

ԿԵՆՍԱԼԵՆԵՐԳԵՏԻԿԱՆ ՄԻՏՈՔՈՆԴՐԻՈՒՄԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԲՈՒԺՄԱՆ ՇԵՄԻՆ

Լ. Ա. ՄԻՄՈՆՅԱՆ

*Բժշկական գիտությունների թեկնածու, դոցենտ,
Մոսկվայի մարզային սոցիալ-հումանիտար պետական համալսարան,
Բժշկա-կենսաբանական դիսցիպլինների ամբիոն*

Ա. Ա. ՄԻՄՈՆՅԱՆ

*Կենսաբանական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր,
ՀՀ գիտության վաստակավոր գործիչ,
ԳԴՀ կենսաբանության, էկոլոգիայի և
առողջ ապրելակերպի ամբիոնի վարիչ,*

ՀՀ ԳԱԱ Հ. Բունիաթյանի անվան կենսաքիմիայի ինստիտուտ

Ա. Ս. ՄԱՐԱՐԱՆՅԱՆ

*Կենսաբանական գիտությունների թեկնածու, դոցենտ,
ԳԴՀ կենսաբանության, էկոլոգիայի և առողջ ապրելակերպի ամբիոն,
ՀՀ ԳԱԱ Հ. Բունիաթյանի անվան կենսաքիմիայի ինստիտուտ*

Ս. Հ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ

*ԳԴՀ կենսաբանության,
էկոլոգիայի և առողջ ապրելակերպի ամբիոնի լաբորանտ*

Հայտնի է, որ միտոքոնդրիոմներն ուզած աերոբ էուկարիոտ բջջի ցիտոպլազմային օրգանոիդներ են և բջջին ապահովում են անհրաժեշտ էներգիայով: Միտոքոնդրիոմների կառուցվածքի և ֆունկցիաների մասին ներկայումս հսկայական գիտական առաջընթաց է կատարվել: Դա վերաբերում է միտոքոնդրիոմների երկչերտ մեմբրաններին և ֆոսֆորիլացման մեխանիզմներին, այդ օրգանոիդների ներսում ֆերմենտային ռեակցիաների տեղակայմանը և կատալիտիկ ակտիվությանը, գլյուկոզայի փոխանակության ու թթվածնի յուրացման, ինչպես նաև իոնների փոխադրման պրոցեսներին: Ձևավորվել է կենսաբանության նոր հիմնարար ուղղություն՝ միտոքոնդրիոմաբանությունը, որը հետազոտում է բջջային կենսաբանության տեսական ու գործնական կարևոր խնդիրներ և կենսաէներգետիկայի մաս է կազմում:

Վերջին տասնամյակներին կարևոր աշխատանքներ են կատարվել միտոքոնդրիոմների ներսում, այսպես կոչված, ազատ ռադիկալների և, հատկապես, թթվածնի ակտիվ ձևերի առաջացման ու կուտակման վերաբերյալ [1, 4, 7, 8]: Ազատ ռադիկալները բջջները քայքայող, անկայուն արժեքականությամբ չհագեցած, ոչ զույգ էլեկտրոններ պարունակող ատոմներ կամ ատոմներ-

րի խմբեր են: Քիմիապես ակտիվ են, առաջանում են ջերմության, ուլտրամանուշակագույն, ռադիոակտիվ ճառագայթների, տարբեր թունավոր նյութերի և այլ ազդակների ներգործությամբ: Դրանց կյանքի տևողությունը կարող է տատանվել վայրկյանից մինչև տարիներ: Տարբեր ռեակցիաների ընթացքում առաջանում են $\text{HO}^\bullet$, $\text{H}^\bullet$, $\text{O}_2^\bullet$ և այլ ազատ ռադիկալներ, որոնք կուտակվում են բջջի կամ դրա օրգանոիդների մեջ՝ վնասելով դրանց կառուցվածքին ու ֆունկցիաներին:

Բջջին վնասող ազատ ռադիկալները և թթվածնի ակտիվ ձևերը ներմուծվում են ոչ միայն արտաքին աշխարհից, այլև գոյանում են հենց իր մեջ: Դա կատարվում է հետևյալ մեխանիզմով: Բջիջը սննդանյութերից իրեն անհրաժեշտ էներգիան ստանում է թթվածնի մասնակցությամբ: Ստացված գրեթե ամբողջ էներգիան օգտագործվում է բջջի կողմից և դրա միայն մեկ տոկոսը ծախսվում է թթվածնի ակտիվ ձևերի առաջացման վրա: Մարդու տարիքին զուգընթաց աճում է թթվածնի ակտիվ ձևերի, հետևաբար թույնի կուտակումը բջջի բաղադրամասերի և հատկապես միտոքոնդրիումների մեջ, որը և խթանում է ծերացման պրոցեսները, ինչպես նաև առաջացնում տարաբնույթ հիվանդություններ: Քանի որ միտոքոնդրիումները բջիջների համապարփակ օրգանոիդներ են և պարունակվում են բոլոր հյուսվածքների բջիջներում, հետևաբար թթվածնի ակտիվ ձևերը կուտակվելով դրանց մեջ կարող են առաջացնել կենսաբանական կառուցվածքների հետ կապված տարաբնույթ հիվանդություններ:

Օրգանիզմում գոյություն ունեն բնական մեխանիզմներ այդ ռադիկալները չեզոքացնելու և վնասազերծելու համար: Միաժամանակ այդ ռադիկալները չեզոքացնելու և հիվանդությունները կանխելու նպատակով օգտագործում են որոշակի նյութեր՝ հակաօքսիդանտներ: Օրգանիզմի տարբեր ախտաբանությունների դեպքում որպես հակաօքսիդանտ օգտագործվում է նաև α -տոկոֆերոլը (վիտամին E), որը դրսևորում է էֆեկտիվ ներգործություն ազատ ռադիկալները և թթվածնի ակտիվ ձևերը չեզոքացնելու գործընթացում:

Թթվածնի ակտիվ ձևերը միտոքոնդրիումներում գոյանում են դրանց մեմբրանի հիդրոֆոբ հատվածում և առաջացնում են լիպիդների գերօքսիդացման շղթայական ռեակցիաներ՝ վտանգելով կենսաբանական համակարգերի նորմալ կառուցվածքն ու ֆունկցիաները, հանգեցնում են միտոքոնդրիումների մեմբրանների էլեկտրական դիմադրողականության թուլացմանը, ճնշում են էներգիայի առաջացման ռեակցիաները, բջիջը էներգազրկվում և մահանում է:

Մոսկվայի Մ. Վ. Լոմոնոսովի անվան պետական համալսարանի Ա. Ն. Բելզերսկու անվան ֆիզիկո-քիմիական կենսաբանության ինստիտուտում Վ. Սկուլաչյովի կողմից հայտնաբերվել են կատիոններ, որոնք օժտված են մեմբրաններից միտոքոնդրիումների մեջ ինտենսիվորեն թափանցելու ընդունակությամբ [5, 6, 8]: Այդ կատիոններում իոնիզացված ատոմի լիցքը բաշխված է խոշոր հիդրոֆոր մոլեկուլի վրա, որը խոչընդոտում է ջրի դիպոլների օրինատացիան իոնիզացված ատոմի շուրջ և թույլ է տալիս կատիոններին անցնել միտոքոնդրիումի մեմբրանի միջով, օգտագործելով պոտենցիալների տրանսմեմբրանային տարբերության էներգիան: Այնուհետև պարզվեց, որ այդ կատիոնները կարող են ծառայել որպես քարշիչ-մոլեկուլներ՝ ապահովելով իրենց միացած չլիցքավորված մոլեկուլների թափանցումը և կուտակումը միտոքոնդրիումներում: Քանի որ միտոքոնդրիումի մատրիքը բջջի ներսում հանդիսանում է միակ բացասականորեն լիցքավորված հատվածը, ապա հակաօքսիդանտը, որը միացած է դրականորեն լիցքավորված թափանցող կատիոնի հետ, սկսում է ընտրողաբար կուտակվել միտոքոնդրիումներում, որտեղ ձևավորվում են թթվածնի ակտիվ ձևերը:

Վ. Սկուլաչյովի և նրա աշխատակիցների կողմից սինթեզվել է հակաօքսիդանտների մոր տիպ (SkQ), որոնք կազմված են պլաստոքինոնից, թափանցող կատիոնից և դեկանային կամ պենտանային լինկյորից: Հարթ երկշերտ ֆոսֆոլիպիդային մեմբրանների վրա ընտրվել են SkQ-ի այն ածանցյալները, որոնք օժտված են թափանցելու մեծ ընդունակությամբ: Նման ածանցյալ է պլաստոքինոնիլ-դեցիլ-եռֆենիլֆոսֆոնիումը (SkQ1), պլաստոքինոնիլ-դեցիլ-ռոդամին G (SkQR1) և մեթիլ-պլաստոքինոնիլ-դեցիլ-եռֆենիլֆոսֆոնիումը (SkQ3) [8]: Միտոքոնդրիումների վրա փորձարկվել են այդ նյութերի, ինչպես նաև ուբիքինոնի և ուբիքինոնիլ-դեցիլ-եռֆենիլֆոսֆոնիումի (MitoQ) հակա- և պրոօքսիդանտային հատկությունը: Պարզվել է, որ կատիոնային քիմոնները միկրոմոլեկուլային խտություններով ուժեղ պրոօքսիդանտներ են: Այդ միացությունների հակաօքսիդանտային հատկությունը դրսևորվում է փոքր (ենթամիկրոմոլեկուլային) խտություններով: Ցույց է տրվել, որ SkQ1-ն արագ վերականգնվում է միտոքոնդրիումների շնչառական շղթայի III կոմպլեքսի կողմից և վերականգնվող, բազմակի անգամ ներգործող հակաօքսիդանտ է: Մարդու ֆերրոբլաստների բջիջների վրա հաստատվել է, որ SkQ1-ը և SkQR1-ը արտակարգ ցածր խտություններով ($1 \times 10^{-12} \text{M}$) շրջափակում են H_2O_2 -ով բջիջներում դրսևորված ապոպտոզը: Այդ միացությունների բարձր խտություններն արգելակում են թթվածնի ակտիվ ձևերի կողմից հարուցված բջիջների մեռուկացումը:

Սկներին վրա կատարված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ SkQ1-ը արգելակում է ծերացման պրոցեսների զարգացումը, ընդ որում, դրա ազդեցությունը հատկապես նկատելի է ծերացման վաղ փուլերում: Այդ օրինաչափությունը դրսևորվում է նաև անողնաշարների (դրոզոֆիլների, դաֆնիաների) ծերացման օրինաչափություններն ուսումնասիրելիս:

SkQ1-ի ազդեցությունն ուղեկցվում է կաթնասունների ծերունական այնպիսի հիվանդությունների արգելակումով, ինչպիսիք են՝ ոսկրերի ամրացման ամբաժարարությունը, թիմուսի հետաճը, կատարակտը, աչքի ցանցենաբորբը, գլաուկոման և այլն: 250 մմ SkQ1 պարունակող կաթիլների օգնությամբ հնարավոր է եղել ցանցենաբորբի հետևանքով կուրացած 66 կենդանիներից վերականգնել 50-ի տեսողությունը: p53 սպիտակուցի ամբաժարարությամբ մկների մոտ SkQ1-ը կրճատում է փայծաղի բջիջներում թթվածնի ակտիվ ձևերի պարունակությունը, արգելակում է ավշագեղձի ուռուցքի (լիմֆոմայի) զարգացումը, որը կենդանիների մահվան հիմնական պատճառն է:

Կենդանուն չնչին քանակներով այդ հակաօքսիդանտների ներարկման դեպքում զգալիորեն մեղմանում է մեկուսացված սրտի առիթմիան, որն առաջացել էր ազատ ռադիկալների ներգործությամբ: Փոքրանում են սրտամկանի ինֆարկտի և ինսուլտի տարածման գոտիները:

Բերված տվյալները համոզիչ կերպով ցույց են տալիս, որ SkQ խմբի միացությունները միտոքոնդրիումներում բարձր էֆեկտիվությամբ և վերականգնվելու ընդունակությամբ օժտված հակաօքսիդանտներ են:

Այս չափազանց կարևոր տեսական ու գործնական աշխատանքների կատարման նպատակով մշակվել է գիտական նախագիծ, որին մասնակցում են ավելի քան 300 գիտնականներ Մոսկվայի պետական համալսարանի Ա. Ն. Բելոզերսկու անվան ֆիզիկո-քիմիական կենսաբանության և այլ ինստիտուտներից, ինչպես նաև գիտնականներ ԱՄՆ-ից, Շվեդիայից, Գերմանիայից ու Հայաստանից: Հսկայածավալ աշխատանք է կատարվել լաբորատոր կենդանիների ու բջջային մշակույթների վրա: Ցույց է տրվել, որ, «Սկուլաչյուփի իոնները» իրենց բուժական արդյունավետությամբ ու անվտանգությամբ հարյուր և ավելի անգամ գերազանցում են գոյություն ունեցող հակաօքսիդանտներին: Դրան պետք է ավելացնել նաև, որ այդ բուժական տեխնոլոգիայի կիրառության ղուրորը շատ լայն է, քանի որ գործնականում օրգանիզմում բոլոր օրգանների բջիջները պարունակում են միտոքոնդրիումներ և առաջացնում թթվածնի ակտիվ ձևեր:

Վերը բերված ախտաբանությունների ոչ լրիվ ցանկը ցույց է տալիս, որ արդի կենսաէներգետիկան կանգնած է միտոքոնդրիումական հիվանդությունների հնարավոր բուժման շեմին և որպես կանխարգելման ու պոտենցիալ բուժման դեղամիջոց հեռանկարային կարող են լինել ստեղծված մոր հակաօքսիդանտային պատրաստուկները:

Ակադեմիկոս Վ. Սկուլաչովի առաջարկությամբ ԳԱԱ Յ. Բունիաթյանի անվան կենսաքիմիայի ինստիտուտի սաղմնաքիմիայի լաբորատորիան ևս մասնակցում է այդ գիտական ծրագրին: Նշված լաբորատորիայում կարևոր արդյունքներ էին ստացվել սպիտակ առնետների մոտ կորագլուխ մակածված էպիլեպսաման մոպանների ժամանակ լիպիդային փոխանակության սպեցիֆիկ խանգարումների, մետաղապրոտեինների քանակական տեղաշարժերի, ազատ ռադիկալային գերօքսիդացման վերաբերյալ [2, 3]: Կատարված գիտական աշխատանքների այդ արդյունքներից ելնելով խնդիր է դրվում առնետների էպիլեպսաման մոպանների մոդելի վրա հետազոտել մոր հակաօքսիդանտային միացությունների ազդեցությունը: Այդ հետազոտությունները հնարավորություն կտան մշակել ավելի արդյունավետ եղանակներ էպիլեպսիայի կանխարգելման ու բուժման համար: Կրացահայտեն մոլեկուլային-կենսաբանական մոր մոտեցումներ ֆիզիոլոգիական ակտիվությամբ օժտված հակաօքսիդանտների վերաբերյալ՝ դրանք կլինիկայում և փորձարարական նպատակներով օգտագործելու համար:

Բանալի քառեր – կենսաէներգետիկա, իտոքոնոդրիում, թթվածնի ակտիվ ձևեր, թափանցող կատիոններ, SkQ1

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Антоненко Ю. Н., Аветисян А. В., Бакеева Л. Е., Симонян Р. А., Скулачев В. П. и др., Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. 1. катионные производные пластохинона: синтез и исследование in vitro. // Биохимия, 2008, Т. 73, N 12, С. 1589-1606.
2. Карагезян К. Г., Симонян Л. А., Овсепян Л. М., Симонян А. А. и др., Специфика изменения интенсивности течения процессов свободнорадикального окисления липидов в различных биологических системах организма в эксперименте при вызванных коразолом эпилептиформных припадках. // Докл. АН Российской Федерации, 2005, Т. 404, N 3, С. 415-418.
3. Карагезян К. Г., Симонян Л. А., Симонян А. А. и др., Особенности нарушений метаболизма фосфолипидов в мембранах эритроцитов белых крыс при вызванных коразолом эпилептиформных припадках. // Докл. АН Российской Федерации, 2005, Т. 404, N 3, С. 547-550.
4. Скулачев В. П., Попытка биохимиков атаковать проблему старения: "Мегапроект" по проникающим ионам. Первые итоги и перспективы. // Биохимия, 2007, Т. 72, N 12, С. 1700-1714.
5. Antonenko Y. N., Perevoshchikova I. V., Rokitskaya T. I., Simonyan R. A., Skulachev V. P. et al., Effect of liposomes on energy-dependent uptake of

the antioxidant SkQR1 by isolated mitochondria. // J. Bioenerg. Biomembr., 2012, V. 44, N 4, P. 453-460.

6. Bakeeva L. E., Barskov I. V., Egorov M. V., Skulachev V. P. et al., Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 2. Treatment of some ROS- and Age-related diseases (heart arrhythmia, heart infarctions, kidney ischemia, and stroke). // Biochemistry-Moscow, 2008, V. 73, N 12, P. 1288-1299.
7. Severina I. I., Vyssokikh M. Y., Simonyan R. A., Skulachev V. P. et al., Effects of lipophilic dications on planar bilayer phospholipid membrane and mitochondria. // Biochimica et Biophysica Acta-Bioenergetics, 2007, V. 1767, N 9, P. 1164-1168.
8. Skulachev V. P., Antonenko Y. N., Cherepanov D. A., Chernyak B. V., Simonyan R. A. et al., Prevention of cardiolipin oxidation and fatty acid cycling as two antioxidant mechanisms of cationic derivatives of plastoquinone (SkQs). // Biochimica et Biophysica Acta., 2010, V. 1797, N 6, P. 878-889.

БИОЭНЕРГЕТИКА НА ПОРОГЕ ЛЕЧЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Л. А. СИМОНЯН

*Кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра медико-биологических дисциплин Московского
государственного социально-гуманитарного университета РФ*

А. А. СИМОНЯН

*Профессор, заслуженный деятель науки РА,
заведующий кафедрой биологии, экологии и здорового образа
жизни ГГУ,
Институт биохимии им. Г. Бунятяна НАН РА*

А. С. МАРГАРЯН

*Кандидат биологических наук, доцент,
кафедра биологии, экологии и здорового образа жизни ГГУ,
Институт биохимии им. Г. Бунятяна НАН РА*

М. Г. ОГАННИСЯН

Лаборант кафедры биологии, экологии и здорового образа жизни ГГУ

В обзорной статье приведены новые данные об образовании активных форм кислорода во внутренней мембране митохондрий, которые являются серьезной угрозой для клеток и организма. В Институте физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского МГУ академиком В. П. Скулачевым и сотрудниками синтезированы новые типы антиоксидантов, составленных из пластохинона, проникающего катиона и деканового или

пентанового линкера, которые способны проникнуть через мембраны митохондрий и нейтрализовать активные формы кислорода. На митохондриях изучены анти- и прооксидантные свойства этих веществ. Благоприятное воздействие этих соединений обнаружено при таких заболеваниях, как остеопороз, инволюция тимуса, ретинопатия. Эти соединения уменьшают зоны инфаркта миокарда и инсульта. Сделано заключение о перспективности этих препаратов как потенциальных лекарственных средств при лечении широкого круга тяжелых патологий человека и животных.

Ключевые слова: биоэнергетика, митохондрии, активные формы кислорода, проникающие катионы, SkQ1

BIOENERGETICS ON THE VERGE OF MITOCHONDRIAL DISEASES TREATMENT

L. A. SIMONYAN

*PhD of Medical Sciences, Assistant Professor,
Moscow Regional Socio-Humanitarian University,
Chair of Medico-biological Disciplines*

A. A. SIMONYAN

*Doctor of Biology, Professor, RA Honoured Scientist,
Head of GSU Chair of Biology, Ecology and Healthy Lifestyle,
Institute of Biochemistry after H.Buniatian, NAS RA, Yerevan*

A. S.MARGARYAN

*PhD of Biology, Assistant Professor,
GSU Chair of Biology, Ecology and Healthy Lifestyle,
Institute of Biochemistry after H.Buniatian, NAS RA, Yerevan*

M. H. HOVHANNISYAN

*Laboratory Assistant of GSU Chair of Biology,
Ecology and Healthy Lifestyle*

In a review article presents new data on the formation active form of oxygen in the inner membrane of mitochondria, which are a serious threat to the cells and the organism. Academician V.P. Skulachev et al. in Institute of Physical and Chemical Biology A.N. Belozersky were synthesized new types of antioxidants composed of plastoquinone, penetrating cation and decane or pentane linkers, which are able to penetrate through the mitochondrial membrane and neutralize active forms of oxygen. On mitochondria was studied the anti – and prooxidant properties of these substances. Beneficial effects of these compounds are found in diseases such as osteoporosis, involution of the thymus, retinopathy. These compounds reduce the area of myocardial infarction and stroke. The conclusion about the prospects of these medicaments as potential therapeutic agents for the treatment of a wide range of serious human and animal pathologies.

Key words: bioenergetics, mitochondrium, active form of oxygen, SkQ1