] не действуют на изолированные МХ, но глюкагон и агонисты  $\beta_1$ -адренорецепторов (но не  $\alpha_1$ -агонисты, вазопрессин и ангиотензин II) через свои рецепторы и  $G_s$ -белки увеличивают концентрацию cAMP в цитозоле. Естественно ожидать, что цитозольный cAMP проникает в МХ подобно экстрамитохондриальному и опосредует эффекты этих гормонов. Действительно, А.Е. Медведев показал, что введение адреналина в 2,5 раза увеличивает концентрацию cAMP в МХ печени [120]. Инкубация физиологических концентраций cAMP (оптимум – 1 мкМ) с гомогенатами, МХ и митопластами разных органов активирует по  $V_{\max}$  механизму NAD- ИЦДГ [10, 19, 24, 120], СДГ [20, 23], трансгидрогеназу [19, 24] (см. рис. 1). Данные по митопластам согласуются с тем, что с ними связывается до 65% cAMP, проникшего в МХ [118]. Добавление cAMP к матриксу или лизату МХ не активирует ИЦДГ; активность СДГ и трансгидрогеназы возрастает и при инкубации cAMP с  $M_i$  или субмитохондриальными частицами, но не с тритоновыми лизатами МХ и не после обработки МХ трипсином (при ограничении его действия внешней стороной  $M_i$ ) [23, 24, 120]. Это означает, что необходима целостность  $M_i$ . Она участвует и в регуляции глюкагоном активности глутаминазы [121]. Активность NADP-ИЦДГ и малатдегидрогеназы не изменялась. При инкубации cAMP с гепатоцитами активировалась СДГ [25]. cAMP стимулирует образование цитрата и малата из пирувата [8]. Введение cAMP и/или дибутирил-cAMP животному стимулирует потребление  $\text{O}_2$  в МХ [122] и организмом и снижает напряжение  $\text{O}_2$  в печени и селезенке, что свидетельствует о его усиленном потреблении [23]. Воздействие этих нуклеотидов на перфузируемую печень [23] и инкубация с клетками [13, 123], гомогенатами и МХ [11, 12, 23] увеличивает потребление  $\text{O}_2$ ; cAMP активирует АТФазу МХ [13]. cAMP и/или дибутирил-cAMP стимулируют аккумуляцию в МХ  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  и  $\text{P}_i$  [13, 18], карбоксилирование пирувата и глюконеогенез [13, 123], кетогенез [37], синтез цитруллина и уреогенез [122]. Накопление cAMP в гепатоцитах после инкубации с глюкагоном [13] и в печени после введения адреналина [120] предшествует сдвигам в МХ. Более полные ссылки приведены в обзоре [3].

Таким образом, cAMP-зависимые гормоны прямо на изолированные МХ не действуют, а концентрацию cAMP увеличивают не только в цитозоле, но и в МХ.

Эти эффекты специфичны для сАМР [3, 8, 19, 23]. Внемитохондриальный сАМР проникает во все компартменты МХ. При инкубации с гомогенатами и МХ сАМР воспроизводит все основные эффекты КА и глюкагона: активацию ключевых ферментов цикла Кребса, дыхания МХ, активности АТРаза МХ, стимуляцию энергозависимых процессов (см. рис. 1-3). Совокупность разных и независимых фактов привела нас к заключению, что регуляция этими гормонами функций МХ опосредована сАМР [3, 23]. Лептин активирует ПКА, а его метаболические эффекты (см. раздел 1.2) предупреждаются антагонистами сАМР и ингибиторами ПКА [96].

ПКА в МХ была обнаружена в 1968 г. [124], подтверждена в 1976 г. [125]. 1979-83 гг. показано распределение фермента внутри МХ (удельная активность снижается в ряду межмембранное пространство >  $M_o$  > митопласты с минимумом в  $M_i$ ) и фосфорилирование белков этих субфракций [3, 126]. Однако индивидуальные субстраты долго не выявлялись. Гомогенная НАД-ИЦДГ, а также частично очищенные СДГ и АТРаза не фосфорилировались ни ПКА, ни её каталитической субъединицей [3, 127]. Очевидно, что активация этих ферментов сАМР опосредована каким-то другим белком МХ. Были получены факты в пользу гипотезы о значении структурной целостности  $M_i$ , а также возможного действия сАМР через рецепторный белок  $M_i$  [3, 120], как это описано у дрожжей [128]. Возможно, это не истинный рецептор, а якорный белок. Правда, последние пока описаны только для  $M_o$ .

Дальнейшее развитие проблемы в 1993-2002 гг. осуществила лаборатория S. Пара [129, 130]. В  $M_i$  и матриксе МХ из сердца быка были обнаружены как каталитическая, так и регуляторная субъединицы ПКА II, в  $M_i$  выявлено 4-5 её белковых субстратов, в том числе белок 18 кДа (кодируемый ядерный ген NDUFS4), обладающий каноническим консенсусным сайтом фосфорилирования и лидерной последовательностью. Он был идентифицирован как субъединица NADH:Q-оксидоредуктазы (комплекса I) дыхательной цепи. Её фосфорилирование по остатку серина значительно увеличивает общую дыхательную активность комплекса I с NAD-зависимыми субстратами, а мутация гена приводит к ранней смертности. Обнаружено, что  $Ca^{2+}$ -ингибируемая протеинфосфатаза PP2C $\gamma$  в  $M_i$  дефосфорилирует эту субъединицу. Все основные результаты дублированы на культурах клеток [129, 130]. Фосфорилирование субъединицы 18 кДа комплекса I на том же объекте было подтверждено в двух работах. В первой – с добавлением, что фосфорилирование снижает образование супероксида [131]. Во второй статье эта субъединица идентифицирована как ESSS с неизвестной функцией; фосфорилируется также субъединица MWFE 10 кДа, необходимая для сборки в комплекс I семи субъединиц, кодируемых геном МХ [132]. Выраженная активация сАМР дыхательной цепи может способствовать увеличенному окислению субстратов цикла Кребса, потреблению  $O_2$  и другим описанным ранее феноменам. Понятно и значение структурной целостности  $M_i$ , – без нее функционирование дыхательной цепи невозможно.

ПКА фосфорилирует ивольтаж-зависимый анионный канал (VDAC)  $M_o$ , очищенный из МХ печени крысы [133]. После инкубации гепатоцитов с  $^{32}P$  и глюкагоном фосфорилировался 20 кДа белок  $M_i$ , близкий к цитокератину [134]. В МХ печени крысы происходило сАМР-зависимое фосфорилирование прочно связанного с  $M_i$  полипептида 3,5 кДа, ингибируемое карбоксиатрактилозидом и разобчителями ОФ [135]. Суммарно в приведённых работах описано сАМР-зависимое фосфорилирование 7-8 белково-пептидных субстратов  $M_i$  МХ, но функциональное значение пока установлено только для белка 18 кДа и для двух белков  $M_o$ : необходимого для транспорта холестерина StAR (активация) и проапоптозного белка BAD (ингибирование).

Функции МХ не ограничиваются окислением субстратов, выработкой энергии и разобранными ранее примерами энергозависимых синтезов. Другой важный блок – регуляция системой сАМР-ПКА лимитирующих реакций в сложных процессах. К таковым, кроме синтеза стероидных гормонов (см. раздел 1.2), относятся стимуляция транскрипции ферментов МХ – карнитинпальмитилтрансферазы I [94, 136],





Приведенные многочисленные факты свидетельствуют в пользу недавних обобщений С. Horbinski и Ch.T. Chu (“ПКА вовлечена в регуляцию наиболее важных функций МХ, способствуя дыханию, препятствуя смерти клеток и регулируя экспрессию и биогенез белков МХ”) [147] и А. Feliciello et al. (“ПКА играет критическую роль в физиологии МХ млекопитающих”) [148].

Регуляция комплекса IV изучается уже 8 лет, но результаты пока неоднозначны. Вначале было описано АТР-зависимое фосфорилирование эндогенными киназами субъединицы II цитохром с-оксидазы (ЦсО) [149]. Субъединица II ЦсО фосфорилируется нерецепторной тирозинкиназой (ТК) с-Src в остеобластах с положительной корреляцией активностей ЦсО и с-Src [150]. В лаборатории В. Kadenbach в опытах *in vitro* было показано, что инкубация МХ с сАМР увеличивает аллостерическое АТР-ингибирование ЦсО. Получены данные о фосфорилировании ПКА субъединиц I, Vб, II и/или III в очищенной ЦсО из сердца быка. В трёх субъединицах (кроме II) есть консенсусная последовательность для сАМР-зависимого фосфорилирования, при этом для субъединицы I она есть у 5 видов, обладающих гормонами (от мухи до человека), и отсутствует у примулы, дрожжей и бактерий. сАМР-зависимые гормоны воспроизводят эффект сАМР, а  $\text{Ca}^{2+}$ -мобилизующие гормоны вызывают дефосфорилирование [151, 152]. В статье [153] сообщалось, что ингибирование изолированной ЦсО реализуется не через ПКА, а сАМР-зависимым фосфорилированием тирозина-304 в субъединице I. Глюкагон и прямая активация аденилатциклазы форсколином ингибировали ЦсО в клетках печени, очевидно, через неидентифицированную эндогенную ТК МХ. Авторы не исключают участия ПКА, но считают, что она скорее действует не прямо на ЦсО, а передает активирующий сигнал через  $\text{M}_0$  в межмембранное пространство на ТК [153]. Естественно, нужны дополнительные исследования. Общее в основном результате двух последних коллективов – сАМР-ингибирование комплекса IV. Но возникает серьезный вопрос: если один и тот же второй посредник сАМР активирует комплекс I, но ингибирует комплекс IV, как работает дыхательная цепь? Однако протеинкиназное активирование комплекса I подтверждено в двух независимых лабораториях, а ингибирование комплекса IV лишь частично.

**Тирозинкиназы МХ.** До недавнего времени основной функцией ТК считали первичную передачу сигнала факторов роста, цитокинов и некоторых циркулирующих гормонов от плазматической мембраны в клетку (чаще через каскад ПК) [101, 104]. В 1986 г. было обнаружено, что ТК может быть ассоциирована с  $\text{Mo}$  МХ [154], а в 2002-2003 гг. в лаборатории М. Salvi установлено наличие внутри МХ ТК и тирозинфосфатаз [155]. На данный момент в МХ исследованы 3 типа ТК (Src, Abl и рецептор ЭФР (EGFR)), 2 тирозинфосфатазы (Shp-2 и D1) и 2 фосфатазы, дефосфорилирующие остатки (фосфо)серина/треонина и тирозина. В МХ выявлено 4 субстрата этих ферментов: субъединицы II и I ЦсО, фосфолипидгидропероксидглутатионпероксидаза – важный структурный белок капсулы МХ в сперме, участвующий в ее капаситации, и шаперон 75 кДа. С помощью протеомного подхода выявлены еще 7 белков МХ, содержащих остатки фосфотирозина: ПДГ в, дигидролипоамиддегидрогеназа, аконитаза, убихинол-цитохром с-редуктаза 1,  $\beta$ -цепь АТР-синтазы, вольтаж-зависимый анионный канал 2 и белок, ассоциированный с рецептором туморнекротизирующего фактора (TRAP) [155]. Все они выполняют очень важные задачи, но пока исследована роль фосфорилирования тирозина только двух белков: субъединицы I ЦсО (ингибирование) [153] и субъединицы II (активация) [152]. Такой дуализм мог бы приблизить понимание регуляции этого фермента (см. выше). Фактор роста из тромбоцитов (PDGF) через свой рецептор – ТК вызывает фосфорилирование  $\delta$ -субъединицы АТР-синтазы в кортикальных нейронах и клетках почек, модулируемое лизофосфатидной кислотой. Потенциальные сайты фосфорилирования тирозина выявлены в  $\alpha$ - $\gamma$ -субъединицах АТР-синтазы [156] (см. рис. 4). В 2006 г. в МХ обнаружена рецепторная тирозинкиназа TrkB,

опосредующая эффекты нейротрофинов [157]. Очевидно, верно обобщение M. Salvi: “Митохондриальное фосфорилирование тирозина представляет область для открытия новых механизмов биоэнергетической регуляции” [155].

Субъединица 2 NADH-дегидрогеназы (ND2), кодируемая и транслируемая в МХ, локализована не только в комплексе I МХ, но и в глутаматном NMDA-рецепторном комплексе, где она функционирует как адапторный белок, заякоряющий ТК Src. В результате Src фосфорилирует и активирует этот рецептор [158]. Не исключено, что ND2 фиксирует Src и способствует фосфорилированию остатков тирозина и в МХ белках.

**Якорные белки А-киназы (АКАР)** и другие выполняют важные функции. АКАР образуется в ядре в результате проникновения в него каталитической субъединицы ПКА и фосфорилирования ею CREB, затем АКАР фиксируется на цитозольной стороне  $M_o$  [148]. Вначале считали, что АКАР только заякоривают (anchoring) ПКА, преимущественно ПКА II. Затем оказалось, что функции АКАР шире: он фокусирует/канализирует передачу сигнала cAMP в нужный микрокомпаратмент клетки, что увеличивает специфичность и усиливает сигнал. Основные АКАР МХ – это АКАР121 и его сплайсинг-вариант АКАР84, присоединяющие ПКА к  $M_o$  и модулирующие фосфорилирование белков МХ [148, 155, 159]. Теперь ясно, что собираемый *in vivo* комплекс (трансдуцесома) высоко “оркестрирован” и мультифункционален: он включает также фосфодиестеразы, ПКС, протеинфосфатазы, ТК c-Src и тирозинфосфатазу D1, мРНК, кодирующие субъединицу Fo-f АТР-синтазы и Mn-супероксиддисмутазу [148, 155, 159]. Тирозинфосфатаза D1 активирует Src и увеличивает величину и продолжительность сигнализации ЭФР, усиливает фосфорилирование его рецептора и активацию МАПК 1/2, регулируемой экстраклеточным сигналом (ЭРК 1/2). АКАР121 связывает и перераспределяет протеинфосфатазу D1 из цитоплазмы в МХ и угнетает сигнал ЭФР [159]. Возможно, это позволит понять наличие рецептора ЭФР в  $M_i$ , так как передача сигнала гидрофильного белкового гормона не требует его “личного присутствия” внутри клетки и тем более внутри МХ. В конце октября 2005 г. в лаборатории A. Felicielo были обнаружены новые и важные функции АКАР121: он увеличивает Src-зависимое фосфорилирование субстратов в МХ и усиливает активность ЦсО; АКАР увеличивает  $\Delta\psi$  и ОФ Src- и РКА-зависимым механизмом [160]. Глушение (silencing) АКАР121 малыми интерферирующими РНК сильно нарушает синтез и аккумуляцию АТР в МХ. АКАР – важный регулятор окислительного метаболизма в МХ [160].

С  $M_o$  ассоциированы и другие якорные белки МХ – малый G-белок Rab32 и PAR7. Последний с периферическим бензодиазепиновым рецептором и вольтаж-зависимым анионным каналом образует мультимерный комплекс, необходимый вместе со StAR для синтеза стероидных гормонов [148] (см. 1.2). Адапторный белок Doc-4 (downstream of kinase) в МХ эндотелия – якорная молекула для ТК c-Src и, в свою очередь, стимулятор продукции активных форм  $O_2$ , медируемой туморнекротизирующим фактором- $\alpha$ , и активации NF- $\kappa$ B [161]. В целом эти факты показывают, что МХ, получая сигналы от других частей клетки и посылая свои сигналы к ним, выполняют интегративную функцию. Данных о якорных и других ассоциированных белках на  $M_i$  пока нет.

**Другие протеинкиназы.** В МХ обнаружены и функционируют все основные ПК клетки: фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3-K), АКТ (ПКВ), ПКС, Raf, киназа ЭРК (МЕК), ЭРК, митоген-активируемые ПК (МАПК), p38 MAPK, Jun N-терминальная киназа (JNK). Этому способствует наличие специфических якорных белков, уже известных для ПКА, ПКС, JNK [147] и стресс-активируемой ПК-3 (САПК3) [162]. Об участии этих ПК в регуляции функций МХ данных пока мало. ЭРК активирует АТР-синтазу и поддерживает  $\Delta\psi$  на  $M_i$  (цит. по [147]). Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) вызывает быструю транслокацию фосфо-АКТ в МХ, где он фосфорилирует  $\beta$ -субъединицу АТР-синтазы и киназу гликогенсинтазы 3 $\beta$  [163], а последняя ингибирует ПДГ [164]. Эстрадиол

защищает от  $H_2O_2$ -вызываемого истощения внутриклеточного АТР, ослабляет деполяризацию  $\Delta\psi$  в клетках хрусталика и стимулирует МАПК, стабилизирующую  $\Delta\psi$ . Выявлена положительная корреляция между стимуляцией эстрадиолом фосфорилирования ЭРК1/2 и стабилизацией МХ [165].

### 2.2.2. Фосфатидилинозитольная система.

Система передает гормональный сигнал по цепи GPCR  $\rightarrow$   $G_q$ -белок  $\rightarrow$  фосфолипаза C- $\beta$   $\rightarrow$  инозитол-1,4,5-трисфосфат ( $Ins(1,4,5)P_3$ ) + диацилглицерол (ДАГ). Первый передает сигнал через  $Ca^{2+}$ , второй – через ПКС.

**Ионы кальция.**  $Ins(1,4,5)P_3$  ( $InsP_3$ ) мобилизует как внутриклеточный  $Ca^{2+}$  ретикулума, так и внеклеточный (через медленные  $Ca^{2+}$ -каналы), вызывая аккумуляцию  $Ca^{2+}$  в цитозоле и затем в МХ. Захват ими  $Ca^{2+}$  реализуется унипортером ( $InsP_3$  увеличивает его проницаемость, причем на больший срок, чем длится сигнал  $Ca^{2+}$  [166]), “быстрым способом” (RaM) [167] и рианидиновым рецептором  $M_i$  (mRyR1) [1, 168], а выход – ионным обменом на  $Na^+$  (в возбудимых клетках) или  $H^+$  (в невозбудимых). В состоянии покоя концентрация  $Ca^{2+}$  в МХ – 100-240 нМ [14-17, 167, 169, 170]. Постоянное циклирование  $Ca^{2+}$  в МХ важно для обеспечения тонкой и надежной регуляции их функций [16, 17]. Многие, но не все эффекты  $Ca^{2+}$  реализуются кальмодулином.

$Ca^{2+}$ -мобилизующие гормоны КА (через  $\alpha_1$ -рецепторы), ангиотензин II и вазопрессин, а также глюкагон через GPCR вызывают накопление  $Ca^{2+}$  в гиалоплазме (так же действует глутамат, холецистокинин и многие другие гормоны, но их влияние на МХ недостаточно изучено). Адреналин и  $\alpha_1$ -агонист метоксамин (но не  $\beta$ -агонист изопреналин) при введении в организм и при перфузии сердца ускоряют унипорт  $Ca^{2+}$  в МХ, но не влияют на оба процесса выхода  $Ca^{2+}$  [14, 15]. В перфузируемой печени крыс-самок адреналин, изопреналин и глюкагон (но не  $\alpha_1$ -агонист фенилэфрин) увеличивают  $Na^+$ -зависимый выход  $Ca^{2+}$ , но не изменяют остальные виды транспорта [14]. Указанные агонисты, норадреналин, вазопрессин, глюкагон увеличивают концентрацию  $Ca^{2+}$  в МХ этих органов, белого и бурого жира [14-17, 171, 172];  $Ca^{2+}$  в матриксе МХ в систоле увеличивается, в диастоле снижается [16, 17].

В опытах на МХ, их лизатах, частично очищенных ПДГ, NAD-ИЦДГ, КГДГ [13, 16, 17, 173] и гомогенной ИЦДГ [127, 174]  $Ca^{2+}$  прямо (без кальмодулина) активирует эти ферменты (см. рис. 1) по тем же кинетическим механизмам, как и гормоны. Стимуляция ПДГ – результат активации фосфатазы комплекса, стимуляция ИЦДГ и КГДГ – аллостерический эффект. На ферментах МХ дрожжей, растений и насекомых эта регуляция отсутствует [16, 17, 170].  $Ca^{2+}$  снижает концентрацию  $\alpha$ -кетоглутарата [175], активирует  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназу  $M_i$  МХ [22, 28, 176], трансгидрогеназу [177], окисление глицина [16, 17], но не СДГ [178]. При дыхании МХ на пирувате, цитрате, изоцитрате, кетоглутарате и глутамате (но не малате, аскорбате,  $\beta$ -окси- и  $\beta$ -кетобутирате) добавление  $Ca^{2+}$  вызывает накопление NADH [16, 17, 179-181] и стимуляцию потребления  $O_2$  [14-16, 178, 181, 182].  $Ca^{2+}$  повышает восстановление цитохромов  $b$ ,  $c_I$  и  $c$ , электронтранспортирующего флавопротеина [16, 17] и объём матрикса МХ [17, 18, 181]. В интактных гепатоцитах вазопрессин вызывает в МХ аккумуляцию  $Ca^{2+}$ , активацию ПДГ, увеличение NADH,  $\Delta\psi$  и  $\Delta pH$  [179].

В последние 10 лет показано, что  $Ca^{2+}$  при использовании NAD-зависимых субстратов (но не сукцината) повышает  $\Delta\mu H$  [178, 183],  $\Delta\psi$  и  $\Delta pH$  [179] и на стимулированных гормонами клетках и изолированных МХ увеличивает ОФ [181, 183-188] и активирует адениннуклеотидтранслоказу [167]. Высокие концентрации  $Ca^{2+}$  дают противоположные эффекты [187, 189], особенно в головном мозге [189]. Описанные эффекты развиваются быстро – за 0,2 сек [181] и реализуются при значениях  $K_M$   $Ca^{2+}$  0,2-1,5 мкМ [16, 169, 181, 182], которые способствуют его захвату в МХ [167]; для активации ИЦДГ  $K_M$  = 10-41 мкМ, что обеспечивает унипортер [167]. Указанный диапазон концентраций  $Ca^{2+}$  физиологичен. Рианодин, ингибитор входа  $Ca^{2+}$  в МХ через RyR1 в  $M_i$ , ингибирует



$\text{Ca}^{2+}$ -стимулируемое ОФ в сердце [168]. В МХ печени обнаружено  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимое фосфорилирование пептида 3,5 кДа [187], а в МХ головного мозга – четырёх пептидов (3,5-39 кДа) [190], но их функциональное значение остается ещё неясным.

$\text{Ca}^{2+}$  участвует и в других процессах в МХ: глюконеогенезе [191], синтезе цитруллина [192], образовании стероидных гормонов [193, 194], подвижности МХ [195].  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающий мотив обнаружен в новом семействе аспартат-глутаматных белковых носителей в МХ [196].  $\text{Ca}^{2+}$ -сигнал стимулирует ядерные гены, кодирующие белки МХ. Так,  $\text{Ca}^{2+}$ -ионофор A23187 увеличивает экспрессию мРНК цитохрома c; в этой работе эффект был независим от кальмодулиновых ПК (КМПК) II и IV и PKA [197]. Комплекс  $\text{Ca}^{2+}$  с его рецептором кальмодулином ( $\text{Ca}^{2+}$ /КМ) сопрягает возбуждение не только с сокращением мышц, но и с транскрипцией. Это чаще реализуется двумя независимыми путями: через КМПК II и IV → фактор транскрипции CREB (белок, связанный с cAMP/ $\text{Ca}^{2+}$ -реактивным элементом ДНК) и через протеинфосфатазу кальцийнейрин → NFAT (ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов) (ссылки в обзорах [101, 102]). Обе эти СТС стимулируют экспрессию окислительных ферментов МХ и их биогенез [198]. Промежуточным этапом может быть КМПК-индуцированная экспрессия коактиватора-1, активируемого пероксисомным пролифератором рецептора-γ (PGC-1) [199]. В МХ и митопластах при малых концентрациях  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимая от него протеинфосфатаза дефосфорилирует CREB [200], а высокие концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  активируют КМПК II и PKA и фосфорилирование CREB [200, 201]. Очевидно, CREB – важный регулятор экспрессии генов как ядра, так и МХ.

Все это привело P.S. Brookes к заключению, что “ $\text{Ca}^{2+}$  – глобальный позитивный эффектор функций МХ” [1]. Действительно, он параллельно активирует ПДГ, цикл Кребса, дыхательную цепь, ОФ (см. рис. 4), энергозависимые синтезы, экспрессию митохондриального генома. По результатам компьютерного моделирования в сердце и скелетной мышце функционирует механизм параллельной и прямой активации дегидрогеназ цикла Кребса, комплексов I, III и IV дыхательной цепи, АТФ-синтазы и использования АТФ [202]. Для увеличения продукции АТФ необходимы цикл Кребса и АТФ-синтаза [203]. Полагают, что ведущую роль играет  $\text{Ca}^{2+}$ , но уже получены важные данные [160] о фосфорилировании АТФ-синтазы и ее регуляции cAMP и различными киназами (см. выше).

Важные, очень различные и иногда даже противоположные функции выполняют 12 изоформ протеинкиназы C (ПКС). Их разделяют на активируемые ДАГ в присутствии фосфатидилсерина и  $\text{Ca}^{2+}$  конвекционные (или классические) изоферменты ( $\alpha$ ,  $\beta$ I,  $\beta$ II,  $\gamma$ ), активируемые ДАГ и фосфатидилсерином новые ( $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$ ,  $\theta$ ,  $\mu$ ) и активируемые фосфатидилинозитол-зависимой киназой (PDK) атипичные ( $\zeta$ ,  $\lambda$ ,  $\iota$ ) изоферменты (см. обзоры [101, 102, 104]). Описанный выше активирующий эффект  $\text{Ca}^{2+}$ -ионофора A23187 на экспрессию цитохрома c не изменялся ПКС  $\delta$ , но потенцировался  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимыми ПКС  $\alpha$  и  $\beta$  II [197]. Концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  в МХ снижается ПКС  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\delta$ , но увеличивается изоформой  $\zeta$ ;  $\Delta\psi$  умеренно уменьшается ПКС в [204]. ПКС  $\delta$  ингибирует дыхательную цепь и синтез АТФ [147]. ПКС  $\epsilon$  фосфорилирует и активирует субъединицу IV ЦсО неонатальных кардиомиоцитов [205]. Таким образом,  $\text{Ca}^{2+}$  действует четырьмя разными механизмами: прямо, через кальмодулин – КМПК, через кальцийнейрин – NFAT и через 5 изоферментов ПКС.

### 3. АНАЛИЗ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ДАННЫМ БАЗЫ PUBMED.

Начиная с 1953 г. по ключевым словам “Митохондрии и гормоны” опубликовано 7460 статей. К 1971-75 гг. их количество вышло на плато (140-240 работ в год), продолжающееся уже 35 лет. Первая публикация по терминам “Митохондрии и сигнал-трансдукция” появилась в 1967 г., всего вышло 2120 статей. Быстрый и неуклонный рост начался с 1991-1995 гг., достигнув в 2001-05 гг. 424 статей в год. Публикации по теме “Митохондрии и кальций” начались в конце

50-ых годов, резко возрасли в 1971-75 гг. и особенно в 2001-05 гг. – до 410 статей в год. Публикации по “Митохондриям и протеинкиназам” начались в 1964 г., растут непрерывно, в 2001-2005 гг. вышли на уровень 294 статьи в год. По трем последним разделам за весь период опубликовано соответственно 3090, 9610 и 2220 статей, но особенно важно увеличение публикаций за последние 5 лет в 3,3, 1,4 и 4 раза.

На русском языке опубликовано 363 статьи (5% мировых публикаций) по “Митохондриям и гормонам” с максимумом в 1971-75 гг., 354 работы по “Митохондриям и кальцию” (4%) с максимумом в 1981-1990 гг., всего лишь 24 статьи (0,8%) по “Митохондриям и сигнал-трансдукции” и 14 статей (0,6%) по “Митохондриям и протеинкиназам”. В течение 2001-05 г. по указанным четырем разделам были опубликованы соответственно лишь 1, 33, 8 и 2 статьи.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Открытие комплексной регуляция функций МХ гормонами и СТС – одно из новых и важных достижений митохондриологии. Ряд гормонов всех химических классов и с различными механизмами действия стимулирует множество процессов: цикл Кребса, дыхательную цепь, ОФ, энергозависимые синтезы. Эти эффекты реализуются и/или воспроизводятся рецепторами, вторыми посредниками (сАМР,  $Ca^{2+}$ , ДАГ), протеин- и тирозинкиназами, якорными белками, факторами транскрипции. В МХ обнаружены все основные киназы клетки; ПК и/или ТК фосфорилируют белок 18 кДа комплекса I, ЦсО, АТР-синтазу, CREB, VDAC, StAR, BAD, а также другие белки мембран МХ. Доказана плеiotропность  $Ca^{2+}$ -регуляции функций МХ. В МХ и плазматической мембране открыты рецепторы липофильных гормонов, соматотропного гормона, эпидермального фактора роста и нейротрофинов. В целом МХ выполняют интегративную функцию в клеточной сигнализации.

Однако в целом механизмы регуляции функций МХ пока изучены хуже, чем цитозольные и ядерные. Феноменология исследована лучше, чем механизмы. Для большинства киназ степень их участия, атакуемые мишени и значение не вполне ясны. Гормоны и вторые посредники стимулируют не только комплекс I, но и II-III, а доказательных данных о механизмах активации последних нет. Выявление дистальных (downstream) компонентов СТС МХ очень важно. Предстоит ещё большая работа.

Авторы обзора будут рады, если он станет одним из камней в будущем здании сигнал-трансдукторной митохондриологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Brookes P.S., Yoon Y., Robotham J.L. et al.* (2004) *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, **287**, C817-C833.
2. Биохимия (2005), **70**, №2, 150-336.
3. *Кулинский В.И.* (1997) *Успехи биол. химии*, **37**, 171-209.
4. *Скулачев В.П.* (1969) *Аккумуляция энергии в клетке*. Наука, М.
5. *Кулинский В.И.* (1980) *Успехи соврем. биологии*, **90**, 382-393.
6. *Adam P.A.J., Haynes R.C.* (1969) *J. Biol. Chem.*, **244**, 6444-6450.
7. *Rendle P.J., Denton R.M., Pask H.T., Seversen D.L.* (1974) *Biochem. Soc. Symp.*, №39, 75-88.
8. *Garrison J.C., Haynes R.C.* (1975) *J. Biol. Chem.*, **250**, 2769-2777.
9. *Yamazaki R.K.* (1975) *J. Biol. Chem.*, **255**, 7924-7930.
10. *Кулинский В.И., Труфанова Л.В.* (1975) *Докл. АН СССР*, **224**, 1439-1441.
11. *Кулинский В.И., Воробьева Л.М.* (1977) *Бюлл. эксп. биол. мед.*, **83**, 675-677.
12. *Кулинский В.И., Воробьева Л.М.* (1978) *Бюлл. эксп. биол. мед.*, **85**, 291-294.
13. *Haynes R.C.* (1986) in: *Hormonal Control of Gluconeogenesis* (Kraus-Friedemann N. ed.). CRS Press, Boca Raton, **3**, pp. 19-29.

14. *Crompton M.* (1985) *Curr. Topic Membr. Transport*, **25**, 231-276.
15. *Crompton M.* (1990) in: *Calcium and the Heart* (Langer G.A. ed.), Raven Press, N.Y., pp. 167-198.
16. *Denton R.M., McCormack J.G.* (1990) *Annu. Rev. Physiol.*, **52**, 451-456.
17. *McCormack J.G., Halestrap A.P., Denton R.M.* (1990) *Physiol. Rev.*, **70**, 391-425.
18. *Halestrap A.P.* (1994) *Biochem. Soc. Trans.*, **22**, 522-529.
19. *Kulinsky V.I., Trufanova L.V., Medvedev A.E.* (1984) *FEBS Lett.*, **177**, 143-145.
20. *Кулинский В.И., Кунцевич А.К., Труфанова Л.В.* (1981) *Бюлл. эксп. биол. мед.*, **92**(8), 33-34.
21. *Кулинский В.И., Фомин О.Г.* (1982) *Бюлл. эксп. биол. мед.*, **93**(1), 41-43.
22. *Hansford R.G.* (1985) *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, **102**, 1-72.
23. *Кулинский В.И., Медведев А.Е., Воробьева Л.М. и др.* (1987) Молекулярные механизмы и регуляция энергетического обмена, Пущино, АН СССР, с. 161-174.
24. *Медведев А.Е., Труфанова Л.В., Кулинский В.И.* (1986) *Биохимия*, **51**, 1165-1173.
25. *Siess E. A., Wieland F.M.* (1978) *FEBS Lett.*, **93**, 301-306.
26. *Haussinger D., Siess H.* (1984) *Biochem. J.*, **221**, 651-658.
27. *Mohan Ch., Memon R.A., Bessman S.P.* (1991) *Arch. Biochem. Biophys.*, **287**, 18-23.
28. *Yip B.P., Lardy H.A.* (1981) *Arch. Biochem. Biophys.*, **212**, 370-377.
29. *Corvera S., Garcia-Sainz J.A.* (1982) *Life Sci.*, **31**, 2493-2498.
30. *Brosnan J.T., Evart H.S., Squires S.A.* (1995) *Adv. Enzyme Regulat.*, **35**, 131-146.
31. *Mebrouk G.M., Jois M., Brosnan J.T.* (1998) *Biochem. J.*, **330**, 759-763.
32. *Siess E.A., Brocks D.G., Lattke H.K., Wieland O.H.* (1977) *Biochem. J.*, **166**, 225-235.
33. *Titheradge M.A., Coore H.C.* (1976) *FEBS Lett.*, **71**, 73-78.
34. *Exton J.H.* (1986) *Adv. In Cyclic Nucl. Protein Phosphorylation Res.*, **20**, 211-262.
35. *Bygrave F.L., Benedetti A.* (1993) *Biochem. J.*, **296**, 1-14.
36. *Collins-Nakai R.L., Notheworsy D., Lopashuk G.D.* (1994) *Am. J. Physiol.*, **267**, H1862-H1871.
37. *Soler-Argilaga C., Russel R.L., Werner H.V., Heimberg M.* (1978) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **85**, 249-256.
38. *Quant P.A., Tubbs Ph.K., Brand M.D.* (1990), *Eur. J. Biochem.*, **187**, 169-174.
39. *Goldstein D.S., Eisenhofer G., McCarty R.* (eds.) (1998) *Catecholamines. Bridging basic science with clinical medicine* *Adv. in Pharmacol.*, **42**, 1069 p.
40. *Кулинский В.И., Колесниченко Л.С.* (2002) *Вопр. мед. химии*, **48**, 44-67.
41. *Кулинский В.И., Плотников Н.Ю.* (1983) *Бюлл. СО АМН СССР*, № 5, 11-19.
42. *Brand M.D., D'Alessandr L., Reishm G.P.V., Hafner R.P.* (1990) *Arch. Biochem. Biophys.*, **283**, 278-284.
43. *Matthias A., Ohlson K.B, Frederiksson J.M. et al.*, (2000) *J.Biol. Chem.*, **275**, 25073-25081.
44. *Krauss S., Zhang C.Y., Lowell B.B.* (2005) *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, **6**, 248-261.
45. *Голья Ф.* (2005) *Биохимия*, **70**, 203-213.
46. *Wrutniak-Cabello C., Casas F., Cabello G.* (2001) *J. Mol. Endocrinol.*, **26**, 67-77.
47. *Losel R., Wehling M.* (2003) *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, **4**, 46-56.
48. *Bassett J.H.D., Harvey C.B., Williams GR.* (2003) *Mol. Cell Endocrinol.*, **213**, 1-11.
49. *Lanni A., Moreno M., Lombardi A. et al.* (2001) *J. Endocrinol. Invest.*, **24**, 897-913.
50. *Krueger J.J., Ning X.N., Argo B.M. et al.* (2001) *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **281**, E983-E990.
51. *Harper M.E., Brand M.D.* (1994) *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **72**, 899-908.
52. *Mracek T., Jesina P., Krivakova P. et al.* (2005) *Biochim. Biophys. Acta*, **1726**, 217-223.
53. *Katyare S.S., Rajan R.R.* (2005) *Exp. Neurol.*, **195**, 416-422.
54. *Gong D.-W., He Y., Karas M., Reitman M.* (1997) *J. Biol. Chem.*, **272**, 24129-24132.
55. *Hesselink M.K., Schrauwen P.* (2005) *Horm. Metab. Res.*, **37**, 550-554.
56. *Laurberg P., Andersen S., Karmisholt J.* (2005) *Horm. Metab. Res.*, **37**, 545-549,

57. *Weitzel J.M., Iwen K.A., Seitz, H.J.* (2003) *Exp. Physiol.*, **88**, 121-128.
58. *Bernal J.* (2002) *J. Endocrinol. Invest.*, **25**, 268-288.
59. *Yen P.M.* (2001) *Physiol. Rev.*, **81**, 1097-1142.
60. *Moro L., Marra E., Capuano F., Greco M.* (2004) *Endocrinology*, **145**, 5121-5128.
61. *Kneer N., Lardy H.* (2000) *Arch. Biochem. Biophys.*, **375**, 145-153.
62. *Beylot M.* (1996) *Diabetes Metab.*, **22**, 299-304.
63. *Zavinovich A.A.* (2005) *Medicina (B Aires)*, **65**, 163-169.
64. *de Jesus L.A., Carvalho S.D., Ribeiro M.O. et al.* (2001) *J. Clin. Invest.*, **108**, 1379-1385.
65. *Stocco D.M.* (2001) *Annual Rev. Physiol.*, **63**, 193-213.
66. *Artemenko I.P., Zhao D., Hales D.B. et al.* (2001) *J. Biol. Chem.*, **276**, 46583-46596.
67. *Stocco D.M., Wang X., Jo Y., Manna P.R.* (2005) *Mol. Endocrinol.*, **19**, 2647-2659.
68. *Papadopoulos V.* (2003) *Ann. Pharm. Fr.*, **61**, 30-50.
69. *Hauet T., Yao Z.X., Bose H.S. et al.* (2005) *Mol. Endocrinol.*, **19**, 540-554.
70. *Papadopoulos V., Lecanu L., Brown R.C. et al.* (2006) *Neuroscience*, **138**, 749-756.
71. *Lehoux J.G., Mathieu A., Lavigne P., Fleury A.* (2003) *Microsc. Res. Tech.*, **61**, 288-299.
72. *Lisurek M., Bernhardt R.* (2004) *Mol. Cell Endocrinol.*, **215**, 149-159.
73. *Scheller K., Sekeris K.E.* (2003) *Exp. Physiology*, **88**, 129-140.
74. *Ritz P., Dumas J.-F., Ducluzeau P.-H., Simard G.* (2005) *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, **8**, 415-418.
75. *Katyare S.S., Balasubramanian S., Parmar D.V.* (2003) *Exp. Neurol.*, **183**, 241-248.
76. *Allan E.H., Chisholm A.B., Titheradge M.A.* (1983) *Biochim. Biophys. Acta*, **725**, 1-76.
77. *Manoli I., Le H., Alesci S. et al.* (2005) *FASEB J.*, **19**, 1359-1361.
78. *Jones C.G., Hothi S.K., Titheradge M.A.* (1993) *Biochem. J.*, **289**, 821-828.
79. *Nilsen J., Brinton R.D.* (2004) *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.*, **3**, 297-313.
80. *Simpkins J.W., Wang J., Wang X. et al.* (2005) *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.*, **4**, 69-83.
81. *Barris T.P., Krishnan V.* (2005) *Mol. Pharmacol.*, **68**, 956-958.
82. *Stirone C., Duckles S.P., Krause D.N., Procaccio V.* (2005) *Mol. Pharmacol.*, **68**, 959-965.
83. *Chen J.Q., Yager J.D.* (2004) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1028**, 258-272.
84. *Felty Q., Roy D.* (2005) *Med. Hypothesis*, **64**, 133-141.
85. *Massart F., Paolini S., Piscitelli E., et al.* (2002) *Gynecol. Endocrinol.*, **16**, 373-377.
86. *Bessman S.P., Mohan Ch.* (1997) *Mol. Cell. Biochem.*, **174**, 91-96.
87. *Huang T.-J., Verkhatsky A., Fernyhough P.* (2005) *Mol. Cell. Neurosci.*, **28**, 42-54.
88. *Stump C.S., Short K.R., Bigelow M.L. et al.* (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 7996-8001.
89. *Boirie Y.* (2003) *Trends Endocrinol. Metab.*, **14**, 393-394.
90. *Nunemaker C.S., Zhang M., Satin L.S.* (2004) *Diabetes*, **53**, 1765-1772.
91. *Mootha V.K., Lindgren C.M., Eriksson K.F. et al.* (2003) *Nature Genet.*, **34**, 244-245.
92. *Sparks L.M., Xie H., Koza R.A. et al.* (2005) *Diabetes*, **54**, 1926-1933.
93. *Maechler P., Carrobbio S., Rubi B.* (2006) *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, **38**, 696-709.
94. *Solinas G., Summermatter S., Mainieri D. et al.* (2004) *FEBS Lett.*, **577**, 539-544.
95. *Yamagishi S.I., Edelstein D., Du X.L. et al.* (2001) *J. Biol. Chem.*, **276**, 25096-25100.
96. *McClelland G.B., Kraft C.S., Michaud D., et al.* (2004), *Biochim. Biophys. Acta*, **1688**, 86-93.
97. *Melia H.P., Andrews J.F., McBennett S.M., Porter R.K.* (1999) *FEBS Lett.*, **458**, 261-264.
98. *Commings S.P., Watson P.M., Padgett M.A. et al.* (1999) *Endocrinology*, **140**, 292-300.
99. *Orci L., Cook W.S., Ravazzola M. et al.* (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 2058-2063.
100. *Busquets S., Sanchis D., Alvarez B. et al.* (1998) *FEBS Lett.*, **440**, 348-350.



101. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. (2005) Общая гормонология. Определение, значение, свойства и механизмы действия гормонов. Изд-во ИГУ, Иркутск.
102. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. (2005) Биохимия, **70**, 33-50.
103. Кулинский В.И., Ковалевский А.Н. (1984) Бюлл. эксп. биол. мед., **98**, 510.
104. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. (2005) Биохимия, **70**, 476-492.
105. Perret-Vivancos C., Abbate A., Ardail D. et al. (2006) Exp. Cell Res., **312**, 215-232.
106. Falkenstein E., Tillmann H.C., Christ M. et al. (2000) Pharm. Rev., **52**, 513-556.
107. Saelim N., John L.M., Wu J. et al. (2005) J. Cell Biol., **167**, 915-924.
108. Psarra A.M., Solakidi S., Trougakos I.P. et al. (2005) Int. J. Biochem. Cell. Biol., **37**, 2544-2558.
109. Solakidi S., Psarra A.M., Sekeris C.E. (2005) Biochim. Biophys. Acta, **1745**, 382-392.
110. Solakidi S., Psarra A.M., Nikolaropoulus N., Sekeris C.E. (2005) Hum. Reprod., **20**, 3481-3487.
111. Li L., Haynes M.P., Bender J.R. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **100**, 4807-4812.
112. Zhu Y., Bond J., Thomas P. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **100**, 2237-2242.
113. Thomas P., Pang Y., Filardo E.J., Dong J. (2005) Endocrinology, **146**, 624-632.
114. Filardo E.J., Thomas P. (2005) Trends Endocrinol. Metabol., **16**, 362-367.
115. Zippin J.H., Chen Y., Nahirney P. et al. (2003) FASEB J., **17**, 82-84.
116. Медведев А.Е., Труфанова Л.В., Кулинский В.И. (1994) Вопр. мед. химии, **40**, 11-14.
117. Кулинский В.И., Саатов Т.С., Туракулов Я.Х. и др. (1981) Бюлл. эксп. биол. мед., **92**, 427-429.
118. Кулинский В.И., Зобова Н.В. (1985) Биохимия, **50**, 1552-1558.
119. Кулинский В.И., Баранова О.О., Зобова Н.В. (1990) Биохимия, **55**, 1958-1961.
120. Медведев А.Е., Труфанова Л.В., Голубенко А.В., Кулинский В.И. (1990) Биохимия, **55**, 225-231.
121. McGiven J., Vadher M., Lacey J., Bredford N. (1985) Eur. J. Biochem., **148**, 323-327.
122. Bryla J., Harris E.J., Plumb J.A. (1977) FEBS Lett., **80**, 443-448.
123. Siess E.A., Fahimi F.M., Wieland O.H. (1981) Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., **362**, 1643-1651.
124. Pinna L.A., Moret V., Siliprandi N. (1968) Biochem. Biophys. Acta, **159**, 563-566.
125. Kleitke B., Sydow H., Wollenberger A. (1976) Acta Biol. Med. Ger., **35**, K9-K17.
126. Henriksson Th., Jergil B. (1979) Biochim. Biophys. Acta, **588**, 380-392.
127. Кулинский В.И., Колпакова Т.В. (1984) Бюлл. эксп. биол. мед., **97**, 188-189.
128. Rahman M.V., Kleyman T.R., McEnty C.M., Hudson A.P. (1994) Biochem. Mol. Biol. Int., **34**, 745-753.
129. Papa S., Scacco S., Sardanell, A.M. et al. (2002) Biosci. Rep., **22**, 3-16.
130. Papa S., Sardanelli A.M., Petruzzella V. et al. (2002) J. Bioenerg. Biomembr., **34**, 1-10.
131. Maj M.C., Raha S., Myint T., Robinson, B.H. (2004) Protein J., **23**, 25-32.
132. Chen R., Fearnley I.M., Peak-Chew S.Y., Walker J.E. (2004) J. Biol. Chem., **279**, 26036-26045.
133. Bera A.K., Ghosh S., Das, S. (1995) Biochem. Biophys. Res. Commun., **209**, 213-217.
134. Gorlach M., Meyer H.E., Eisermann B., Soboll S. (1995) Biol. Chem Hoppe Seyler, **376**, 51-55.
135. Азарашивили Т.С., Одиноква И.В., Евтодиенко Ю.В. (1999) Биохимия, **64**, 668-673.
136. Louet J.F., Hayhurst G., Gonzales F.J. et al. (2002) J. Biol. Chem., **277**, 37991-38000.
137. Eggers A., Caudevilla C., Asins G. et al. (2000) Biochem. J., **345**, 201-206.
138. Varone C.L., Giono L.E., Ochoa A. et al. (1999) Arch. Biochem. Biophys., **372**, 261-270.

139. Robin M.A., Anandatheerthavarada H.K., Biswas G. et al. (2002) J. Biol. Chem., **277**, 40583-40593.
140. Колесниченко Л.С., Манторова Н.С., Шаниро Л.А. (1987) Биохимия, **52**, 743–749.
141. Robin M.A., Prabu S.K., Raza H. et al. (2003) J. Biol. Chem., **278**, 18960-18970.
142. Muller M., Mironov S.L., Ivannikov M.V. et al. (2005) Exp. Cell. Res., **303**, 114-127.
143. Bevilacqua L.R., Cammarota M., Paratcha G. et al. (1999) Eur. J. Neurosci., **11**, 3753-3759.
144. Lee J., Kim C.H., Simon D.K., et al. (2005) J. Biol. Chem., **280**, 40398-40401.
145. Platenik J., Balkar B.J., Yoneda Y. et al. (2005) J. Neurochem., **95**, 1446-1470.
146. Thomson M. (2002) Cell Biochem. Funct., **20**, 273-278.
147. Horbinski C., Chu Ch.T. (2005) Free Radical Biol. Med., **38**, 2-11.
148. Feliciello A., Gottesman M.E., Avvedimento E.V. (2005) Cell Signalling, **17**, 279-287.
149. Steenaart N.A., Shore G.C. (1997) FEBS Lett., **415**, 294-298.
150. Miyazaki T., Neff L., Tanaka D. et al. (2003) J. Cell. Biol., **160**, 709-718.
151. Lee I., Bender E., Arnold S., Kadenbach B. (2001) Biol. Chem., **382**, 1629-1636.
152. Ludwig B., Bender E., Arnold S. et al. (2001) Chembiochem, **2**, 392-403.
153. Lee I., Salomon A.R., Ficarro S. et al. (2005) J. Biol. Chem., **280**, 6094-6100.
154. Piedimonte G., Silvotti L., Chamaret S. et al. (1986) J. Cell. Biochem., **32**, 113-123.
155. Salvi M., Brunati A.M., Toninello A. (2005) Free Radical Biol. Med., **38**, 1267-1277.
156. Ko Y.H., Pan W., Inoue C., Pedersen P.L. (2002) Mitochondrion, **1**, 339-348.
157. Wiedemann F.R., Siemen D., Mawrin C. et al. (2006) Int. J. Biochem. Cell Biol., **38**, 610-620.
158. Gingrich J.R., Pelkey K.A., Fam S.R. et al. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **101**, 6237-6242.
159. Cardone L., Carlucci A., Affaitati A. et al. (2004) Mol. Cell. Biol., **24**, 4613-4626.
160. Livigni A., Scorziello A., Agnese S. et al. (2005) Mol. Biol. Cell., **17**, 263-271.
161. Itoh S., Lemay S., Osawa M. et al. (2005) J. Biol. Chem., **280**, 26383-26396.
162. Court N.W., Ingley E., Klinken S.P., Bogoyevitch M.A. (2005) Biochim. Biophys. Acta, **1744**, 68-75.
163. Bijur G.N., Jope R.S. (2003) J. Neurochem., **87**, 1427-1435.
164. Hoshi M., Takashima A., Noguchi K. et al. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **285**, 2719-2733.
165. Moor A.N., Flynn J.M., Gottipati S. et al. (2005) Mitochondrion, **5**, 235-247.
166. Csordas G., Hajnoczki, G. (2003) J. Biol. Chem., **278**, 42273-42282.
167. Gunter T.E., Yule D.I., Gunter K.K. et al. (2004) FEBS Lett., **567**, 96-102.
168. Beutner G., Sharma V.K., Lin L. et al. (2005) Biochim. Biophys. Acta, **1717**, 1-10.
169. Carafoli E. (2005) FEBS J., **272**, 1073-1089.
170. Дерябина И.Ю., Исакова Е.П., Звягильская Р.А. (2004) Биохимия, **69**, 114-127.
171. Nakagaki I., Sasaki S., Tahata T. et al. (2005) Acta Physiol. Scand., **183**, 89-97.
172. Robert V., Gurlini P., Tosello V. et al. (2001) EMBO J., **20**, 4998-5007.
173. Solien J., Haynes V., Giulivi C. (2005) Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol., **142**, 111-117.
174. Aogaichi T., Evans J., Gabriel G., Plaut G.W.E. (1980) Arch. Biochem. Biophys., **204**, 350-360.
175. Scaduto R.C. (1994) Eur. J. Biochem., **223**, 751-758.
176. MacDonald M.J., Brown L.J. (1996) Arch. Biochem. Biophys., **326**, 79-84.
177. Sazanov L.A., Jackson J.B. (1993) Biochim. Biophys. Acta, **1144**, 225-228.
178. Panov A.V., Scaduto R.C. (1995) Biochem. Intern., **316**, 815-820.
179. Robb-Gaspers L.D., Burnett P., Rutter G.A. et al. (1998) EMBO J., **17**, 4987-5000.
180. Hansford R.G., Zorov D. (1998) Mol. Cell. Biochem., **184**, 359-369.
181. Territo P.R., French S.A., Dunleavy M.C. et al. (2001) J. Biol. Chem., **276**, 2586-2599.
182. Anmann T., Eimre M., Kuznetsov A.V. et al. (2005) FEBS J., **272**, 3145-3161.

183. *Das A.M., Harris D.A.* (1990) *Cardiovasc. Res.*, **24**, 411-417.
184. *Moreno-Sanches R., Rodrigues-Enriques S., Cuellar A., Cortona N.* (1995) *Arch. Biochem. Biophys.*, **319**, 432-444.
185. *Cox D.A., Matlib M.A.* (1993) *Trends Pharmacol. Sci.*, **14**, 408-413.
186. *Jouaville L.S., Pinton P., Bastianutto C. et al.* (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 13807-13812.
187. *Евтюдиенко Ю.В., Азарашивили Т.С., Теплова В.В. и др.* (2000) *Биохимия*, **65**, 1210-1214.
188. *Balaban R.S.* (2002) *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **34**, 11259-11271.
189. *Vergun J., Reynolds I.J.* (2005) *Biochim. Biophys. Acta*, **1709**, 127-137.
190. *Azarashvili T., Krestinina O., Odinkova I. et al.* (2003) *Cell Calcium*, **34**, 253-259.
191. *Kraus-Friedemann N., Feng L.* (1996) *Metabolism*, **45**, 389-403.
192. *Johnston J.D., Brand M.D.* (1989) *Biochem. J.*, **257**, 285-288.
193. *Spat A., Hunyady L.* (2004) *Physiol. Rev.*, **84**, 489-539.
194. *Hall P.F.* (1997) *Steroids*, **62**, 185-189.
195. *Yi M., Weaver D., Hajnoczky G.* (2004) *J. Cell. Biol.*, **167**, 661-672.
196. *del Arco A., Satrustegui J.* (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 24701-24713.
197. *Freyssenet D., Di Carlo M., Hood D.A.* (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**, 9305-9311.
198. *Chin E.R.* (2004) *Proc. Nutr. Soc.*, **63**, 279-286.
199. *Wu H., Kanatous S.B., Thurmond F.A. et al.* (2002) *Science*, **296**, 349-352.
200. *Hongpaisan J., Winters C.A., Andrews S.B.* (2004) *J. Neurosci.*, **24**, 10878-10887.
201. *Schuh R.A., Kristian T., Fiskum G.* (2005), *J. Neurochem.*, **92**, 388-394.
202. *Korzeniewski B., Noma A., Matsuoka S.* (2005) *Biophys. Chem.*, **116**, 145-157.
203. *Nguyen M.H., Jafri M.S.* (2005) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1047**, 127-137.
204. *Pinton P., Leo S., Wieckowski M.R. et al.* (2004) *J. Cell. Biol.*, **165**, 223-232.
205. *Ogbi M., Johnson J.A.* (2006) *Biochem. J.*, **393**, 191-199.

Поступила: 15. 02. 2006.

# REGULATION OF METABOLIC AND ENERGETIC MITOCHONDRIAL FUNCTIONS BY HORMONES AND SIGNAL TRANSDUCTION SYSTEMS

*V.I. Kulinsky, L.S. Kolesnichenko*

Irkutsk State Medical University, Krasnogo Vosstaniya ul., 1, Irkutsk, 664003 Russia;  
tel.: (3952)24-0826, e-mail: kulinsky@pp.irkutsk.ru

The discovery of the complex regulation of mitochondria functions by hormones and signal transduction systems is one of the new and important achievements of mitochondriology. A number of hormones of all the chemical classes and with different action mechanisms stimulate many mitochondrial processes, including Krebs cycle, respiratory chain, oxidative phosphorylation, energy dependent syntheses. These effects are realized and/or reproduced by receptors, the second messengers (cAMP, Ca<sup>2+</sup>, diacylglycerol), protein and tyrosine kinases, anchor proteins, transcription factors. All the main kinases are found in mitochondria; protein kinases and/or tyrosine kinases phosphorylate the protein 18 kDa from complex I, cytochrome *c*-oxidase, ATP-synthase, protein binding to cAMP/Ca<sup>2+</sup> response element, voltage dependent anion channel, steroidogenic acute protein, proapoptotic protein BAD and also other proteins of mitochondrial membranes. Pleiotropy of calcium regulation of mitochondrial functions is proved. The receptors of lipophilic hormone, growth hormone, epidermal growth factor and neurotrophins are discovered in mitochondria. In cellular signaling mitochondria play the integrative role.

**Key words:** mitochondria, hormones, signal transduction systems.