

Митохондриально-метаболический каскад как единая модель полиморбидности: от реверсивного транспорта электронов до точки разрыва

Автор: Д. Варзегов

Исследовательская группа БИОНЕКТИКА, г. Красноярск

Аннотация

Полиморбидность — одновременное развитие ожирения, сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, депрессивных расстройств и хронического болевого синдрома — представляет собой не случайную комбинацию нозологий, а проявление единого патогенетического механизма. В настоящей работе предложена синтетическая модель митохондриально-метаболического каскада (ММК), объединяющая девять фундаментальных открытий XX и XXI веков в логическую последовательность. Центральным звеном модели выступает кислород-электронная ось стабильности, нарушение которой — хронический избыток электронов от глюкозы и свободных жирных кислот при относительной тканевой гипоксии — ведёт к редокс-перегрузке дыхательной цепи, реверсивному транспорту электронов (RET), окислению тиоловых групп митохондриальной поры (mPTP), энергетическому коллапсу и высвобождению митохондриальных DAMPs, запускающих стерильное воспаление.

Модель позволяет объяснить ряд клинических парадоксов, включая TOFI-фенотип (метаболически аномальное ожирение у лиц с нормальной массой тела) и закономерную неэффективность монотерапии отдельных симптомов. На основе модели обоснована потенциальная точка разрыва каскада — селективная нейтрализация гидроксил-радикала и пероксинитрита молекулярным водородом (H_2). В качестве перспективного способа пролонгированной доставки H_2 рассматривается технология на основе энтеросолюбильной матрицы гидрида магния (MgH_2), находящаяся на стадии лабораторного синтеза и требующая доклинической верификации.

Ключевые слова: митохондрии, реверсивный транспорт электронов, RET, mPTP, окислительный стресс, молекулярный водород, гидрид магния, метаболический синдром, стерильное воспаление, DAMPs.

Введение

Современная клиническая медицина сталкивается с проблемой полиморбидности как нормы, а не исключения [1]. Пациент с ожирением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2

типа и депрессивным расстройством наблюдается у нескольких специалистов, каждый из которых реализует симптом-ориентированную стратегию. Однако биохимическая логика указывает на то, что перечисленные состояния могут быть не независимыми заболеваниями, а последовательными стадиями единого процесса, ядром которого является дисфункция митохондрий [2, 3].

Цель настоящей работы — представить синтетическую модель митохондриально-метаболического каскада (ММК), объединяющую известные молекулярные механизмы в логическую цепь, обладающую предсказательной силой, и на её основе идентифицировать потенциальную точку терапевтического вмешательства.

Часть 1. Фундаментальные основания модели

Модель ММК опирается на девять ключевых открытий, каждое из которых раскрывает отдельный узел патогенетической цепи.

1. Эффект Варбурга (1930). Опухолевые клетки демонстрируют преимущественный аэробный гликолиз даже в присутствии кислорода [4]. В контексте метаболического синдрома этот феномен наблюдается в скелетных мышцах и адипоцитах при инсулинорезистентности: глюкоза метаболизируется до лактата, минуя окислительное фосфорилирование.

2. HIF-1 α (Semenza, 1995). Фактор, индуцируемый гипоксией, является центральным сенсором кислородного голодания и переключает метаболизм на анаэробный гликолиз, активируя гены-мишени гликолитического каскада [5].

3. Цикл Кори (1936). Лактат, произведённый в мышцах, транспортируется в печень, где ресинтезируется в глюкозу, замыкая энергозатратный цикл [6]. В условиях хронической гипоксии этот цикл становится патологическим механизмом поддержания гипергликемии.

4. Хемиосмотическая теория Митчелла (1961). Митохондрия функционирует как протонный насос: поток электронов по дыхательной цепи создаёт электрохимический градиент протонов ($\Delta\Psi_m$), энергия которого используется АТФ-синтазой [7].

5. Реверсивный транспорт электронов (RET, 2010-e). При достижении критически высокого $\Delta\Psi_m$ электроны начинают двигаться вспять от комплекса II к комплексу I, где происходит одноэлектронное восстановление кислорода с образованием супероксид-аниона ($O_2^{\cdot-}$). Chouchani et al. (2014)

продемонстрировали, что накопление сукцината при ишемии и его быстрое окисление при реперфузии индуцирует массиванный RET [8].

6. Свободнорадикальная теория старения (Harman, 1956). Возраст-ассоциированные заболевания рассматриваются как результат накопления макромолекулярных повреждений активными формами кислорода (АФК) [9].

7. Митохондриальная пора переходной проницаемости (mPTP, 1990-е). Белковый комплекс во внутренней мембране митохондрии, состоящий из циклофилина D, ANT и других компонентов, способен необратимо открываться при перегрузке матрикса кальцием и окислении критических тиоловых групп, что ведёт к коллапсу мембранного потенциала [10].

8. Молекулярный водород как селективный антиоксидант (Ohsawa et al., 2007). Показано, что H_2 селективно нейтрализует гидроксил-радикал ($\bullet OH$) и пероксинитрит ($ONOO^-$), не взаимодействуя с физиологическими сигнальными молекулами: H_2O_2 , $O_2^{\bullet -}$ и $NO\bullet$ [11].

9. Митохондриальные DAMPs (2010). При разрушении митохондрий в цитоплазму высвобождаются молекулы бактериального происхождения: митохондриальная ДНК (мтДНК, лиганд TLR9) и формилпептиды (лиганды FPR1), инициирующие стерильное воспаление [12].

Клиническая корреляция: наличие у пациента одновременно повышенного С-реактивного белка, инсулинорезистентности и астении с высокой вероятностью указывает на сочетанную активацию механизмов RET, mPTP и DAMPs.

Часть 2. Архитектура каскада ММК

Исходная аксиома

Метаболизм представляет собой управляемый поток электронов от субстратов (глюкоза, жирные кислоты) к терминальному акцептору — кислороду. Патологическое состояние возникает при дисбалансе: избыток электронов при недостаточной доставке кислорода.

Этап 0. Тканевая гипоксия

В отличие от системной гипоксемии, тканевая гипоксия при метаболическом синдроме развивается без снижения

парциального давления кислорода в артериальной крови. Механизмы включают:

(1) Гликация эритроцитов. Хроническая гипергликемия вызывает неферментативное гликирование мембранных белков эритроцитов, снижая их деформируемость и способность проходить через капилляры [13].

(2) Симпатическая вазоконстрикция. Хронический стресс индуцирует гипертонус симпатической нервной системы, спазм прекапиллярных сфинктеров и функциональное шунтирование капиллярного русла [14].

(3) Изменения реологии межклеточного матрикса. Накопление конечных продуктов гликирования (AGEs) приводит к формированию поперечных сшивок коллагена, снижая диффузионную проницаемость матрикса для кислорода [15].

(4) Нарушение гидродинамики цитоплазмы. Внутриклеточный ацидоз, дегидратация и дефицит АТФ повышают вязкость цитозоля, замедляя диффузию кислорода к митохондриям [16].

Этап 1. Гипергликемическая петля

Дефицит кислорода переключает метаболизм глюкозы на анаэробный гликолиз:

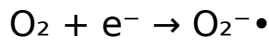


Резкое снижение выхода АТФ (2 против 30–32 при полном окислении) формирует сигнал энергетического голода в гипоталамусе, стимулируя потребление пищи несмотря на гипергликемию. Формируется самоподдерживающаяся петля: гипоксия → анаэробный гликолиз → дефицит АТФ → стимуляция аппетита → гипергликемия → гиперинсулинемия → усиление гликолиза без окисления [17].

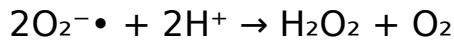
Лактат-ацидоз межклеточной среды вызывает высвобождение свободного железа (Fe^{2+}) из ферритина, создавая субстрат для последующей реакции Фентона [18].

Этап 2. Реверсивный транспорт электронов и генерация супероксида

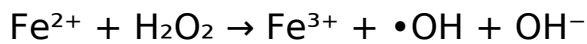
Избыток восстановленных эквивалентов ($NADH$ от глюкозы, $FADH_2$ от жирных кислот) перегружает дыхательную цепь. При достижении $\Delta\Psi_m \sim 180\text{--}200$ мВ (при норме 140–160 мВ) запускается RET [8, 19]:



Образовавшийся супероксид дисмутирует под действием супероксиддисмутазы:



В присутствии Fe^{2+} реакция Фентона даёт гидроксил-радикал:



Параллельно $\text{O}_2^{\bullet -}$ реагирует с оксидом азота с константой скорости $\sim 10^{10} \text{ M}^{-1}\text{c}^{-1}$:



$\bullet\text{OH}$ является наиболее реакционноспособным из известных радикалов (время жизни $\sim 10^{-9}$ с). ONOO^- вызывает необратимое нитрование тирозиновых остатков белков по 3-му положению ароматического кольца [20].

Этап 3. Окисление mPTP и энергетический коллапс

$\bullet\text{OH}$ окисляет критические тиоловые группы (-SH) в составе mPTP (циклофилин D, ANT). ONOO^- нитрирует те же мишени. Одновременно дефицит АТФ блокирует Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума и плазматической мембраны, вызывая накопление Ca^{2+} в матриксе [10, 21]. Сочетание окислительной модификации белков поры и кальциевой перегрузки приводит к необратимому открытию mPTP, коллапсу $\Delta\Psi\text{m}$ и набуханию матрикса с разрывом внешней мембраны [22].

Этап 4. Высвобождение DAMPs и стерильное воспаление

Разрушение митохондрий выбрасывает в цитоплазму молекулы, родственные бактериальным паттернам: мтДНК (неметилированные CpG-повторы — лиганд TLR9) и формилпептиды (лиганд FPR1). Активация NF- κ B запускает транскрипцию провоспалительных цитокинов — IL-1 β , IL-6, TNF- α [12, 23].

Этап 5. Нейровоспаление и замыкание каскада

Провоспалительные цитокины проникают через гематоэнцефалический барьер в области аркуатного ядра гипоталамуса, активируя микроглию. Активированная микроглия продуцирует ONOO^- , который нитрирует рецепторы лептина и

инсулина на POMC-нейронах, индуцируя центральную резистентность к сигналам насыщения [24, 25]. Одновременно микроглиальная активация усиливает симпатическую эфферентацию, усугубляя тканевую гипоксию. Каскад замыкается: переедание → RET → •OH/ONOO⁻ → mPTP → DAMPs → нейровоспаление → лептиновая резистентность → переедание.

Часть 3. Количественная оценка оксидативного ущерба

Для иллюстрации масштаба молекулярных событий может быть предложена следующая оценка.

Стандартная порция десерта (~150 г, содержащая ~45 г сахара, ~20 г насыщенного жира) приводит к поступлению в системную циркуляцию ~28 ммоль глюкозы в течение первого часа. При полном окислении каждая молекула глюкозы отдаёт 12 электронов в дыхательную цепь, что составляет ~560 ммоль электронов.

В условиях тканевой гипоксии консервативная оценка утечки электронов (0.1%) даёт ~0.56 ммоль электронов, восстанавливающих O₂ до O₂^{-•}:

$$0.56 \times 10^{-3} \text{ моль} \times 6.022 \times 10^{23} = 3.4 \times 10^{17} \text{ молекул O}_2^{-\bullet}$$

При взаимодействии 10% образовавшегося супероксида с NO• (константа скорости ~10¹⁰ M⁻¹s⁻¹, cGMP-зависимый NO• присутствует в эндотелии в наномолярных концентрациях) количество ONOO⁻ составляет порядка 3.4 × 10¹⁶ молекул на один приём пищи. Каждая молекула ONOO⁻ способна необратимо нитрировать один тирозиновый остаток белка [20, 26].

Данная оценка носит иллюстративный характер и опирается на допущение о 0.1% утечке электронов; реальная величина может варьировать в зависимости от степени выраженности тканевой гипоксии, активности СОД и доступности NO•.

Часть 4. Точки терапевтического вмешательства

Предсказательная сила модели ММК позволяет идентифицировать четыре точки приложения, одновременное воздействие на которые теоретически способно разорвать каскад.

Точка 1. Ограничение субстратного потока

Диетическое снижение поступления простых углеводов и насыщенных жиров уменьшает базальный поток NADH и FADH₂ в дыхательную цепь, снижая вероятность RET [27].

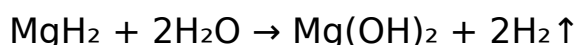
Точка 2. Восстановление оксигенации тканей

Мягкотканная мобилизация, кинезиотерапия и аэробные нагрузки снижают симпатическую гиперактивацию, восстанавливают капиллярный кровоток и лимфодренаж [28].

Точка 3. Селективная нейтрализация •ОН и ONOO⁻

Молекулярный водород (H₂) обладает уникальной среди известных антиоксидантов селективностью: он реагирует исключительно с •ОН (константа скорости $4.2 \times 10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) и ONOO⁻ ($\sim 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$), не затрагивая H₂O₂ и O₂^{-•}, выполняющие сигнальные функции, и NO•, необходимый для вазодилатации [11, 29].

Основной фармакокинетической проблемой H₂ как газа является короткий период полувыведения из крови (5–15 минут). Для обеспечения пролонгированного действия перспективной представляется технология доставки H₂ из твёрдофазного источника. Гидрид магния (MgH₂) гидролизуется в водной среде:



Побочным продуктом реакции является гидроксид магния — соединение с известным профилем безопасности. Mg²⁺, высвобождающийся в ходе реакции, потенциально способствует восполнению дефицита магния, характерного для метаболического синдрома [30].

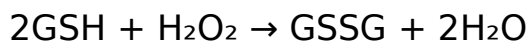
Ключевым технологическим вызовом является контроль кинетики гидролиза: в кислой среде желудка реакция протекает практически мгновенно. Исследовательской группой изучаются подходы на основе pH-чувствительных энтеросолюбильных полимеров и многослойного микрокапсулирования, обеспечивающих высвобождение H₂ преимущественно в тонком кишечнике (pH 6.8–7.4).

Ограничения. Технология находится на стадии лабораторного синтеза. Необходимы исследования по определению оптимального размера частиц, профиля растворения полимерной матрицы, стабильности микрокапсул при хранении и доклиническая оценка безопасности. Вопрос о том, способен ли H₂, высвобождаемый в просвете кишечника, создать в митохондриальном матриксе концентрацию, достаточную для конкуренции с миллимолярным пулом восстановленного глутатиона (GSH), реагирующего с •ОН с близкой константой

скорости ($\sim 10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$), остаётся открытым и требует экспериментального разрешения [31].

Точка 4. Восстановление редокс-системы глутатиона

Глутатион (GSH) — главный низкомолекулярный антиоксидант клетки. Глутатионпероксидаза (GPx) окисляет GSH до GSSG, восстанавливая H_2O_2 до воды:



Глутатионредуктаза, регенерирующая GSH, использует NADPH, синтезируемый в пентозофосфатном пути, субстратом для которого служит глюкоза — та самая, поступление которой в клетку затруднено из-за окислительного повреждения мембран и рецепторов GLUT4 [32].

Кроме того, функционирование GPx требует селена в качестве кофактора, Cu/Zn-СОД — цинка, АТФ-синтаза — магния, а восстановление окисленных мембран — фосфолипидов (фосфатидилхолина) [33]. Дефицит перечисленных микронутриентов создаёт «второй удар»: даже при снижении потока электронов и восстановлении оксигенации клетка лишена инструментов для нейтрализации уже существующих АФК.

Логика сочетанного применения

Монотерапия в любой из четырёх точек обладает ограниченной эффективностью: диета снижает поток электронов, но не устраняет уже образовавшиеся $\bullet\text{OH}$; мобилизация восстанавливает доставку кислорода, но при сохраняющемся избытке NADH RET может усилиться; H_2 нейтрализует $\bullet\text{OH}$ и ONOO^- , но не снижает скорость их генерации de novo; кофакторы обеспечивают работу GPx и СОД, но не способны напрямую элиминировать уже присутствующие высокоагрессивные радикалы. Теоретическое обоснование синергии четырёх точек составляет одно из центральных предсказаний модели ММК.

Часть 5. Клинический пример (иллюстрация)

В качестве иллюстрации потенциальной эффективности сочетанного протокола может быть приведено следующее наблюдение.

Пациентка, 52 лет, через 1.5 года после обширного геморрагического инсульта — стойкая гемиплегия, артериальная гипертензия 160/100 мм рт. ст. на фоне комбинированной антигипертензивной терапии, 1 группа инвалидности. Протокол

включал: диету с ограничением простых углеводов, мягкотканную мобилизацию и кинезиотерапию, кофакторы антиоксидантных ферментов (цинк, селен, фосфолипиды), пролонгированную доставку H₂.

Через 18 месяцев протокола: полное восстановление двигательной функции (возвращение к активному образу жизни), нормализация артериального давления до 120–125/75–80 мм рт. ст. без антигипертензивной терапии.

Данный клинический случай является единичным наблюдением и не позволяет дифференцировать вклад отдельных компонентов протокола. Для установления роли H₂-компонента требуются контролируемые исследования.

Заключение

Предложенная модель ММК представляет собой попытку синтеза разрозненных молекулярных механизмов в единую логическую цепь. Её ключевое предсказание состоит в том, что одновременное воздействие на четыре патогенетические точки способно разорвать самоподдерживающийся каскад, в то время как изолированное воздействие на одну из них обречено на ограниченную эффективность.

Модель не претендует на завершённость. Верификация её предсказаний — в том числе эффективности системы адресной доставки H₂ на основе гидрида магния — требует доклинических и впоследствии клинических исследований, которые составляют программу дальнейшей работы исследовательской группы.

Литература

1. Barnett K. et al. Epidemiology of multimorbidity. *Lancet*. 2012;380(9836):37–43.
2. Lowell B.B., Shulman G.I. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science*. 2005;307(5708):384–387.
3. Picard M. et al. Mitochondrial psychobiology. *Psychosom Med*. 2018;80(2):141–153.
4. Warburg O. *The metabolism of tumors*. London, 1930.
5. Semenza G.L. Regulation of oxygen homeostasis by HIF-1. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1999;15:551–578.
6. Cori C.F., Cori G.T. Glycogen formation in the liver from d- and l-lactic acid. *J Biol Chem*. 1929;81:389–403.
7. Mitchell P. Chemiosmotic coupling. *Nature*. 1961;191:144–148.
8. Chouchani E.T. et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury. *Nature*. 2014;515(7527):431–435.

9. Harman D. Aging: a theory based on free radical chemistry. *J Gerontol.* 1956;11(3):298-300.
10. Halestrap A.P. et al. The permeability transition pore. *Biochimie.* 2002;84(2-3):153-166.
11. Ohsawa I. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant. *Nat Med.* 2007;13(6):688-694.
12. Zhang Q. et al. Circulating mitochondrial DAMPs. *Nature.* 2010;464(7285):104-107.
13. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414(6865):813-820.
14. Grassi G. et al. Sympathetic activation in cardiovascular disease. *J Hypertens.* 2010;28(Suppl 1):S3-S8.
15. Semba R.D. et al. Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype? *J Gerontol A.* 2010;65(9):963-975.
16. Ellis R.J. Macromolecular crowding: obvious but underappreciated. *Trends Biochem Sci.* 2001;26(10):597-604.
17. Randle P.J. et al. The glucose-fatty acid cycle. *Lancet.* 1963;1(7285):785-789.
18. Kell D.B. Iron behaving badly. *Arch Toxicol.* 2009;83(11):965-977.
19. Murphy M.P. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J.* 2009;417(1):1-13.
20. Radi R. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. *J Biol Chem.* 2013;288(37):26464-26472.
21. Bernardi P. et al. The mitochondrial permeability transition pore. *Physiol Rev.* 2015;95(4):1111-1155.
22. Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore. *Biochem J.* 1999;341(2):233-249.
23. Krysko D.V. et al. Emerging role of damage-associated molecular patterns. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(6):421-432.
24. Thaler J.P. et al. Obesity is associated with hypothalamic injury. *J Clin Invest.* 2012;122(1):153-162.
25. Velloso L.A. et al. Hypothalamic inflammation and obesity. *Vitam Horm.* 2008;77:245-270.
26. Pacher P. et al. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007;87(1):315-424.
27. Feinman R.D. et al. Dietary carbohydrate restriction. *Nutrition.* 2015;31(1):1-13.
28. Pedersen B.K., Saltin B. Exercise as medicine. *Scand J Med Sci Sports.* 2015;25(Suppl 3):1-72.
29. Ohta S. Molecular hydrogen as a medical gas. *Pharmacol Ther.* 2014;144(1):1-11.
30. Guerrero-Romero F. et al. Magnesium and metabolic syndrome. *Acta Pharmacol Sin.* 2015;36(11):1387-1393.
31. Winterbourn C.C. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nat Chem Biol.* 2008;4(5):278-286.
32. Lu S.C. Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830(5):3143-3153.

33. Valko M. et al. Free radicals and antioxidants. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.