

Л.Д. Лукьянова

## Сигнальная роль митохондрий при адаптации к гипоксии

*обосновывается биоэнергетический механизм формирования срочной адаптации к гипоксии. Доказывается, что происходящее на ранних стадиях гипоксии репрограммирование работы субстратного участка дыхательной цепи (переключение окисления НАД-зависимых субстратов на сукцинатоксидазный путь) выполняет регуляторную роль в трех важнейших функциональных аспектах жизнедеятельности организма при гипоксии: 1) в сохранении на ранних стадиях аэробного синтеза энергии; 2) инициации HIF-1-зависимых транскрипционных процессов, участвующих в формировании реакций адаптации; 3) рецепторной функции и реакциях межклеточной сигнализации, т.е. в системной регуляции. Все это позволяет рассматривать сукцинат как сигнальную молекулу, участвующую в регуляции кислородного гомеостаза организма.*

*Ключевые слова: гипоксия, адаптация, репрограммирование работы дыхательной цепи, митохондриальные ферментные комплексы I и II, HIF-1 $\alpha$ , GPR91.*

### Регуляторная роль митохондрий в жизнедеятельности организма

В последнее десятилетие произошла ревизия роли митохондрий в жизнедеятельности организма. Она обусловлена огромным количеством фактического материала, который свидетельствует о том, что эти уникальные органеллы принимают участие не только в энергосинтезирующей функции, но и во внутриклеточной, внеклеточной и системной регуляции [2–5, 12, 25, 28, 30, 32, 39, 47, 64, 70, 71, 90]. Их исключительная роль в жизнедеятельности организма определяется тремя особенностями структурно-морфологической организации, отличающими их от всех других органелл: 1) наличием ферментов дыхательной цепи, предназначенных для аэробного синтеза энергии; 2) наличием собственного генома; 3) способностью к подвижности: делению, слиянию и перемещению в клетке.

Митохондрии играют ведущую роль в клеточном метаболизме. Они содержат ряд

ключевых, лимитирующих ферментов биосинтеза стероидов, синтеза гема, мочевой кислоты, секретируют желудочного сока. В сложных внутриклеточных сигнальных путях координируют обмен кальция и калия, особенно в специализированных клетках. Между цитозолем и митохондриями поддерживается постоянный интенсивный поток неорганических ионов и метаболитов. В силу того, что внутренняя митохондриальная мембрана проницаема только для H<sub>2</sub>O, O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> и NH<sub>3</sub>, другие гидрофильные метаболиты и все органические биологически важные ионы транспортируются через нее благодаря наличию специфических каналов и белковых переносчиков.

Митохондрии участвуют в регуляции различных физиологических функций, обеспечивая энергией большинство внутриклеточных процессов, необходимых для жизнедеятельности организма. К ним относятся прежде всего сократительная функция сердца, глад-

© Л.Д. Лукьянова

кой мускулатуры пищеварительного тракта, сосудов, легких, поддержание ионных градиентов в возбудимых тканях, аккумуляция секретируемого материала в везикулах и поддержание гормональной и нейротрансмиттерной функции. С сигнальными свойствами митохондрий связаны такие процессы, как рост, старение, биогенез, термогенез, работа ионных каналов, апоптоз, секреция инсулина в  $\beta$ -клетках, формирование адаптивных реакций и др. [2,3, 20–22, 24, 25, 29, 31, 35, 37, 58, 67, 70, 73, 74, 77, 80, 90, 104, 106]. Нарушение функции митохондрий неизбежно ведет к различным патологиям и даже к смерти.

Тем не менее, главная функция митохондрий – их регуляторная роль в кислородном гомеостазе, которая проявляется как на системном, так и клеточном уровнях. Вдыхаемый нами воздух в конечном счете отражает состояние и запросы митохондрий в кислороде, так как именно они являются главными его потребителями: до 98 % кислорода, поступающего в организм, связано с митохондриальным дыханием. В результате этого процесса в клетках различных тканей млекопитающих генерируется до 80–90 % АТФ. Благодаря этой функции, от которой зависит жизнеспособность и жизнедеятельность аэробных организмов, в процессе эволюции были созданы сложнейшие физиологические системы доставки кислорода к митохондриям и поддержания в клетке оптимальной оксигенации (акт дыхания, легочный перенос кислорода, сердечно-сосудистая циркуляция, система масса-переноса крови, эритроциты, гемоглобин). Организация пищеварения, включая утилизацию продуктов питания и их последующую поэтапную ферментативную переработку, также продиктована прежде всего необходимостью снабжения субстратами реакций митохондриального окисления и окислительного фосфорилирования [21, 66]. Более того, митохондрии определяют концентрационный градиент кислорода, поступающий из окружающей среды в клетку, так как именно они являются конечным звеном

взаимодействия с молекулярным кислородом. [4, 5, 21].

Таким образом, очевидно, что митохондрии вовлечены в механизмы внутриклеточной и внеклеточной сигнализации и функционируют как активные сигнальные органеллы, принимающие участие в передаче информации по самым различным внутриклеточным сигнальным путям. Все это позволило в настоящее время выделить вопросы, связанные с сигнальной функцией митохондрий, в самостоятельный раздел молекулярной биологии – митохондриальную физиологию [36].

### **Регуляторная роль митохондрий при гипоксии**

Митохондрии являются мишенью для гипоксии/ишемии. Кислород, как субстрат терминального фермента дыхательной цепи – цитохромоксидазы, принимает участие в реакциях аэробного синтеза. Поэтому его дефицит в окружающей клетку среде может подавлять аэробный синтез и снижать содержание макроэргов (АТФ, КФ), а также мембранный потенциал. В результате происходит угнетение широкого спектра энергезависимых реакций: ионного транспорта, электрогенной и рецепторной функции клетки, мышечного сокращения и др. Ответ организма на гипоксию включает различные адаптивные реакции, способствующие устранению функционально-метаболических нарушений, типичных для этого состояния и направленных прежде всего на сохранение функции митохондрий. При этом используются 2 типа механизмов: а) срочный компенсаторный, цель которого – предотвращение последствий острой гипоксии и быстрое восстановление в постгипоксический период, и б) долгосрочные механизмы адаптации к гипоксии, которые формируются в течение более длительного периода и способствуют увеличению неспецифической резистентности к дефициту кислорода. Эти механизмы базируются на регуляторном репрограм-

мировании активности митохондриальных ферментных комплексов (МФК).

В нормоксических условиях работа дыхательной цепи, как правило, зависит от окисления НАД-зависимых субстратов – основного поставщика восстановительных эквивалентов для дыхательной цепи через МФК I. Вклад этого пути в интактных клетках, оцениваемый по потреблению кислорода, может составлять до 55–65 %. Тем не менее 25–30 % митохондриального дыхания в этих условиях связано с МФК II и окислением сукцината (рис.1, а), содержание которого в матриксе митохондрий невелико (0,2–0,4 ммоль/л) [57].

В гипоксических условиях происходит регуляторное репрограммирование работы дыхательной цепи: обратимое подавление электронно-транспортной функции МФК I и компенсаторная активация МФК II. При этом резко возрастают содержание сукцината в крови и тканях [27, 86, 87, 97] и вклад сукцинатаоксидазного окисления в общее дыхание. Последнее может достигать 70–80 % [4,5, 65, 66]. Эффект обратимой инактивации электронно-транспортной функции МФК I в условиях гипоксии и при разных патологиях, включающих гипоксическую

компоненту, описанный нами впервые 25 лет назад, является одной из трех стадий развития митохондриальных нарушений при гипоксии, которые коррелируют с фазными изменениями, наблюдаемыми при гипоксии на системном уровне (см. рис. 1, б) [2, 3, 59–62]. Этот феномен известен в литературе как митохондриальная дисфункция. В настоящее время имеется большое количество экспериментальных подтверждений нарушения электронно-транспортной функции МФК I в условиях гипоксии, которая сохраняется и даже усиливается в постгипоксический период (первые 30 мин – 2 ч реоксигенации) [13–15, 19, 31, 35, 56, 68, 69, 79,82, 83, 85, 89].

Наряду с этим имеются многочисленные данные, свидетельствующие об особой роли сукцината в окислительном метаболизме ткани на ранней стадии гипоксии. Так, установлено, что его содержание в тканях и в крови уже в первые 30 мин гипоксии возрастает на порядок, достигая 4–7 ммоль/л, и продолжает увеличиваться в ранний период реоксигенации, что позволяет некоторым авторам считать его маркерной молекулой гипоксии [38, 44, 46–48, 53, 57].

Одновременно при гипоксии наблюдается

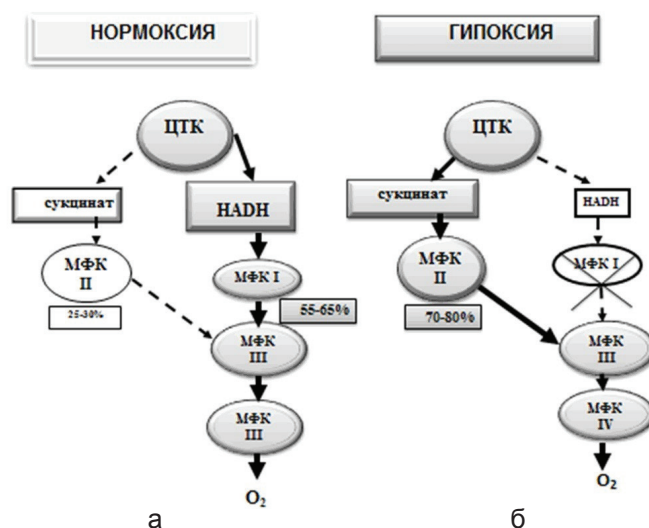


Рис. 1. Репрограммирование работы митохондриальной дыхательной цепи в условиях нормоксии (а) и гипоксии (б). На а: главный путь окисления – НАД-зависимые субстраты (МФК I). На б: при гипоксии происходит подавление МФК I и активируется сукцинатаксидазный путь (МФК II). МФК – митохондриальный ферментный комплекс. ЦТК – цикл трикарбоновых кислот

активация сукцинатдегидрогеназы и сукцинатаксидазного окисления, а также увеличение вклада последнего в дыхание и синтез энергии [6–8, 13, 14, 16, 26, 27, 33, 36, 41, 51, 54, 57, 64, 66, 75, 97, 100, 101–105].

При этом меняются и кинетические свойства основных ферментов комплексов I и II [8, 64]. Так, в неокортексе низкоустойчивых к гипоксии крыс любое гипоксическое воздействие приводит к противоположным изменениям константы Михаэлиса ( $K_m$ ) обоих ферментов комплексов: увеличению значений  $K_m$  НАДН-убихинон-оксидоредуктазы (МФК I) и уменьшению значений  $K_m$  сукцинатдегидрогеназы (МФК II). Процесс отражает снижение эффективности работы фермента в первом случае и его увеличение – во втором. Таким образом, переключение при разных формах гипоксических воздействий путей окисления субстратов дыхательной цепи от НАД-зависимого на сукцинатаксидазный путь обусловлено кинетическими причинами и является срочным регуляторным и компенсаторным механизмом адаптации, который реализуется в условиях дефицита кислорода в большинстве тканей (мозг, миокард, печень, почки, лимфоциты). Он предупреждает или ослабляет характерные для гипоксии нарушения синтеза АТФ и оказывает нормирующее действие на параметры аденилатного пула, а также на жизненно важные функции организма, способствует устранению гипоксического ацидоза [12], увеличению резистентности организма к дефициту кислорода и формированию срочной резистентности [4, 7, 8, 60–65, 97, 100, 101]. Если такое переключение не происходит (некомпенсированная дисфункция МФК I), наблюдается более ранняя дезэнергизация клеток, сопровождающаяся гораздо более выраженными нарушениями функционально-метаболических показателей, контролирующей жизнедеятельность клетки.

Благодаря тканево-специфическим особенностям энергетического обмена, пути образования эндогенного сукцината при ги-

поксии могут различаться. Тем не менее в их основе лежат аспартат- и глутаматзависимые аминотрансферазные реакции [23, 38, 44, 46–48, 54, 67, 87, 97, 100, 101]. В мозгу мощным источником глутамата при гипоксии может быть специфическая для него активация в этих условиях глутаматергической системы. Однако скорость образования эндогенного сукцината при гипоксии, по-видимому, может быть недостаточной для оптимальной компенсации энергетического дефицита. Именно этим можно объяснить тот факт, что экзогенно введенный сукцинат или сукцинатсодержащие препараты обладают выраженными антигипоксическими свойствами, способствуя увеличению внутриклеточного пула АТФ и предупреждая ранние нарушения энергетического обмена (энерготропное действие сукцината). При этом одновременно увеличивается переносимость животными острой гипоксии [2, 5–7, 61–66].

Увеличение содержания эндогенного сукцината при гипоксии в цитозоле и в крови говорит о его способности проникать из матрикса митохондрий через плазматические мембраны. Считается, что при гипоксии увеличивается пассивная проницаемость мембран для сукцината, его анионного антипорта с малатом, а также транспорта по концентрационному градиенту с использованием различных переносчиков [34, 90]. Возможен и обратный процесс – транспорт экзогенного сукцината в клетку. Изотопный анализ превращений сукцината в организме показал, что, введенный *per os*, он быстро проникает из желудка в кровь и ткани и через 30 мин до 16 % препарата аккумулируется в различных органах (скелетные мышцы > печень > плазма крови > почки). Гипоксия усиливает этот процесс [12, 46, 47].

Репрограммирование работы субстратного участка дыхательной цепи при гипоксии происходит очень быстро. Нами показано, что изменения кинетических показателей основных ферментов МФК I и II наблюдаются уже через 30 мин после самых различных

гипоксических воздействий [8, 65, 66].

В настоящее время не вызывает сомнений, что переключение окисления НАД-зависимых субстратов в дыхательной цепи на окисление сукцината является обязательным эволюционно сформированным срочным сигнальным компенсаторным механизмом, благодаря которому обеспечивается сохранение энергосинтезирующей функции дыхательной цепи при нарушении кислородного гомеостаза [2–5, 63, 64].

### **О роли митохондрий в транскрипционной активности HIF-1 при гипоксии**

Согласно современным представлениям, ведущая роль в формировании адаптации к гипоксии принадлежит специфическому белковому фактору, индуцируемому при гипоксии – HIF-1 (от англ. Hypoxia Inducible Factor) [92–96, 99]. Роль HIF-1 в формировании молекулярных механизмов долгосрочной (хронической) адаптации достаточно хорошо изучена. Согласно последним данным, прямыми или опосредованными мишенями HIF-1 являются около 180 генов, экспрессирующих специфические белки, необходимые в условиях сниженного снабжения O<sub>2</sub> для активации альтернативных компенсаторных аэробных и анаэробных реакций, ответственных за синтез энергии и сохранение функциональной активности. Этот список непрерывно пополняется.

Гораздо менее изучены эффекты HIF-1 и его взаимодействие с другими сигнальными системами на ранней стадии адаптации. Фаза индукции адаптации – это период срочного генерализованного ответа на любое гипоксическое воздействие, в результате которого происходит одномоментная активация различных сигнальных регуляторных систем и увеличение срочной толерантности (резистентности) организма к гипоксии, которая в постгипоксический период сравнительно быстро возвращается к исходному уровню. Ведущую роль в этом процессе играет гипоталамо-гипофизарно-адреналовый комплекс

и основные медиаторы системы – катехоламины и кортикостероиды. В этот период активируются множественные соподчиненные сигнальные системы, которые обеспечивают формирование срочной компенсаторной защитной реакции организма от гипоксии и составляют основу для формирования отсроченных геномзависимых защитных эффектов долгосрочной адаптации. Известно, например, что в таком случае происходит выброс аденозина, NO, опиоидов, брадикинина и других интермедиатов, которые связываются с рецепторами G-белков (GPCR) и инициируют сигнальные пути, контролируемые различными киназами. Однако до настоящего времени остается открытым вопрос о роли всех излучаемых сигнальных путей в срочной индукции HIF-1. Неясно также, может ли этот фактор претендовать на главную роль в процессе формирования срочной адаптации. Так как регуляция активности HIF-1 определяется преимущественно субъединицей HIF-1 $\alpha$ , то вполне понятно, что рассматриваемый вопрос касается прежде всего значимости последней во всем процессе.

Проведенные нами исследования показывают, что при гипоксических воздействиях в режиме прекондиционирования ни свободнорадикальные процессы, ни цитокины, ни NO не выполняют функцию сигнальных механизмов срочной адаптации, ответственных за аккумуляцию HIF-1 $\alpha$  в ранний постгипоксический период и являются, скорее всего, лишь вторичными мессенджерами, играющими важную роль в формировании отсроченной адаптации [1, 7–12].

В то же время известно, что кислородзависимый процесс пролилгидроксилирования и протеасомной деградации HIF-1 $\alpha$ , протекающий в цитозоле нормоксических клеток, сопряжен с утилизацией НАД-зависимого субстрата цикла Кребса –  $\alpha$ -кетоглутарата, в то время как другой субстрат цикла трикарбоновых кислот сукцинат – аллостерический ингибитор этого процесса [52]. При гипоксии работа малатаспартатного шунта, поставля-

ющего  $\alpha$ -кетоглутарат в цитозоль, ингибируется, а синтез сукцината усиливается. В силу этого создаются предпосылки (наряду с дефицитом  $O_2$  и  $Fe^{2+}$ ) для инактивации пролилгидроксилазных реакций и стабилизации HIF-1 $\alpha$ , его накопления и усиления его транскрипционной активности. В таком случае должна существовать прямая зависимость между активацией сукцинатоксидазного пути окисления при гипоксии и образованием HIF-1 $\alpha$  (рис. 2).

Действительно, в литературе имеются подтверждения того, что экспрессия HIF-1 $\alpha$  или ее подавление определяются состоянием митохондриальной дыхательной цепи [3–15, 26, 45, 51, 91, 103]. Так, у мышей C57BL/6 однократная внутрибрюшинная индукция ингибитора МФК I нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МРТР) подавляла аккумуляцию HIF-1 $\alpha$  в стриатуме в ответ на последовательные гипоксические воздействия (8 %  $O_2$ , 4 ч). Точно так же в нейрональной культуре, где имелся 40%-й дефицит активности МФК I, гипоксическая индукция HIF-1 $\alpha$  и его связывание в ядре с ДНК (образование транскрипционного активного комплекса HRE), были резко снижены, однако они восстанавливались в присутствии сукцината.

Нами показано, что и срочная и долгосрочная активация экспрессии HIF-1 $\alpha$  после гипоксических воздействий коррелировала с активностью сукцинатоксидазного окисления и характеризовалась как ткане-, так и феноспецифичностью. В неокортексе неустойчивых к гипоксии крыс при гипоксических воздействиях в режиме прекондиционирования наблюдается быстрая инактивация МФК I и переключение работы на сукцинатоксидазное окисление [1–3, 8, 64–66], коррелирующее со срочной экспрессией HIF-1 $\alpha$ , а также снижением формирования срочной и отсроченной резистентности. При тяжелых формах гипоксии способность к экспрессии HIF-1 $\alpha$  и формированию срочной и долгосрочной резистентности у неустойчивых к гипоксии животных нарушалась. Если, однако, переключения работы дыхательной цепи при гипоксических воздействиях от МФК I к МФК II не происходило, как, например, в КГМ высокоустойчивых к гипоксии крыс, аккумуляция HIF-1 $\alpha$  была снижена, либо вообще отсутствовала [2, 3–5, 60–63, 65, 66], и ни срочная, ни долгосрочная резистентность не формировались. Таким образом, индукция HIF-1 $\alpha$  усиливается в условиях низкой активности МФК I и высокой активности МФК II.

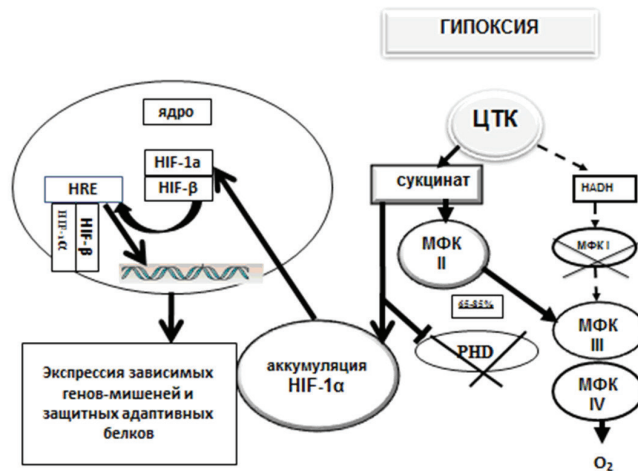


Рис. 2. Взаимодействие в условиях гипоксии сукцинатоксидазного окисления (МФК II) и транскрипционной активности HIF-1 $\alpha$ . Активация при гипоксии МФК-II способствует ингибированию пролилгидроксилазных реакций (PHD), аккумуляции HIF-1 $\alpha$ , его транслокации в ядро и экспрессии HIF-1 $\alpha$ -зависимых генов адаптации. МФК – митохондриальный ферментный комплекс. ЦТК – цикл трикарбоновых кислот. PHD – пролилгидроксилазные реакции

В свою очередь показано, что HIF-1 $\alpha$  может влиять на работу дыхательной цепи: через активацию пируватдегидрогеназы киназы I он способствует ингибированию пируватдегидрогеназы и тем самым подавляет окисление пирувата, что может быть одной из причин инактивации МФК I (см. рис. 2) [50].

Итак, существует генетически детерминированная сопряженность в функционировании митохондриальной дыхательной цепи и транскрипционной экспрессии индуцируемых гипоксией генов в условиях гипоксии, в которой субстраты цикла Кребса выполняют сигнальную функцию и регулируют активность пролилгидроксилазных реакций. Все эти факты указывают на участие митохондриальной дыхательной цепи и ее субстрата сукцината в регуляции транскрипционной экспрессии индуцируемых гипоксией генов (см. рис. 2).

Следует, однако, учитывать, что избыточное накопление сукцината в тканях при разных патологиях, связанное либо с нарушением окислительной функции сукцинатдегидрогеназы или дефицитом этого фермента, может быть причиной гипервысокого содержания HIF-1 $\alpha$  в тканях, что ведет к стимуляции пролиферативной активности, энцефалопатиям и образованию опухолей [26]. Показано, например, что мутации сукцинатдегидрогеназы ведут к карциноме почек, желудка, раку щитовидной железы [18, 91]. При этом в тканях происходит снижение пролилгидроксилазной активности, накопление HIF-1 $\alpha$  в ядре и цитозоле, которое может быть связано с ингибированием ( $\alpha$ )-кетоглутаратзависимых оксигеназ, в том числе проколлаген-пролилгидроксилазы, контролирующей его протеасомную деградацию [13–15, 51, 91].

### **Роль митохондрий в межклеточных взаимодействиях**

Сенсационным открытием последнего десятилетия стало установление факта, что интермедиаты цикла Кребса сукцинат и

$\alpha$ -кетоглутарат, помимо их участия в электронно-транспортной функции митохондриальной дыхательной цепи, являются специфическими лигандами двух G-белок-сопряженных рецепторов из семейства P2Y пуринорецепторов: GPR91 и GPR99 [42]. Поэтому гены, кодирующие эти рецепторы, были названы соответственно SUCNR1 (для сукцинатзависимого рецептора) и OXGR1 (для  $\alpha$ -кетоглутарат- или оксиглутаратзависимого рецептора) [77]. Поступая из клеток в кровь, в которой эти субстраты обнаруживаются в микромолярных концентрациях, они выполняют регуляторную функцию сигнальных молекул, ответственных в конечном счете за поддержание метаболического гомеостаза на системном уровне.

Сигнальная функция сукцината подтверждается многочисленными фактами. Так, известно, что его экстраклеточная аккумуляция увеличивает реабсорбцию фосфата и глюкозы, стимулирует гликолиз, увеличивает уровень гемоглобина, тромбоцитов и нейтрофилов у мышей при моделировании индуцированной хематотерапией миелосупрессии [42]. С усилением сукцинатоксидазного окисления при гипоксии связывают увеличение содержания Са в цитозоле и матриксе и сопряженный процесс активации фосфолипазы A2, набухание митохондрий, снижение постгипоксического ацидоза, активацию митохондриального  $K_{ATP}$ -зависимого канала [100–102]. Сукцинат увеличивает реабсорбцию фосфата и глюкозы в проксимальных трубчатках и стимулирует глюконеогенез [40].

Сукцинат принимает активное участие во внутриклеточном метаболизме. Яркое подтверждение этого – его роль в метаболизме инсулина в клетках островков Лангергенса [66]. Он обладает антиацидотическими свойствами и оказывает нормирующее действие на буферные свойства крови, увеличивая сродство кислорода к гемоглобину, т.е. облегчает его высвобождение в гипоксических условиях. Улучшается венозный отток, оксигенация тканей и работа сердечно-со-

судистой системы как в центральном, так и периферическом участках. В глюконеогенез вовлекаются недоокисленный лактат и другие метаболиты [12]. Имеются данные о том, что существует сукцинатконтролируемый электронный шунт между периферическими клетками и легкими. В условиях гипоксии сукцинат транспортируется с кровью из периферических гипоксических тканей в легкие, где его синтез затруднен в связи с более высокой оксигенацией, и используется там в качестве энергетического субстрата, необходимого для легочной вазоконстрикции. При этом он окисляется в митохондриях легких до фумарата, который через кровь снова поступает к периферическим клеткам и в фумаратредуктазной реакции вновь образует сукцинат [23, 76].

На настоящий день установлено, что сукцинатзависимый GPR91 локализован в плазматической мембране [43]. Он обнаружен более чем в 20 тканях и спектр его локализации постоянно расширяется. Наибольшей способностью к его экспрессии при гипоксии обладают почки (корковый слой и дистальные трубочки), а также печень [27], селезенка, тонкая кишка, мочевого пузыря. Рецептор специфически активируется только сукцинатом, который способствует также его интернализации [43]. Активация рецептора сукцинатом реализуется по крайней мере через два сигнальных пути (PI3K и ERK). Так как сукцинат индуцирует аккумуляцию инозитолфосфата и увеличение  $[Ca^{2+}]_i$ , а также активирует Erk, предполагается, что его активирующее действие на GPR91 сопряжено, по крайней мере, с передачей сигнала через  $G_i/G_o$  и  $G_q$  [43, 102]. Тем не менее рецепторно-сигнальная функция сукцината, по-видимому, тканеспецифична [43].

В почках индуцированная сукцинатом экспрессия GPR91, сопровождающаяся его интернализацией, вовлекает ренин-ангиотензиновую систему. Эта активация является звеном специфического для почек паракринного сигнального пути, инициируемого

высокой концентрацией глюкозы [17, 88, 98, 102]. GPR91-сигнальный каскад включает локальную аккумуляцию сукцината, а также экспрессию и интернализацию в эндотелиальных клетках почечных канальцев рецептора GPR91. При этом в процессе сигнальной трансдукции увеличиваются эндотелиальное содержание  $Ca^{2+}$ , образование NO и простагландина (PGE2) и их паракринное действие на смежные ренинпродуцирующие клетки. Этот каскад может модулировать почечную функцию и способствовать удалению различных продуктов метаболизма путем гиперфльтрации. Однако при длительной гиперэкспрессии сукцината он может, видимо, служить связующим звеном в развитии таких патологий, как диабет или синдром гиперактивации ренин-ангиотензивной системы, системной гипертензии и органических нарушений и способствует развитию сосудисто-почечной гипертензии, которая в свою очередь провоцирует развитие атеросклероза, диабета и почечной недостаточности. [43, 86].

При ишемии печени рецептор GPR91 экспрессируется в звездчатых клетках органа. Однако сукцинатзависимый эффект в этом случае не связан с гипертензией. Рецептор трансформирует сигнал, связанный с увеличением внеклеточной концентрации сукцината, во внутриклеточный, способствующий активации звездчатых клеток в ответ на повреждение органа. [27]. Таким образом, и в этом случае при ишемии печени действие сукцината следует рассматривать, как паракринный сигнал [27].

Сукцинатзависимая экспрессия GPR91 при ишемии обнаружена в дендритных клетках. Ее результатом является продукция различных ангиогенных факторов, в том числе сосудистого фактора роста VEGF [84, 49]. Происходит сукцинатзависимая мобилизация Ca в клетке, индуцируется миграционная активность и активируются лиганды Толл-подобных рецепторов, продуцирующих провоспалительные цитокины.

Сукцинат усиливает антигенспецифиче-



скую активацию хелперовских Т-клеток у человека и мышей, т.е. участвует в иммунных реакциях организма. Сукцинатзависимая GPR9-регуляция включается в распознавание иммунологической опасности, контролируя способность ткани к отторжению трансплантатов [84].

Сукцинатзависимая активация GPR91 обнаружена в ретине грызунов, где он экспрессируется преимущественно в слое ретинальных ганглиев [88] и способствует васкуляризации, активируя продукцию проангиогенных гормонов и регулируя рост сосудов. Однако при диабете и ретинальной ишемии увеличение содержания сукцината усиливает нейроваскуляризацию, ведущую к ретинопатии [84].

GPR91 регулирует липолиз в адипоцитах [84]. Его активация способствует подавлению липолиза в условиях гипогликемии и избыточного накопления жирных кислот. Таким образом, сигнальная функция интермедиатов цикла трикарбоновых кислот участвует в регуляции энергетического гомеостаза [81].

Установлена роль сукцината и его рецептора в стимуляции роста гемопоэтических прогениторных клеток. мРНК GPR91 и

экспрессия белка были обнаружены в прогениторных клетках CD34<sup>+</sup> костного мозга человека, а также в эритроидных и мегакариотных культурах и эритролейкемических клетках линии TF-1 [42].

Однако тканеспецифические эффекты рецептора не ограничиваются локальными реакциями. Имеются данные о том, что сукцинатсопряженные реакции включаются в экспрессию генов глутамат- и допаминергических систем сигнализации [72]. Более того, получены экспериментальные доказательства, что через GPR91 и GPR99 может осуществляться метаболическая связь окислительных процессов в митохондриях с адренергической и холинергической системами [55]. Показано, например, что стимуляция физиологических функций адреналином включает избирательную активацию сукцинатдегидрогеназы, а сукцинат, действующий в микромолярных концентрациях как субстрат окисления, является сигнальной молекулой, стимулирующей выделение адреналина и норадреналина. Точно такая же обратная сигнальная связь существует между субстратом метаболизма митохондрий  $\alpha$ -кетоглутаратом и ацетилхолином .

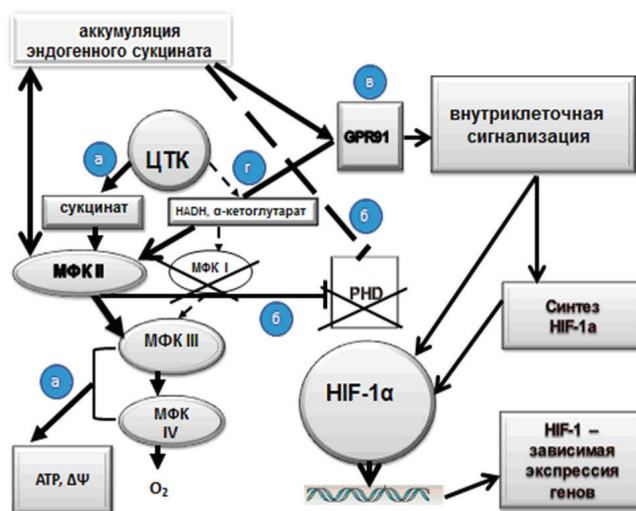


Рис. 3. Взаимодействие в условиях гипоксии митохондриальной дыхательной цепи (МФК II) и GPR91. Внутри- и внеклеточная аккумуляция сукцината при гипоксии приводит к активации МФК II (а), подавлению пролигидроксилазных реакций (б), активации сигнальной функции GPR91(в), контролирующей активность МФК II (г). Все в целом приводит к аккумуляции HIF-1 $\alpha$  и усилению его транскрипционной активности

Все в целом свидетельствует о том, что ответная реакция организма на гипоксию, первично реализуемая через активацию МФК II на субклеточном, митохондриальном уровне, способствует инициации каскада сукцинатзависимых взаимодействующих регуляторных механизмов, формирующихся как на клеточном, так и системном уровнях и контролирующих поддержание метаболического гомеостаза организма (рис. 3).

Таким образом, митохондриальная дыхательная цепь через сигнальные молекулы вовлечена не только в систему внутриклеточной, но и трансмембранной и межклеточной сигнализации, а сами митохондрии функционируют, как активные сигнальные органеллы и играют ключевую роль в важнейших регуляторных физиологических процессах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный в статье материал свидетельствует о том, что митохондрии вовлечены в механизмы внутриклеточной и межклеточной сигнализации и принимают участие в передаче информации по самым различным внутриклеточным сигнальным путям. К их первоначальной функции, связанной с уникальными свойствами терминального фермента дыхательной цепи цитохромоксидазы, добавилась новая – участие в регуляции кислородного гомеостаза не только клетки, но и организма в целом. Характерные фазные изменения в состоянии ферментов субстратного участка митохондриальной дыхательной цепи (МФК I и II) при гипоксии и переключение от окисления НАД-зависимых субстратов на сукцинатоксидазный путь являются регуляторным механизмом, реализующимся при любых формах кислородной недостаточности.

Этот механизм участвует по крайней мере в четырех важнейших регуляторных функциях: 1) сенсорной, связанной с изменением кинетических свойств МФК I и МФК II в ответ на градуальное снижение concentra-

ции кислорода в среде и направленной на выбор наиболее эффективного пути окисления энергетических субстратов в условиях гипоксии; 2) компенсаторной, ответственной за формирование срочных реакций адаптации при гипоксии, определяющих резистентность организма в этих условиях (эффекты прекодиционирования); 3) транскрипционной, направленной на активацию образования HIF-1 и генов, обеспечивающих длительную адаптацию организма к низким  $pO_2$ ; 4) рецепторной, отражающей участие митохондрий в системе межклеточной сигнализации. Во всех случаях необходимый результат достигается через активацию сукцинатоксидазного окисления, что позволяет рассматривать сукцинат как сигнальную молекулу.

Таким образом, митохондриальная дыхательная цепь в условиях гипоксии не только принимает непосредственное участие в формировании как ранних, так и поздних адаптивных признаков, но и вовлекается в сложнейшую систему внутриклеточной и межклеточной сигнализации, благодаря которой обеспечивается формирование системного ответа организма на дефицит кислорода.

Л.Д. Лукьянова

## СИГНАЛЬНА РОЛЬ МІТОХОНДРІЙ ПРИ АДАПТАЦІЇ ДО ГІПОКСІЇ

Обґрунтовується біоенергетичний механізм формування негайної адаптації до гіпоксії. Доводиться, що репрограмування роботи субстратної ланки дихального ланцюга (переключення окиснення НАД-залежних субстратів на сукцинатоксидазний шлях), яке відбувається на ранніх стадіях гіпоксії, виконує регуляторну роль у трьох найважливіших функціональних аспектах життєдіяльності організму при гіпоксії: 1) збереженні на ранніх стадіях аеробного синтезу енергії; 2) ініціації HIF-1 – залежних транскрипційних процесів, які беруть участь у формуванні реакцій адаптації, 3) рецепторній функції і реакціях міжклітинної сигналізації, тобто в системній регуляції. Все це дозволяє розглядати сукцинат як сигнальну молекулу, що бере участь у регуляції кисневого гомеостазу організму. Ключові слова: гіпоксія, адаптація, репрограмування роботи дихального ланцюга, митохондриальні ферментні комплекси I і II, HIF-1 $\alpha$ , GPR91.

L.D. Lukyanova

## MITOCHONDRIA SIGNALING IN ADAPTATION TO HYPOXIA

A bioenergetic mechanism for development of urgent adaptation to hypoxia is considered. Hypoxia induces reprogramming of respiratory chain function and switching from oxidation of NAD-related substrates (complex I) to succinate oxidation (complex II). Transient, reversible, compensatory activation of respiratory chain complex II is a major mechanism of urgent adaptation to hypoxia necessary for 1) succinate-related energy synthesis in conditions of oxygen deficiency and formation of urgent resistance in the body; 2) succinate-related stabilization of HIF-1 $\alpha$  and initiation of its transcriptional activity related with formation of urgent and long-term adaptation; 3) succinate-related activation of a succinate-specific receptor GPR91. Therefore succinate is a signaling molecule, and its effects are realized at three levels in hypoxia, intramitochondrial, intracellular and intercellular.

Keywords: hypoxia, adaptation, respiratory chain reprogramming, mitochondrial complexes I and II, HIF-1 $\alpha$ , GPR91.

*Institute of General Pathology and Pathophysiology, RAMS, Moscow, Russia*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Кирова Ю.И., Германова Э.Л., Лукьянова Л.Д. Фенотипические особенности динамики содержания HIF-1 $\alpha$  в неортексе крыс при различных режимах гипоксии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2012. – **154**(12). – С. 681–686.
- Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия. понятие, механизмы, коррекция // Там же. – 1997. – **124** (9). – С. 244–254.
- Лукьянова Л.Д. Митохондриальная дисфункция – типовой патологический процесс, молекулярный механизм гипоксии. – В кн.: Проблемы гипоксии. молекулярные, физиологические и клинические аспекты / Под ред. Лукьяновой Л.Д., Ушакова И.Б. – М., 2004. – С. 5–31.
- Лукьянова Л.Д. Сигнальная функция митохондрий при гипоксии и адаптации // Патогенез. – 2008, № 3. – С. 4–12.
- Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2011, № 1. – С. 3–19.
- Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Цыбина Т.А., Чернобаева Г.Н. Энерготропное действие сукцинатсодержащих производных 3-оксипиридина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2009. – **148**(10). – С. 388–392.
- Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Копаладзе Р.А. Закономерности формирования резистентности организма при разных режимах гипоксического прекодиционирования. роль гипоксического периода и реоксигенации // Там же. – 2009. – **147**(4). – С. 380–384.
- Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М., Цыбина Т.А., Германова Э.Л., Ткачук Е.Н., Эренбург И.В. Действие интервальной нормобарической гипоксии на кинетические свойства митохондриальных ферментов // Там же. – 2007, № 12. – С. 644–651.
- Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И. Влияние гипоксического прекодиционирования на свободнорадикальные процессы в тканях крыс с различной толерантностью к гипоксии // Там же. – 2011. – **151**(3). – С. 263–267.
- Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции // Биол. мембраны. – 2012, №4. – С. 238–252.
- Лукьянова Л.Д., Сукоян Г.В., Кирова Ю. И. О роли провоспалительных факторов, NO и некоторых показателей липидного обмена в формировании срочной адаптации к гипоксии и аккумуляции HIF-1 $\alpha$  // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2012. – **11**. – С. 510–514.
- Маевский Е.И., Розенфельд А.С., Гришина Е.В., Кондрашова М.Н. Коррекция метаболического ацидоза путем поддержания функций митохондрий. – Пушино, 2001.
- Agani F. H., Pichiule P., Chavez J.C., La Manna J.C.. The role of Mitochondria in the regulation of Hypoxia-inducible Factor 1 Expression during Hypoxia // JBC. – 2000. – **275**(46). – P. 35863–35867.
- Agani F. H., Puchowicz M., Chavez J.C., Pichiule P., LaManna J. Inhibitors of mitochondrial complex I attenuate the accumulation of hypoxia-inducible factor-1 during hypoxia in Hep3B cells // Compar. Biochem. and Physiol. – 2000. – **132**(1). – P. 107–109.
- Agani F.H., Pichule P., Chavez C., LaManna J.C. Inhibitors of mitochondrial complex I attenuate the accumulation of hypoxia-inducible factor-1 during hypoxia in Hep3B cells // Compar. Biochem. Physiol. – Part A. – 2002. – **132**(1). – P. 107–109.
- Aithal H.N., Ramasarma T. Activation of liver succinate dehydrogenase in rats exposed to hypobaric conditions // Biochem J. – 1969. – **115**(1). – P. 77–83.
- Baumbach L., Leyssac P.P., Skinner S.L. Studies on rennin release from isolated superfused glomeruli. effects of temperature, urea, ouabain and ethacrynic acid // J. Physiol. – 1976. – **258**. – P. 243–256.
- Baysal B.E. On the association of succinate dehydrogenase mutations with hereditary paraganglion // Trends Endocrinol. Metab. – 2003. – **14**. – P. 453–459.
- Brandt U. Proton translocation by membrane-bound NADH-ubiquinone oxidoreductase (complex I) through redox-gated ligand conduction // Biochem. Biophys. Acta. – 1997. – **1318**. – P. 79–91.
- Briere J.-J., Chretien D., Benit P., Rustin P. Respiratory chain defects. what do we know for sure about their consequences in vivo // BBA. – 2004. – **1659**. – P. 172–177.
- Brunk U.T., Terman A. The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging // Eur. J. Biochem. – 2002. – **269**. – P. 1996–2002.

22. Butow R.A., Avadhani N.G. Mitochondria signaling // The retrograde response. *Molecular Cell*. – 2004. – **14**(1). – P. 1–15.
23. Cascarano J., Ades I.Z., O’Conner J.D. Hypoxia. a succinate-fumarate electron shuttle between peripheral cells and lung // *J Exp Zool*. – 1976. – **198**(2). – P. 149–153.
24. Chandel N.S., Schumacker P.T. Cell depleted of mitochondrial DNA ( $\rho^0$ ) yield insight into physiological mechanisms // *FEBS Lett*. – 1999. – **454**. – P. 173–176.
25. Chandel N.S., Schumacker P.T. Cellular oxygen sensing by mitochondria. old questions, new insight // *J. Amer. Physiol*. – 2000. – **88**. – P. 1880–1889.
26. Chavez J.C., Agani F., Pichule P., LaManna J.C. Expression of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in the brain of rats during chronic hypoxia // *Ibid*. – 2000. – **89**(5). – P. 1937–1942.
27. Correa P.R., Kruglov E.A., Thompson M., Leite M.F., Dranoff J.A., Nathanson M.H. Succinate is a paracrine signal for liver damage // *J. Hepatology*. – 2007. – **47**. – P. 262–269.
28. Das J. The role of mitochondrial respiration in physiological and evolutionary adaptation // *Bioessays*. – 2006. – **28**(9). – P. 890–901.
29. Da Silva M.M., Sartori A., Belisle E., Kowaltowsky A.J. Ischemic preconditioning inhibits mitochondrial respiration, increase H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> release, and enhances K<sup>+</sup> transport // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. – 2003. – **285**. – P. 154–162.
30. Devin A., Rigoulet M. Mechanisms of mitochondrial response to variations in energy demand in eukaryotic cells // *Amer. J. Physiol. Cell Physiol*. – 2007. – **292**(1). – P. 52–58.
31. Di Lisa F., Ziegler M. Pathophysiological relevance of mitochondria in NAD<sup>+</sup> metabolism // *FEBS Lett*. – 2001. – **492**. – P. 4–8.
32. Duchon M.R. Roles of Mitochondria in Health and Disease. *Diabetes*. – 2004. – **53**. – P. 96–102.
33. Feldkamp T., Kribben A., Roeser N.F., Senter R.A., Kemner S., Venkatachalam M.A., Nissim I., Weinberg J.M. Preservation of complex I function during hypoxia-reoxygenation-induced mitochondrial injury in proximal tubules // *Amer. J. Renal. Physiol*. – 2004. – **286**(4). – P. 749–759.
34. Fiermonte G. Organization and sequence of the gene for the human mitochondrial dicarboxylate carrier. evolution of the carrier family // *Bioch. J*. – 1999. – **344**. – P. 953–960.
35. Felty Q., Roy D. Estrogen, mitochondria, and growth of cancer non cancer cells // *J. Carcinogenesis*. – 2005. – **4**, №1. – P. 1–34.
36. Genova M.I., C. Castelluccio, R. Fato, G. Parenti-Castelli, M. Merlo-Pich, G. Formigini, C. Bovina, M. Marchetti, G. Lenaz. Major changes in Complex I activity in mitochondria from aged rats may not be detected by direct assay of NADH-coenzymeQ reductase // *Biochem. J*. – 1995. – **311**. – P. 105–109.
37. Gnaiger E. Mitochondrial Physiology. The many Faces and functions of an organelle. MiP // Austria, 2005.
38. Goldberg N. D., Passonneau J. V., Lowry O.H. Effects of Changes in Brain Acid Cycle Intermediates // *J. Biol. Chem*. – 1966. – **241**. – P. 3997–4003.
39. Grai M.W., Burger G., Lang B.F. Mitochondrion evolution // *Science*. – 1999. – **283**. – P. 1467–1481.
40. Gullans, S. R., Kone, B. C., Avison, M. J., Giebisch, G. Succinate alters respiration, membrane potential, and intracellular K<sup>+</sup> in proximal tubule // *Amer. J. Physiol*. – 1988. – **55**. – P. F1170–F1177.
41. Gutman M. Modulation of mitochondrial succinate dehydrogenase activity, mechanism and function. *Mol // Cell Biochem*. – 1978. – **20**. – P. 41–60.
42. Hakak Y., Lehmann-Bruinsma K., Phillips Sh., Le Th., Llaw Ch., Connolly DT., Behan D.P. The role of the GPR91 ligand succinate in hematopoiesis // *J. Leukoc. Boil*. – 2009. – **85**. – P. 229–243.
43. He W., Miao F.J., Lin D.C. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan-G-protein-coupled receptors // *Nature*. – 2004. – **429**. – P. 188–193.
44. Hems, D. A., Brosnan, J. T. Effects of ischaemia on content of metabolites in rat liver and kidney in vivo // *Biochem. J*. – 1970. – **120**. – P. 105–111.
45. Hewitson K. S., Lienard B. M., McDonough M. A., Clifton I. J., Butler D., Soares A. S., Oldham N.J., McNeill L.A., Schofield C.J. Structural and mechanistic studies on the inhibition of the hypoxia-inducible transcription factor hydroxylases by tricarboxylic acid cycle intermediates // *J. Biol Chem*. – 2007. – **282**(5). – P. 3293–3230.
46. Hochachka P. W., Dressendorfer R. H. Succinate accumulation in man during exercise // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol*. – 1976. – **35**. – P. 235–242.
47. Hochachka P.W., Somero G.N. *Biochemical Adaptation – Mechanism and Process in Physiological Evolution* // New York. – Oxford University Press, 2001.
48. Hohl C., Oestreich R., Rösen P., Wiesner R., Grieshaber M. Evidence for succinate production by reduction of fumarate during hypoxia in isolated adult rat heart cells // *Arch Biochem, and Biophys*. – 1987. – **59**(2). – P. 527–535.
49. Kermorvant-Duchemin E., Sapieha P., Sirinyan M., Beauchamp M., Checchin D., Hardy P., Sennlaub F., Lachapelle P., Chemtob S. Understanding ischemic retinopathies. emerging concepts from oxygen-induced retinopathy // *Doc Ophthalmol*. – 2010. – **120**. – P. 51–60.
50. Kim J-W., Tchernyshyov I., Semenza G. L., Dang C. V. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase. A metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia // *Cell Metabolism*. – 2006. – **3**(3). – P. 150–151.
51. King A., Selak M. A., Gottlieb E. Succinate dehydrogenase and fumarate hydratase. linking mitochondrial dysfunction and cancer // *Oncogene*. – 2006. – **25**(34). – P. 4675–4682.
52. Kolvunen P., Hirsila M., Remes A.M., Hassinen I.E., Kivirikko K.I., Myllyharju J. Inhibition of hypoxia-inducible factor (HIF) hydrolases by citric acid cycle intermediates. possible links between cell metabolism and stabilization of HIF // *J Biol Chem*. – 2007. – **82**(7). – P. 4524–4532.

53. Komaromy-Hiller G., Sundquist P.D., Jacobsen L.J., Nuttall K.L. Serum succinate by capillary zone electrophoresis. marker candidate for hypoxia // *Ann Clin Lab Sci.* – 1997. – **27**(2). – P. 163–168.
54. Kondrashova M. N. The formation and utilization of succinate in mitochondria as a control mechanism of energization and energy state of tissue. – In: Chance B. (Ed.). *Biological and Biochemical Oscillators* // New York: Acad. Press. – 1993. – P. 373–397.
55. Kondrashova M.N., Doliba N.M. Polarographic observation of substrate-level phosphorylation and its stimulation by acetylcholine // *FEBS Lett.* – 1989. – **243**. – P. 153–155.
56. Kunz W.S. Kudin A.P., Vielhaber S., Blumke I. Mitochondrial complex I deficiency in epileptic focus of patients with temporal lobe epilepsy // *Ann. Neurol.* – 2000. – **48**. – P. 766–773.
57. Kushnir, M. M., Komaromy-Hiller, G., Shushan, B., Urry, F. M., Roberts, W. L. Analysis of dicarboxylic acids by tandem mass spectrometry. High-throughput quantitative measurement of methylmalonic acid in serum, plasma, and urine // *Clin. Chem.* – 2001. – P. 1993–2002.
58. Kusnetsov A.V., Schneeberger S., Seiler R., Brandacher G., Mark W., Steurer W., Sacs V., Usson Y, Margreiter R, Gnaiger E. Mitochondria. defects and heterogeneous cytochrome c release after cardiac cold ischemia and reperfusion // *Amer. J. Heart. Circ. Physiol.* – 2004. – **286**. – P. H1633–H1641.
59. Lukyanova L.D. Limiting steps of energy metabolism in brain in hypoxia // *Neurochem. Intern.* – 1988. – **13**(I). – P. 146–147.
60. Lukyanova L.D. Molecular, metabolic and functional mechanisms of individual resistance to hypoxia. In: Sharma B.K., Takeda N., et al. (eds), *Adaptation Biology and Medicine*, Narosa Publishing House New Dehli, India. – 1997. – **I**. – P. 261–272.
61. Lukyanova L. D. Cellular mechanism responsible for beneficial effects of hypoxic therapy. In: *Adaptation Biology and Medicine*. Moravec, et al. (eds), Narosa Publishing House New Dehli, India. – 2002. – **3**. – P. 290–303.
62. Lukyanova L.D. Novel approaches to the understanding of molecular mechanisms of adaptation. – In: *Adaptation Biology and Medicine*. Hargens A., Takeda N., Singal P.K. (eds). – 2004. – **4**. – P. 11–22.
63. Lukyanova L. D., A. M. Dudchenko. Regulatory role of the adenylate pool in the formation of hepatocyte resistance to hypoxia. – In: K.B. Pandolf, N. Takeda, P.K. Singal (eds.), *Adaptation Biology and Medicine*. Narosa Publishing House New Dehli, India. – 1999. – **2**. – P. 139–150.
64. Lukyanova L.D., Dudchenko A.V., Tsybina T.A., Germanova E.L., Tkatchuk E.N. Mitochondrial signaling in adaptation to hypoxia. – In: *Adaptation Biology and Medicine*. Eds Lukyanova L., Singal P., Takeda N. New Dehli, India. Narosa Publ. House. – 2008. – **5**. – P. 5–15.
65. Lukyanova L.D., Dudchenko A.M., Germanova E.L., Tsybina T.A., Kapaladse R.A., Ehrenbourg I.V., Tkatchouk E.N. Mitochondria signaling in formation of body resistance to hypoxia. Intermittent Hypoxia. from molecular mechanisms to clinical applications / Eds. Lei Xi, Serebrovskaya T. Nova Science Publishers, USA Chapter. – 2009. – **20**. – P. 423–450.
66. Lukyanova L. D., Germanova E. L., Kirova Yu. I. The Signal Function of Succinate and Free Radicals in Mechanisms of Preconditioning and Long-term Adaptation to Hypoxia. – In: *Adaptation Biology and Medicine. Cell Adaptations and Challenges*. Wang P., Kuo C.-H., Takeda N. and Singal P.K. (eds). – 2011. – **6**. – P. 251–277.
67. MacDonald M.J., Fahien L.A., Brown L.J., Hasan N.M., Buss J.D., Kendrick M. A. Perspective. emerging evidence for signaling roles of mitochondrial anaplerotic products insulin secretion // *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2005. – **288**. – P. E1–E15.
68. Maklashinas E., Sher E., Zhou H-Z, Gray M. Effect of anoxia/ reperfusion on the reversible active/de-active transition of complex I in rat heart // *BBA, Bioenergetics.* – 2002. – **1556**(1). – P. 6–12.
69. Mela L., Goodwin C.W., Miller L.D. In vivo control of mitochondrial enzyme concentrations and activity by oxygen // *Amer. J. Physiol.* – 1976. – **231**. – P. 1811–1816.
70. Michiels K. Physiological and pathological responses to hypoxia // *Amer. J. Pathology.* – 2004. – **164**. – P. 1875–1882.
71. Murphy E. Primary and Secondary Signaling Pathways in Early Preconditioning That Converge on the Mitochondria to Produce Cardioprotection // *Circulat. Res.* – 2004. – **94**. – P. 7–16.
72. Napolitano M., Centoze D., Gubellini P., Rossi S., Spiezia S., Bernardi G., Gulino F., Calabresi P. Inhibition of mitochondrial complex II alters strial expression of genes involved in glutamatergi signaling. possible implications for Huntington's disease // *Neurobiol. Dis.* – 2004. – **15**(2). – P. 407–414.
73. Nichols D.G., Samantha L.B. Mitochondria and Neuronal Survival // *Physiol Rev.* – 2000. – **80**(1). – P. 315–360.
74. Nishimura G, Proske R, Jm Doyama H, Higuchi M. Regulation of apoptosis by respiratory substrates // *FEBS Letters.* – 2001. – **505**, №3. – P. 399–404.
75. Nowak G., Clifton G. L, Bakajsova D. Succinate ameliorates energy deficits and prevents dysfunction of complex I in injured renal proximal tubular cells // *J. Pharmacol. Exp Therap.* – 2008. – **324**(3). – P. 1155–1162.
76. Paddenberg R., Ishak B., Goldenberg A., Faulhammer P., Rose F., Weissmann N., Braun – Dullaues R., Kummer W. Essential role of complex II of the respiratory chain in hypoxia-induced ROS generation in pulmonary vasculature // *Amer. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* – 2003. – **284**. – P. 1710–1719.
77. Peers Ch., Kemp P.J. Acute oxygen sensing. diverse but convergent mechanisms in airway and arterial chemoreceptors // *Respirat. Res.* – 2001. – **2**(3). – P. 145–149.
78. Peter M.T. Deen and Joris H. Robben Succinate Receptors in the Kidney // *J. Amer. Soc Nephrol.* – 2011. – **22**. – P. 1416–1422.
79. Pitkänen S., B.H. Robinson. Mitochondrial complex I deficiency leads to increased production of superoxide

- radicals and induction of superoxide dismutase // *J. Clin. Invest.* – 1996. – **98**. – P. 345–351.
80. Porwol T., Eheleben W., Brand V., Acker H. Tissue oxygen sensor function of NADPH oxidase isoforms, an unusual cytochrome  $a_3$  and reactive oxygen species // *Respirat. Physiol.* – 2001. – **128**(3). – P. 331–348.
81. Regard J.B., Sato I.T., Coughlin S.R. Anatomical profiling of G protein-coupled receptor expression // *Cell.* – 2008. – **135**. – P. 561–571.
82. Robinson B.H. Human Complex I deficiency. Clinical spectrum and involvement of oxygen free radicals in the pathogenicity of the defect // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1998. – **1364**. – P. 271–286.
83. Rouslin W., Millard R.W. Canine myocardial ischemia. defect in mitochondrial electron transfer complex I // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 1980. – **12**. – P. 639–645.
84. Rubic T., Lametschwandtner G., Hinteregger S., Kund J. (Triggering the succinate receptor GPR91 on dendritic cells enhances immunity // *Nat Immunol.* – 2008. – **9**. – P. 1261–1269.
85. Sadek H.A., Sweda P.A., Sweda L.I. Modulation of mitochondrial complex I activity by reversible  $Ca^{2+}$  and NADH mediated superoxide anion dependent inhibition // *Biochemistry.* – 2004. – **43**. – P. 8494–8502.
86. Sadagopan N., Roberds S.L., Major T., Preston G.M., Yu Y., Tones M.A. Circulating succinate is elevated in rodent models of hypertension and metabolic disease // *Amer. J. Hypertens.* – 2007. – **20**. – P. 1209–1215.
87. Sanborn T., Gavin W., Berkowitz S., Perille T., Lesch M. Augmented conversion of aspartate and glutamate to succinate during anoxia in rabbit heart // *Amer. J. Physiol.* – 1979. – **237**. – P. H535–H541.
88. Sapielha P., Sirinyan M., Hamel D., Zaniolo K, Joya J.-S., Cho J.-H., Honoré J.-C., Kermorvant-Duchemin E., Varma D. R., Tremblay S., Leduc M., Rihakova L., Hardy P., Klein W. H., Mu X., Mamer O., Lachapelle P., Di Polo A., Beauséjour C., Andelfinger G., Mitchell G., Sennlaub F., Chemtob S., The succinate receptor GPR91 in neurons has a major role in retinal angiogenesis // *Nat. Med.* – 2008. – **14**. – P. 1067–1076.
89. Sardanelli A.M., Papa S. Phosphorylation of an 18 kDa subunit of bovine Heart complex I by camp dependent kinase // *FEBS Lett.* – 1996. – **379**. – P. 299–301.
90. Sekine T., Miyazaki H., Endou H. Molekular physiology of renal organic anion transporters // *Amer. J. Renal Physiol.* – 2006. – **290**. – P. F251–F261.
91. Selak M.A, Armour S.M., McKenzie E. D. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF-prolyl hydroxylase // *Cancer Cell.* – 2005. – **7**. – P. 77–85.
92. Semenza G.L. Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1 // *Bioch. Pharmacol.* – 2002. – **64**. – P. 993–998.
93. Semenza G.L. Oxygen-dependent regulation of mitochondrial respiration by hypoxia-inducible factor 1 // *Biochem J.* – 2007. – **405**(1). – P. 1–9.
94. Semenza G.L. Involvement of oxygen-sensing pathways in physiologic and pathologic erythropoiesis // *Blood.* – 2009. – **114**(10). – P. 2015–2019.
95. Semenza G.L., Wang G. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation // *Mol. Cell Biol.* – 1992. – **12**. – P. 5447–5454.
96. Stroka D.M., Burkhardt T., Desballerts I. HIF-1 is expressed in normoxia tissue and displays an organ-specific regulation under systemic hypoxia // *FASEB J.* – 2001. – **15**. – P. 2445–2453.
97. Taegmeyer H. Metabolic responses to cardiac hypoxia. increased production of succinate by rabbit papillary muscles // *Circ Res.* – 1978. – **43**. – P. 808–815..
98. Toma I., Kang J.J., Sipos A., Vargas S., Bansal E., Hanner F., Meer E., Peti-Peterdi J. Succinate receptor GPR91 provides a direct link between high glucose levels and renin release in murine and rabbit kidney // *J. Clin. Invest.* – 2008. – **118**. – P. 2526–2534.
99. Wang G., Semenza G.L. Characterization of hypoxia-inducible factor I and regulation of DNA binding activity by hypoxia // *J. Biol Chem.* – 1993. – **268**. – P. 21513–21518.
100. Weinberg J.M., Venkatachalm M.A, Nancy F. Anaerobic and aerobic pathways for salvage of proximal tubules from hypoxia-induced mitochondrial injury // *Amer. J. Renal. Physiol.* – 2000. – **279**. – P. F927–F943.
101. Weinberg J.M., Venkatachalm M.A., Nancy F. Mitochondrial dysfunction during hypoxia/reoxygenation and its correction by anaerobic metabolism of citric acid cycle intermediates // *PNAS.* – 2000. – **97**(3). – P. 2826–2831.
102. Vargas S.L., Toma I., Kang J.J., Meer E.J., Peti-Peterdi J. Activation of the succinate receptor GPR91 in macula densa cells causes renin release // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 2009. – **20**. – P. 1002–1011.
103. Vaux E.C., Metzen E., Yeates K.M., Ratcliffe P.J. Regulation of hypoxia-inducible factor is reserved in the absence of a functioning respiratory chain // *Blood.* – 2001. – **98**. – P. 296–302.
104. Voos W., Rotgers K. Molecular chaperones as essential mediators of mitochondrial biogenesis // *BBA.* – 2002. – **1592**. – P. 51–62.
105. Zoccarato F., Cavallini L., Bortolami S., Alexandre A. Succinate modulation of  $H_2O_2$  release at NADH.ubiquinone oxidoreductase (Complex I) in brain mitochondria // *Biochem J.* – 2007. – **406**(1). – P.125–129.
106. Zhu H., Bunn F. Oxygen sensing and signaling. impact on regulation of physiologically important genes // *Respir Physiol.* – 1999. – **2**. – P. 239–247.

ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии  
РАМН, Москва, Россия  
E-mail: ldlukyanova@gmail.com

Материал поступил в  
редакцию 31.04.2013