****

Адаптация представляет собой способность живых организмов приспосабливаться к изменяющимся условиям окружающей среды с одновременным повышением вероятности выживания и самовоспроизведения. Чрезвычайно широкое разнообразие живых форм нашей планеты (несколько миллионов видов), а также их обитание в различных естественных условиях свидетельствуют в пользу идеи о морфологической и биохимической адаптации к окружающей среде. Понятие адаптации не следует рассматривать применимо только к отдельному организму, адаптация – это процесс поддержания всей экосферы в относительно стабильном состоянии, то есть ее гомеостаза, и отдельные организмы являются лишь звеньями этого механизма. Процессы адаптации, с одной стороны, представляют собой основу для эволюции живых организмов, а с другой, являются неотъемлемой частью индивидуального развития организма.

Изучение приспособительных реакций организма к меняющимся условиям окружающей среды, таким как температура, ионный состав, содержание кислорода и токсических веществ, а также потребности к физической активности, актуально, как в плане развития фундаментальных представлений о механизмах физиологической и биохимической адаптации, так и в плане коррекции патофизиологических состояний организма, развивающихся в ответ на соответствующие изменения в окружающей среде. Использование биохимических методов для изучения адаптационных механизмов на уровне целого организма, отдельных органов, клеточных органелл и ферментативных систем является важным для проведения научных поисков в области экологической и эволюционной физиологии, биохимии и экологической медицины.

Лекция № Механизмы адаптации к экстремальным факторам среды

*Механизмы адаптаций к гипоксии*

Основные стадии формирования механизмов адаптации

Адаптация к гипоксии – это эволюционно сформировавшаяся реакция организма, направленная на поддержание жизнедеятельности в условиях дефицита кислорода. Она контролируется как центральными, так и межклеточными и внутриклеточными регуляторными механизмами, необходимыми для обеспечения внутриклеточного уровня кислорода, генерирования энергии и энергозависимых процессов. При этом различают две стадии формирования механизмов адаптации: 1) фазу индукции адаптации; 2) фазу формирования геномзависимых реакций долгосрочной адаптации (Bernaudin, 2002).

Фаза индукции адаптации – это период срочного генерализованного ответа на любое гипоксическое воздействие, в результате которого происходит одномоментная активация различных сигнальных регуляторных систем. Ведущую роль, в этом процессе играет система гипоталамус–гипофиз–надпочечники и ее основные медиаторы – катехоламины и кортикостероиды. Известно, что при этом происходит выброс аденозина, NO, опиоидов, брадикинина и других интермедиатов, которые связываются с рецепторами, сопряженными с G-белками (GPCR), и инициируют сигнальные пути, контролируемые различными киназами. Особое значение в этом процессе придается семейству протеинкиназ. Активация различных изоформ протеинкиназы С (PKC) приводит к открытию митохондриального КАТР-канала, повышению генерации Н2О2, что сопровождается активацией кальциевой и фосфоинозитольной регуляторных систем, а также глутаматергических, аденозин и ацетилхолинергических сигнальных путей, входящих в каскадные механизмы внутриклеточной передачи сигнала.

В отличие от этого, отсроченная или долговременная адаптация формируется при длительном или многократном гипоксическом воздействии на организм. Она сопровождается экспрессией специфических мРНК, белков и генов адаптации и характеризуется переходом регуляции кислородного гомеостаза на новый уровень. Функциональными показателями завершения этого периода является формирование механизмов, обеспечивающих оптимизацию масс-переносящих свойств крови, увеличение эффективности работы и мощности дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

*Экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора HIF1как критерий развития гипоксии тканей.* Ведущая роль в формировании адаптации к гипоксии принадлежит специфическому белковому фактoру, индуцируемому при гипоксии – HIF 1. В норме внутриклеточный уровень субъединицы HIF1α низок, так как она подвергается протеасомной деградации в кислородзависимых реакциях пролилгидроксилирования и убиквитинации.

 Роль HIF1 в формировании долгосрочной адаптации хорошо изучена. Согласно последним данным, прямыми или опосредованными мишенями HIF1 являются около 180 генов, кодирующих в условиях сниженного уровня О2 белки, необходимые для активации альтернативных компенсаторных аэробных и анаэробных реакций, ответственных за образование энергии и сохранение функциональной активности клетки.

 В настоящее время нерешенными остаются следующие принципиальные вопросы: 1) какие метаболические пути выполняют функцию сигнальных механизмов, ответственных за индукцию адаптации; 2) какова роль разных режимов гипоксического воздействия в индукции срочных механизмов адаптации; 3) какова роль этих механизмов в формировании отсроченных (или долгосрочных) механизмов адаптации к гипоксии; 4) какова роль фено- и генотипических особенностей организма в формировании срочной и долгосрочной адаптации.

Адаптации животных к температурному стрессу

Одним из определяющих компонентов воздействия на живые организмы являются те или иные составляющие экологических факторов. Приспособление человека и животных к низким и высоким температурным условиям окружающей среды всегда сопровождается приспособительными физиологическими сдвигами многих функциональных систем организма, что приводит к развитию нового, пограничного между нормой и патологией состояния, называемого «адаптация». В процессе эволюции у теплокровных организмов формировалась система терморегуляции, которая способствовала расширению ареала их обитания в широких пределах изменения внешней температуры. Известно, что система терморегуляции, как и другие физиологические системы организма, включает в себя: 1) специфические рецепторы; 2) центральное звено – структуры нейрогуморальной регуляции на разных уровнях ЦНС; 3) исполнительное звено – эффекторные органы. Не так давно появились сообщения, показывающие, что у мышей и других животных, а также человека обнаружены специфические рецепторы, которые отвечают за чувствительность тканей к низкой температуре. Так было показано, что белок TRPM8 одновременно является рецептором холода и ментола, и, обнаружен как у мышей, так и у человека. С этим ряд авторов связывает обезболивающий эффект низких температур. Под воздействием холода и ментола TRPM8 вызывает ток ионов кальция извне внутрь клетки, формируя разность потенциалов. По данным лабораторных исследований, и у мышей, и у человека белок TRPM8 «включается», когда окружающая температура опускается ниже -270 С.

Температура – важнейший термодинамический параметр, от которого зависит функциональность системы в целом. Особого внимания требуют биологические объекты, для которых изменение температуры окружающей среды будет влиять на жизнедеятельность организма. Всех животных в настоящее время принято делить на 3 группы:

* Гомойотермные (эндотермичные, теплокровные) – организмы, обладающие достаточным уровнем обмена веществ, благодаря которому возможно подержание постоянной температуры тела.
* Гетеротермные организмы, обладающие способностью, в зависимости от условий, проявлять свой метаболизм как гомойотермные (эндотермные), так и эктотермные.
* Пойкилотермные (эктотермичные, холоднокровные) – организмы, у которых в связи с пониженным уровнем метаболизма механизмы терморегуляции развиты неидеально, и температура тела прямо зависит от температуры окружающей среды.

Изменение температуры окружающей среды, как повышение, так и резкое понижение приводит к различным последствиям. На биохимическом уровне может наблюдаться денатурация белковых молекул, вследствии этого инактивация различных ферментов, деградация биологических мембран, нарушение в работе электронтранспортной цепи миторондрий. Поэтому организмам необходимы приспособления, благодаря которым целостность и жизнедеятельность клеток сохраняется.

Биохимические адаптации не выступают главным механизмом адаптации к неблагоприятным условиям. Эволюционно они вырабатываются у видов только тогда, когда не помогают другие способы: физиологические, морфоанатомические или поведенческие, приспособиться к экстремальным воздействиям без изменения постоянства клеток.

*Температурные адаптации на уровне ферментов*

При воздействии высоких температур на организм животного на молекулярном уровне происходит денатурация белковых молекул, а значит и ферментов. При денатурации третичной структуры нарушается уникальная, нативная структура фермента, что приводит к изменениям в активном центре (АЦ). Малейшие изменения АЦ способствуют потери активности фермента из-за нарушения комплементарности между субстратом и АЦ. Помимо изменений в самом белке-ферменте сильное воздействие на процесс денатурации оказывает гидратная оболочка. Повышение и /или понижение температуры приводит к физико-химическим изменениям гидратной оболочки, после чего связь ее с белком нарушается, при этом целостность молекулы ухудшается.

Адаптации, возникающие на молекулярном уровне, способствуют сохранению жизнедеятельности клетки. Сохранить постоянство метаболизма возможно несколькими путями:

* повышение концентрации ферментов
* синтез изоферментов
* изменение кинетических свойств ферментов
* изменение среды, в которой функционируют ферменты

При резких изменениях температуры окружающей среды у животных, для сохранения постоянства метаболизма, начинается активный синтез ферментных молекул. Такое увеличение ферментов позволяет исключить накопление субстрата в среде. Эта компенсация ограничивается возможностью синтеза ферментов и объемом клетки, тем не менее, имеются сведения, что при адаптации к низким температурам возрастает как активность, так и содержание в мышечной ткани сукцинатдегидрогеназы и цитохром-аа3-оксидазы, участвующие в окислительном фосфорилировании.

Другой более эффективный механизм температурной адаптации – это синтез изоферментов. Изоферменты – группа ферментов, катализирующие одну и ту же реакцию, но отличающихся рядом физико-химических свойств (электрофоретическая подвижность, pH-оптимум, термостабильность, сродство к субстрату). Возникают изоферменты вследствие генетических различий в первичной структуре белка-фермента.

Этот путь активируется, когда происходит постепенное изменение температуры окружающей среды. При данном пути адаптации происходит индукция синтеза одних ферментов и репрессия синтеза других. Так при понижении температуры синтезируются ферменты снижающие Еа с высокой скоростью. У фермента лактатдегидрогеназы существует пять изоформ. При этом изофермент H4 более значительно снижает энергию активации, чем M4. Поэтому при приспособлении к низким температурам в большей степени синтезируется первый, а к высоким – второй.

При третьем механизме температурной адаптации происходит изменение сродства фермента к субстрату. Это происходит из-за изменений, происходящих в АЦ. Причинами этих изменений являются изменение электростатических свойств АЦ, присоединение различных лигандов к ферменту, изменение его пространственной формы и т.д.

*Температурные адаптации на уровне мембран*

Известно, что в процессе адаптации пойкилотермных животных к пониженным или повышенным температурам существенную роль играют липидные перестройки мембранных систем клеток. Это связано с наличием в клеточных мембранах полиненасыщенных жирных кислот. В 1974 г. Синенским был введен термин “**гомеовязкостная адаптация**”, подразумевающий, что приспособление клеток холоднокровных организмов к различным температурным условиям происходит, в первую очередь, благодаря снижению вязкости мембран при пониженных температурах и увеличению указанного параметра при повышении температуры тела. Модификация физических свойств мембран происходит путем изменения степени ненасыщенности жирных кислот, входящих в состав липидов бислоев. Считается, что как следствие описанного процесса происходит изменение свойств мембраносвязанных ферментов, которые приобретают способность адекватно функционировать в изменяющихся температурных условиях. Однако существуют работы, указывающие на возможность не только липидной, но и белковой адаптации у пойкилотермных животных. В частности, указывается на изменение кинетических свойств транспортных АТФ-аз, которое может происходить за счет изменения полипептидных цепей ферментов, т.е. путем образования их изоформ.

Известно, что именно ненасыщенные жирные кислоты в структуре мембран определяют ее текучесть и сохранение жидкостных свойств при данных температурах. В существующей модели молекулярного механизма адаптации клеток к гипотермии первичная роль отводится мембранным липидам, в частности их способности к фазовым переходам в зависимости от температуры окружающей среды, и ферментам десатуразам, катализирующим синтез ненасыщенных жирных кислот. В соответствии с этой моделью при снижении температуры уменьшается текучесть мембран, это приводит к усиленному синтезу десатураз в клетке, их активации и, как следствие, к ускорению синтеза полиненасыщенных жирных кислот в мембранных липидах.

В результате этих процессов текучесть мембран восстанавливается. Таким образом, именно активность десатураз является одним из ключевых моментов в адаптации к низким температурам.

Исследуя сезонную динамику жирнокислотного состава у эктотермных животных очень трудно вычленить воздействие только изменяющегося термического режима, поскольку на протяжении сезона претерпевают колебания и другие сопутствующие абиотические и биотические факторы. Так, температурные адаптации на уровне липидов очень тесно сопряжены с качественными и количественными изменениями состава пищи, видовыми особенностями экологии и жизненных циклов гидробионтов.

Важная роль в адаптивных реакциях эктотермных организмов принадлежит докозагексаеновой кислоте (22:6ω3), которая благодаря особенностям строения обладает уникальными свойствами, позволяющими ей вместе с другими компонентами биомембран выполнять функции температурного стабилизатора липидных бислоев. Иными словами, полиненасыщенная цепь докозагексаеновой кислоты в жидкокристаллическом состоянии характеризуется максимальной равновесной и высокой кинетической гибкостью, а чувствительность ее средних геометрических размеров и других параметров к изменению температуры оказывается многократно более низкой по сравнению с насыщенными цепями.

 *Роль БТШ при стрессовых условиях*

Воздействие стрессовых факторов вызывает активацию защитных механизмов, которые помогают организмам адаптироваться к неблагоприятным условиям. Одним из таких механизмов, действующих на клеточном уровне, является синтез белков теплового шока (БТШ). БТШ обеспечивают защиту белков от повреждений, вызванных воздействием стрессовых факторов.

Экспрессия БТШ наблюдалась при такой температуре, которая была выше температуры постоянного обитания организмов. Экспрессия БТШ70 в ответ на тепловой стресс можно рассматривать как универсальный феномен организмов, обитающих на Земле (рис.1).

Клетки и организмы подвергаются не только тепловому, но и холодовому стрессу. Подобно специфическому ответу на тепловой стресс клетки способны увеличивать экспрессию белков холодового шока в ответ на снижение температуры. С одной стороны, холод уменьшает скорость энзиматических реакций, процессы диффузии, мембранный транспорт и скорость синтеза белков, тогда как тепло ускоряет эти процессы.



Рис. 1 Схема активации фактора теплового шока (ФТШ)

С другой стороны, многие клеточные эффекты холода оказываются сходными с действием теплового стресса: увеличение денатурации белков, замедление фаз клеточного цикла, угнетение транскрипции и трансляции и др. Усиление экспрессии белков холодового шока обнаруживается при снижении температуры у млекопитающих до 320 С.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Голохваст, К.С. Некоторые аспекты механизма влияния низких температур на человека и животных (литературный обзор) / К.С. Голохваст, В.В.Чайка // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т.18, № 2. – С. 486.

2. Живетьев, М.А. Изменение жирнокислотного сосотава в растениях при гипотермической адаптации / М.А. Живетьев, И.А. Граскова, Л.В. Дударева, А.В. Столбикова, В.К. Войников // J. of stress physiology & biochemistry.‒ 2010.‒V. 6, № 4.‒P. 52-64.

3. Жегунов, Г.Ф. Белковые перестройки в клетках лягушек Rana Terrestres при акклимации к различным температурам / Г.Ф. Жегунов, Е.В. Кудокоцева, А.О. Котляров // Проблемы криобиологии. ‒ 1991.‒№ 4.‒ С. 33-36.

4. Комов В.П. Биохимия / В.П.Комов, В.Н.Шведова – Москва.: Дрофа. – 2004. – –С. 640.

5. Лукьянова, Л. Д. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции / Л. Д. Лукьянова , Ю. И. Кирова, Г. В. Сукоян // Биологические мембраны. – 2012. – Т. 29, № 4. - С. 238–252).

6. Лось, Д.А. Структура, регуляция экспрессии и функционирование десатураз жирных кислот / Д.А. Лось // Успехи биологической химии.‒2001.‒Т. 41.‒ С. 163-198.

7. Самойлов, М.О. Молекулярные механизмы кратко- и долговременных эффектов гипоксического прекондиционирования. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и клинические аспекты /Самойлов М.О., Семенов Д.Г., Тюлькова Е.А. // Pед. Лукьянова Л.Д., Ушакова И.Б. М.: Изд-во Истоки, 2005, 96–112.

8. Чернова, Н.М. Общая экология / [Н. М. Чернова, А. М. Былова. Москва: Дрофа. – 2004. – С. 4](http://scicenter.online/ekologii-voprosyi-obschie-scicenter/obschaya-ekologiya-izdatelstvo-drofa-2004.html)10.

9. Шатилина, Ж.М. Белки теплового шока в механизмах стресс-адаптации у байкальских амфипод и палеоарктического Gammatus lacustris Sars / Ж.М. Житилина, Д.С. Бедулина, М.В. Протопопова, В.В. Павличенко, Т.П. Побежимова, М.А. Тимофеев // Сибирский экологический журнал.- 2010.- С. 623-632.

10. Якубова, М.М. Экологические аспекты биохимической адаптации / М.М. Якубова // Известия академии наук республики Таджикистан, отделение биологических и медицинских наук. – 2011. - №1. – С. 844-846.

11. Bernaudin, M. Brain genomic response following hypoxia and reoxygenation in the neonatal rat. identification of genes that might contribute to hypoxiainduced is chemic tolerance / M. Bernaudin, Y. Tang, M. Reilly, E. Petit, F.R. Sharp // J.Biol. Chem. – 2002. - № 277. Р. 28–38.

12. Ziello, J.E. Hypoxia-inducible factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia / J.E. Ziello, S.I. Jovin, Y. Huang // Yale J Biol. Med. -2007. – Vol.80, № 2.- Р. 51-60.