

Окисна потужність і внутрішньоклітинний розподіл мітохондрій регулюють кисневий режим клітини при циркуляторній гіпоксії

К.Г. Лябах

Міжнародний науково-навчальний центр інформаційних технологій і систем НАНУ, Київ;
e-mail: katty.a.e@gmail.com

Можливість регулювання кисневого режиму і швидкості споживання кисню (VO_2) клітиною через зміни її окисної потужності (qO_2) розглянуто за допомогою математичної моделі тривимірної дифузії-реакції O_2 в міоциті. Розраховували внутрішньоклітинне напруження кисню (pO_2) і VO_2 за помірного навантаження на тлі зниження швидкості м'язового кровотоку (F) з 0,95 до 0,12 $мл \cdot хв^{-1} \cdot г^{-1}$, а також у разі зростання міжкапілярної відстані з 0,0040 до 0,0064 см. Згідно з розрахунками, збільшення qO_2 з 0,06 до 0,10 $мл \cdot хв^{-1} \cdot г^{-1}$ підтримує постійне середнє значення VO_2 0,055 $мл \cdot хв^{-1} \cdot г^{-1}$. Зростання qO_2 також регулювало кисневий режим при збільшенні міжкапілярної відстані. За рівномірного розподілу мітохондрій мінімальне значення pO_2 становило менше ніж 1 мм рт.ст. При розподілі їх за градієнтом VO_2 цей показник збільшувався, перевищуючи критичний рівень. Показано, що можливості такого регулювання залежать від співвідношення «кровотік – кисневий запит». Висловлено припущення, що у нативній клітині за циркуляторної гіпоксії посилення qO_2 мітохондрій дає змогу підтримувати сталим середнє значення VO_2 , а переміщення мітохондрій до капілярів регулює кисневий режим, зменшуючи гіпоксію.

Ключові слова: кисневий режим клітини; циркуляторна гіпоксія; адаптація; швидкість споживання кисню; нерівномірний розподіл мітохондрій; окисна потужність мітохондрій; математична модель.

ВСТУП

Проблема адаптації організму до гіпоксії на системному і клітинному рівнях посідає одне з найважливіших місць світової науки. На відміну від системного клітинний рівень вивчення процесів, пов'язаних з доставкою і споживанням кисню, менш доступний експериментальним дослідженням, нині набув активного розвитку. Останнім часом зріс інтерес до адаптації мітохондрій до гіпоксії, їх функціонування, зміни внутрішньоклітинного розподілу, динаміки і руху до місць підвищеного споживання кисню. Змінюючи своє просторове розташування і ефективну поверхню, зливаючись або роз'єднуючись, збільшуючи експресію і активність ензимів окисного фосфорилування, мітохондрії впливають на стан клітини, її

© К.Г. Лябах

енергетику і кисневий режим [1–4]. Зміна потужності мітохондрій (кількості, розподілу, активності) є фактично способом регулювання кисневого забезпечення клітини, а також залежних від нього сигнальних впливів на інші фундаментальні внутрішньоклітинні процеси. Одним з негативних наслідків циркуляторної гіпоксії є зменшення швидкості споживання кисню (VO_2) і зниження його напруження в тканинах (pO_2). Зростання окисної потужності (qO_2) і належне розташування мітохондрій всередині клітини може зменшити цей вплив і сприяти адаптації клітини до гіпоксії. Чи можлива нормалізація клітинного кисневого режиму за гіпоксії в результаті зміни окисної потужності мітохондрій і їх внутрішньоклітинного перерозподілу? У такій постановці цей важливий

аспект фізіології мітохондрій досі належним чином не вивчався.

Мета нашого дослідження – за допомогою математичного моделювання оцінити потенційний внесок зміни потужності і внутрішньоклітинного розташування мітохондрій у регулювання кисневого режиму клітини (міоцита) при адаптації до циркуляторної гіпоксії.

МЕТОДИКА

Здатність мітохондрій адаптуватися до впливу циркуляторної гіпоксії досліджували за допомогою раніше нами розробленої математичної моделі [5]. На рис.1 схематично зображено мікроциркуляторну одиницю (МЦО) міоцита. Модель описує транспорт O_2 кров'ю, тривимірну дифузію і споживання кисню в ній. Розраховували pO_2 і VO_2 в МЦО, їх середні значення P_tO_2 і $\overline{VO_2}$, pO_2 в венозній крові – P_vO_2 залежно від параметрів кровопостачання і кисневого запиту. Для характеристики гіпоксії визначали відношення $S(x,y,z) = VO_2(x,y,z)/qO_2 \cdot 100(\%)$. Сукупність $S_i(x,y,z) < 1$ характеризувала ступінь гіпоксії в клітині. Графічно зону

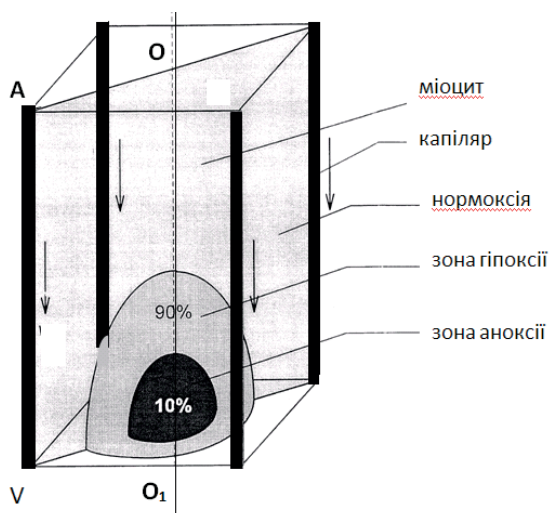


Рис.1 Схематичне зображення МЦО – мікроциркуляторної одиниці міоцита. Стрілками позначено напрям кровотоку в капілярах. Всередині – зона гіпоксії, в якій $10\% < VO_2 < 90\% qO_2$, і зона аноксії, в якій $VO_2 < 10\% qO_2$

гіпоксії зображали на половині перетину МЦО, що проходив через OO_1 – вісь симетрії МЦО і ребро AV – капіляр з артеріальним A і венозним кінцем V [5,6].

У обчислювальних експериментах задавали вхідний вплив – циркуляторну гіпоксію: зменшення об'ємної швидкості кровотоку (F) або збільшення міжкапілярної відстані (dd) і регуляторний вплив – збільшення qO_2 в кожній точці $i(x,y,z)$ МЦО. Значення qO_2 підбиралися так, щоб $\overline{VO_2}$, середня швидкість споживання O_2 в МЦО лишалася незмінною. Незалежність $\overline{VO_2}$ від параметрів кровотоку F або dd розглядали як показник адаптації.

Експерименти проводили за двома варіантами: з рівномірним і нерівномірним розподілом qO_2 . У першому варіанті в кожній точці $i(x,y,z)$ розраховували pO_{2i} і VO_{2i} при рівномірному розподілі мітохондрій. У моделі, яку ми використовували [5], такому розподілу відповідало рівняння дифузії і споживання кисню (a)

$$\frac{\partial^2 pO_{2i}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 pO_{2i}}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 pO_{2i}}{\partial z^2} = \frac{qO_2 \cdot pO_{2i}}{\alpha D(pO_{2i} + K_m)}(a),$$

де qO_2 – питома окисна потужність, що дорівнює добутку окисної потужності однієї мітохондрії, помноженої на їх кількість в одиниці об'єму клітини. Таким чином, у першій серії розрахунків знаходили параметри кисневого режиму за рівномірного, а в другій – за нерівномірного розподілів qO_2 . У результаті розв'язання системи рівнянь з урахуванням формули (a) для клітини з рівномірно розподіленою потужністю мітохондрій отримували значення pO_{2i} і $VO_{2i} = qO_2 \cdot pO_{2i} / (pO_{2i} + K_m)$.

У другому варіанті моделювали нерівномірний розподіл мітохондрій. Було зроблено припущення, що qO_2 в МЦО може бути розподілена пропорційно градієнту VO_{2i} , отриманому при розв'язанні рівняння (a). Останнє в моделі заміняли рівнянням (b) і розв'язували систему рівнянь щодо нових значень pO_{2i}^* і VO_{2i}^* .

$$\frac{\partial^2 pO_{2i}^*}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 pO_{2i}^*}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 pO_{2i}^*}{\partial z^2} = \frac{qO_2 \cdot pO_{2i}^*}{\alpha D(pO_{2i}^* + K_m)} \cdot \frac{pO_{2i}}{(pO_{2i} + K_m)} (b).$$

$$VO_{2i}^* = VO_{2i} \cdot pO_{2i}^* / (pO_{2i}^* + K_m).$$

Таким чином, у першій серії розрахунків знаходили параметри кисневого режиму за рівномірного, а в другій – за нерівномірного розподілів qO_2 . Були обрані наступні значення параметрів і змінних для обчислювальних експериментів: об’ємна швидкість кровотоку $F = 0,12-0,90$ мл · хв⁻¹ · г⁻¹, $qO_2 = 0,060-0,10$ · хв⁻¹ · г⁻¹, міжкапілярна відстань $dd = 40-64 \cdot 10^{-4}$ см; напруження і концентрація O_2 в артеріальній крові – 85 мм рт. ст. і 0,195 відповідно; киснева ємність крові 0,200. Розчинність O_2 в крові і тканини $\alpha = 2,8 \cdot 10$ мл · мм рт. ст.⁻¹, коефіцієнт дифузії O_2 в тканини $D = 1,3 \cdot 10$ см · с⁻¹, удавана константа Міхаеліса $K_m = 1$ мм рт.ст. [5,6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Циркуляторна гіпоксія, як і гіпоксія будь-якої етіології, може викликати зменшення

середньої швидкості споживання кисню. Розрахунками було перевірено припущення відносно того, що зростання окисної потужності мітохондрій у відповідь на зниження доставки кисню кров’ю дає змогу клітині підтримувати $\overline{VO_2}$ постійним. На це вказували дані літератури та наші попередні дослідження, згідно з якими, посилення окисного фосфорилування або зростання кількості мітохондрій може поліпшити реакцію на помірну гіпоксію [1,7–10]. У обчислювальному експерименті досліджувалися значення показників кисневого режиму в МЦО з рівномірно розподіленими мітохондріями (5 режимів: P1-P5, табл. 1). Ми підбирали значення qO_2 так, щоб досягнути незалежності $\overline{VO_2}$ від зниження F . У табл.1 наведено результати обчислень показників кисневого режиму клітини за зниження об’ємної швидкості кровотоку F з 0,54 до 0,34 мл · хв⁻¹ · г⁻¹. Згідно з розрахунками, за допомогою збільшення окисної потужності мітохондрій qO_2 , регулювалася середня клітинна швидкість споживання кисню $\overline{VO_2} = 0,055$ мл · хв⁻¹ · г⁻¹ = const. Зростання окисної потужності мітохондрій запобігало зниженню клітинного дихання через змен-

Таблиця 1. Показники кисневого режиму міоцита при зниженні об’ємної швидкості м’язового кровотоку (F) та компенсуючій дії збільшення окисної потужності мітохондрій qO_2 ; міжкапілярна відстань $dd = 4 \cdot 10^{-3}$ см. Стопчики, позначені як P, відповідають режиму з рівномірно розподіленими мітохондріями, як H – з нерівномірно розподіленими мітохондріями

Показник	Номер режиму									
	P1	H1	P2	H2	P3	H3	P4	H4	P5	H5
Об’ємна швидкість м’язового кровотоку, $\cdot 10^2$ мл · хв ⁻¹ · г ⁻¹	54	54	44	44	39	39	35	35	34	34
Окисна потужність мітохондрій, $\cdot 10^2$, мл · хв ⁻¹ · г ⁻¹	5,7	6,0	6	6,2	6,1	6,4	6,3	6,7	6,7	7,0
Швидкість поглинання кисню, $\cdot 10^2$ мл · хв ⁻¹ · г ⁻¹	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
Середнє значення напруження кисню в міоциті, мм рт.ст.	28	27	22	23	20	20	17	17	16	18
Напруження кисню в венозній крові, мм рт.ст.	26	26	20	20	17	17	14	14	12	12
Мінімальне значення напруження кисню в міоциті, мм рт.ст	6,0	6,0	2,4	3,7	1,0	3,0	0,5	3,9	0,3	4,3

шення кровопостачання, але при цьому в крові і міоциті знижувалося значення pO_2 . За умов $F \leq 0,35 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$ P_{\min} наближалось до нуля, а P_{VO_2} дійшло до критичного рівня (P4, P5, табл. 1).

Розрахунки відтворюють загальну картину гіпоксії. У цілому при зменшенні кровопостачання змінюється кисневий режим, а саме, збільшується зона гіпоксії. На рис. 2 показано перетин МЦО (схема поздовжнього розрізу міоцита) з розрахунковими значеннями pO_2 і VO_2 . Світла зона в перетині – це гіпоксія. Чим менше кисню приноситься кров'ю і вище спроможність мітохондрій його поглинати, тим сильніше виражена внутрішньоклітинна гіпоксія: ширше її зона і нижча швидкість VO_2 в місцях погіршеного кисневого постачання, подалі від капіляра.

Крім зниження об'ємної швидкості м'язового кровотоку причиною виникнення циркуляторної гіпоксії може бути зменшення щільності капілярного русла через зростання міжкапілярної відстані dd , що також погіршує доставку O_2 . Розрахунки показали, що і в цьому випадку, коли довжина дифузійного пробігу для молекул кисню зростає, підвищення qO_2 допомагає підтримувати $V\overline{O}_2$ постійним. У табл. 2 наведено розрахункові значення параметрів кисневого режиму при значному зростанні dd з 0,0050 до 0,0070 см (табл. 2, експерименти P6–P10). Спостерігалася та сама закономірність, що і в разі зниження об'ємної швидкості кровотоку: завдяки зростанню

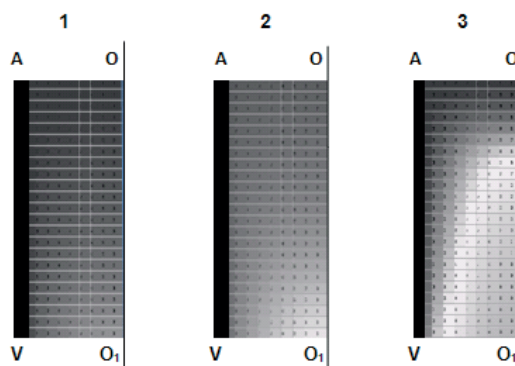


Рис 2. Збільшення зони гіпоксії (освітлена ділянка) при зниженні швидкості кровотоку (F) і підвищенні окисної потужності мітохондрій (qO_2). Стан гіпоксії:

(в МЦО, перетині AVO_1O_1) за умов $dd = 40 \cdot 10^{-4}$ см:

- 1) $F = 54 \cdot 10^{-2} \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$, $qO_2 = 5,75 \cdot 10^{-2} \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$,
- 2) $F = 40 \cdot 10^{-2} \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$, $qO_2 = 6,25 \cdot 10^{-2} \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$,
- 3) $F = 30 \cdot 10^{-2} \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$, $qO_2 = 10^{-1} \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$

qO_2 здатність підтримувати незалежність середньої клітинної швидкості споживання O_2 від погіршення транспорту кисню. Як і в попередньому випадку, знижувалося значення pO_2 в тканині. Слід відзначити, що регульовальна дія qO_2 була здатна підтримувати $V\overline{O}_2 = \text{const}$ при $dd < 0,0070$ см, але подальше зростання dd призвело до зменшення $V\overline{O}_2$ ($0,034 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$), тобто ліміт повної регуляції було вичерпано.

Для приблизної оцінки можливостей регуляції $V\overline{O}_2$ за допомогою qO_2 були розраховані середня внутрішньоклітинна швидкість споживання кисню $V\overline{O}_2$ (F , qO_2) для широкого діапазону значень F і qO_2 : $0,12 < F < 0,95 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$ і $0,060 < qO_2 < 0,095$

Таблиця 2. Показники кисневого режиму міоцита при зростанні міжкапілярної відстані (dd) та компенсуючій дії збільшення окисної потужності рівномірно розподілених мітохондрій (qO_2); об'ємна швидкість м'язового кровотоку $F=0,4 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$

Показник	Номер режиму				
	P6	P7	P8	P9	P10
Міжкапілярна відстань, $dd \cdot 10^4$ см	50	58	62	66	70
Окисна потужність мітохондрій, $\cdot 10^2 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$	3,65	3,73	3,82	3,97	4,2
Швидкість поглинання кисню, $\cdot 10^2 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$	3,50	3,50	3,50	3,50	3,40
Середнє значення напруження кисню в міоциті, мм рт.ст.	30	23	19	15	11
Напруження кисню в венозній крові, мм рт.ст.	30	30	30	30	30
Мінімальне значення напруження кисню в міоциті, мм рт.ст	9,1	3,7	3,6	0,8	0,3

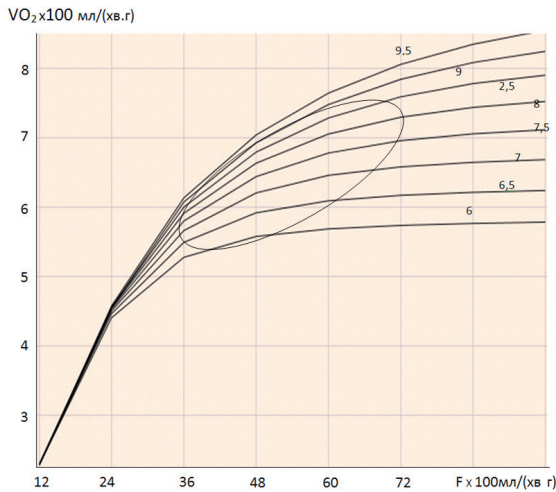


Рис.3 Середня внутрішньоклітинна швидкість споживання кисню як функція об'ємної швидкості кровотоку (F) і окисної потужності мітохондрій (qO_2) в $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$, як параметра, помноженого на 100, вказаного над відповідною кривою. Еліпсом виділена зона ефективного регулювання швидкості споживання кисню $V\bar{O}_2$ за допомогою qO_2

$\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$. На рис.3 зображено залежності $V\bar{O}_2$ від кровотоку F, коли окисна потужність мітохондрій qO_2 зростала при переході від однієї кривої до іншої, набуваючи послідовно значення від 0,060 (нижня крива) до 0,095 (верхня крива) з кроком 0,005 $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$. Як видно, всі криві сімейства $V\bar{O}_2$ (F, qO_2) зливаються в одну при швидкості кровотоку, що менша певної величини F^* . У розглянутому випадку F^* приблизно дорівнює 0,35 $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$. Ця величина залежить від режиму і буде різною для кожного комплексу умов роботи клітини.

Вид розглянутого сімейства свідчить про те, що за заданих умов, при $F \leq F^*$ регулювання кисневого режиму внаслідок зміни потужності мітохондрій неможливе. Еліпсом приблизно позначена ділянка ефективного регулювання кисневого режиму клітини при зменшенні м'язового кровотоку, коли мітохондрії можуть забезпечити $V\bar{O}_2 = \text{const}$. Кожному значенню $V\bar{O}_2$ відповідає гранична F, нижче від якої неможливо підтримувати сталість $V\bar{O}_2$, змінюючи тільки qO_2 . Наприклад, за швидкості $V\bar{O}_2 = 0,07 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$ може

забезпечитися кровотік не менше ніж 0,48 $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$, а при 0,06 $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$ – не менше ніж 0,360 $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$. При високих значеннях F у ділянці правіше від еліпса зменшення F майже не впливає на $V\bar{O}_2$, тому режим не вимагає регулювання. Вище від еліпса регуляція стає мало ефективною або неможливою. Отже, при циркуляторній гіпоксії за інших рівних умов межі регулювання $V\bar{O}_2$ через збільшення потужності мітохондрій зумовлюються співвідношенням «кисневий запит – інтенсивність тканинного кровотоку».

У нативній клітині, як відомо, мітохондрії розподілені нерівномірно. У клітинах з широким діапазоном споживання кисню, а саме в міоцитах і кардіоцитах – щільність розподілу мітохондрій суттєво зменшується до центру волокна, а в клітинах шкіри з низьким споживанням кисню незначно [11]. Слід зауважити, що субсарколемальні та інтерміофібрилярні мітохондрії можуть мати різні властивості. Зокрема, в місцях скупчення вони можуть мати навіть меншу індивідуальну окисну потужність, ніж інтерміофібрилярні мітохондрії [8,12]. Поняття питомої потужності включає внесок як одиначної мітохондрії, так і їх кількості в одиниці об'єму, що дає змогу розглянути роль, яку може відігравати природа змін питомої потужності мітохондрій. Іншими словами, в обчислювальних експериментах можна визначити, як позначиться на кисневому режимі клітини при гіпоксії локальна зміна qO_2 за рахунок варіацій кількості або властивостей мітохондрій у тому чи іншому місці.

У обчислювальному експерименті відтворювався розподіл мітохондрій за градієнтом VO_2 , для чого в математичній моделі використали вирази (a) і (b). У табл. 1 для зручності порівняння з аналогічними умовами кровообігу наведені результати розрахунків показників кисневого режиму клітини за нерівномірного розподілу мітохондрій (експерименти Н1–Н5). Отримані значення внутрішньоклітинного pO_2 свідчать про покращення кисневого режиму міоцита за

цього розподілу потужностей мітохондрій. У розглянутому випадку регулювання швидкості поглинання кисню клітиною з нерівномірним розподілом мітохондрій за умов зменшення F_{rO_2} в крові зменшується, а в клітині P_{min} залишається вище від критичного значення.

Порівняння кисневого напруження в обох випадках ілюструє рис.4. Як видно, в ділянках найгіршого постачання в міоциті (точка 9) мінімальне значення pO_2 за рівномірного розподілу мітохондрій наближається до нуля, тоді як в клітині з нерівномірним розподілом воно сягає 3,9 мм рт. ст. Це пояснюється тим, що в центрі клітини кількість мітохондрій як споживачів O_2 менша, отже, там швидкість споживання кисню буде нижчою, а близько капіляра, де потік кисню вище і мітохондрій більше, VO_2 сягатиме значень вище від середнього рівня. У результаті середня внутрішньоклітинна швидкість підтримується незмінною, а pO_2 всюди вище від критичної позначки.

Принципова різниця між кисневими режимами з рівномірним і нерівномірним розподілом мітохондрій полягає в тому, що в першому випадку є гіпоксія, а в дру-

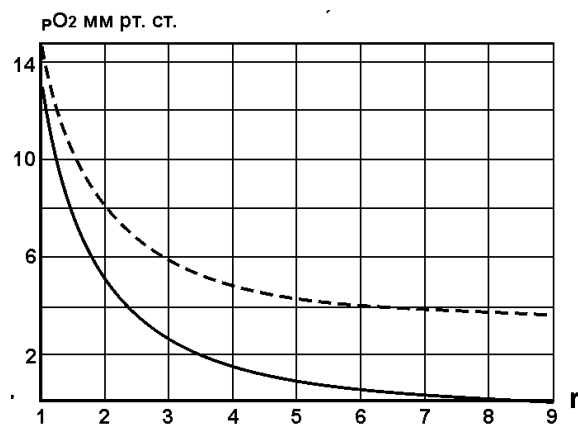


Рис.4 Напруження кисню (pO_2) в МЦО, перетині AVO_1O уздовж лінії між ділянкою найгіршого постачання (точка 9) і венозним кінцем капіляра V^* , точка 1), крок сітки по абсцисі $3,5 \cdot 10^{-4}$ см. Нижня крива: pO_2 при рівномірному розподілі потужності мітохондрій qO_2 , режим R4, верхня: pO_2 при розподілі qO_2 пропорційно градієнта VO_2 , режим H4, табл. 1

гому гіпоксія може бути мінімізована аж до повної її відсутності. Ми не наводили відповідні графічні зображення кисневих режимів у випадках H1-H5, оскільки вони подібні до зображення 1 на рис.2, що ілюструє відсутність гіпоксії. Таким чином, при циркуляторній гіпоксії підвищення кількості мітохондрій поблизу капіляра, тобто збільшення питомої окислювальної потужності навколо судини і зменшення її подалі від нього сприятиме адаптації клітини до порушень кровообігу – збільшує pO_2 , тобто усуває або зменшує гіпоксію. Отже, клітина може адаптуватися до гіпоксії в певних межах кровопостачання, якщо її мітохондрії мають можливість збільшити потужність і переміщуватися до джерела кисню або до місць посиленого кисневого запиту.

Наші результати узгоджуються з теоретичними та експериментальними даними, згідно з якими скупчення мітохондрій навколо судин має поліпшувати кисневе постачання тканин [13]. Окрім того, рух мітохондрій з переважанням напрямку до капілярів спостерігався при появі тканинної гіпоксії і відбувався за допомогою білка HUMMR, активованого при гіпоксії впливом фактора, індукованого гіпоксією (HIF-1 α) [1,13]. Вважаємо, що отримані результати виявляють важливість просторового розташування мітохондрій у клітині для її кисневого забезпечення. На засадах результатів теоретичних досліджень можемо припустити: за порушень розподілу мітохондрій погіршується кисневий режим клітини, що може стати однією з причин низки захворювань, в тому числі нейродегенеративних: хвороби Альцгеймера, Хантінгтона, Паркінсона [14,15].

ВИСНОВКИ

1. Підвищення окисної потужності мітохондрій за умов циркуляторної гіпоксії впливає на кисневий режим клітини і може регулювати середню швидкість споживання нею кисню. Межі регулювання кисневого

режиму клітини збільшенням потужності мітохондрій залежать від співвідношення кисневого запиту і інтенсивності тканинного кровотоку.

2. При порушеннях кровопостачання збільшення окисної потужності мітохондрій у напрямку до капілярів покращує кисневий режим клітини: зменшує гіпоксію, можливо до повного її усунення, підвищуючи мінімальний внутрішньоклітинний рівень pO_2 .

Е.Г. Лябах

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОЩНОСТЬ МИТОХОНДРИЙ И ВНУТРИКЛЕТОЧНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РЕГУЛИРУЮТ КИСЛОРОДНЫЙ РЕЖИМ КЛЕТКИ ПРИ ЦИРКУЛЯТОРНОЙ ГИПОКСИИ

Возможность регулирования кислородного режима и средней скорости потребления кислорода (VO_2) клеткой путем изменения ее окислительной мощности qO_2 рассмотрена с помощью математической модели трехмерной диффузии-реакции O_2 в миоците. Рассчитывалось внутриклеточное напряжение кислорода pO_2 и VO_2 при умеренной нагрузке, объемной скорости мышечного кровотока (F) в диапазоне 0,12–0,95 мл·мин⁻¹·г⁻¹, межкапиллярном расстоянии 0,0040–0,0064 см. Согласно расчетам, увеличение qO_2 с 0,06 до 0,10 мл·мин⁻¹·г⁻¹ дало возможность поддерживать значение VO_2 постоянным 0,055 мл·мин⁻¹·г⁻¹. Аналогичное регулирование за счет роста qO_2 наблюдалось при увеличении межкапиллярного расстояния. При равномерном распределении митохондрий минимальное значение pO_2 в клетке опускалось ниже 1 мм рт.ст., а при их распределении по градиенту VO_2 увеличивалось, превышая критический уровень. Можно заключить: клетка может адаптироваться к циркуляторной гипоксии путем усиления окислительной мощности митохондрий и перераспределением их во внутриклеточном пространстве. Ключевые слова: кислородный режим клетки; циркуляторная гипоксия; адаптация; скорость потребления кислорода; неравномерное распределение митохондрий; окислительная мощность митохондрий; математическая модель.

K.G.Liabakh

OXIDATIVE POWER AND INTRACELLULAR DISTRIBUTION OF MITOCHONDRIA AS A REGULATOR OF CELL OXYGEN REGIME UNDER CIRCULATORY HYPOXIA

The regulatory impact of the mitochondria spatial distribution

and enlargement in their oxidative power qO_2 on oxygen consumption and the tissue oxygenation of skeletal muscle during circulatory hypoxia were studied. Investigations were performed by the mathematical modeling of 3D O_2 diffusion-reaction in muscle fiber. The oxygen consumption rate VO_2 and tissue pO_2 were analyzed in response to a change in muscle blood flow velocity in the range 0.012–0.950 ml·min⁻¹·g⁻¹ at a moderate load. The cells with evenly (case 1) and unevenly (case 2) distributed mitochondria were considered. According to calculations due to a rise in mitochondria oxidative power it was possible to maintain average meaning of muscle VO_2 at constant level despite a decrease in O_2 delivery. Minimum value of tissue pO_2 was about 0 and an area of hypoxia appeared inside the cell in case 1. But hypoxia disappeared and minimum value of pO_2 increased from 0 to 4 mmHg if mitochondria were distributed unevenly proportionally to VO_2 gradient (case 2). It was assumed that an increase in mitochondria enzyme activity and mitochondria migration to the places of the greatest oxygen consumption rate can improve oxygen regime in the cell in terms of their adaptation to hypoxia.

Key words: cell oxygen regime; circulatory hypoxia; adaptation; mathematical model; oxygen consumption rate; distribution of mitochondria; oxidative power of mitochondria.

International Scientific training Center for Information Technologies and Systems

National Academy of Sciences, Kiev, Ukraine

REFERENCES

1. Li Y, Rempe D. During hypoxia HUMMR joins the mitochondrial dance. *Cell Cycle*. 2010; 9(1): 50–5.
2. Morris R, Hollenbeck P. Axonal transport of mitochondria along microtubules and F-actin in living vertebrate neurons. *J Cell Biol*. 1995; 131: 1315–26.
3. Zaguskin S, Zaguskina L, Zaguskina C. Intracellular regulation of oxygen consumption in the neuron crayfish stretch receptor. *Cytology*. 2007; 49(10): 832–8. [Russian].
4. Mironov S. Complexity of mitochondrial dynamics in neurons and its control by ADP produced during synaptic activity. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009; 41(10): 2005–14.
5. Lyabakh K. Mathematical modeling of oxygen transport in skeletal muscle during exercise: hypoxia and VO_2 max. *Adv Exp Med Biol*. 1999; 471: 585–93.
6. Lyabakh K, Mankovskaya I. Oxygen transport to skeletal muscle working at VO_{2max} in acute hypoxia: theoretical prediction. *Comparative Biochem and Physiol, Part A*. 2002; 132: 53–60.
7. Lyabakh K, Mankovskaya I. Oxygen supply of human muscle at work in the mountains. *Sports Med*. 2008; 1: 120–6. [Russian].
8. Hoppeler H, Fluck M. Plasticity of skeletal muscle mitochondria: structure and function. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 35(1): 95–104.

9. Liabakh K, Lissov P. Oxidative power and intracellular distribution of mitochondria control cell oxygen regime when arterial hypoxemia occurs. *Biophysics*. 2012; 57(5): 628–33.
10. Holloszy J. Adaptation of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J Appl Physiol*. 1984; 56: 831–8.
11. Kayar S, Hoppeler H, Essen-Gustavson B, Schwerzmann K. The similarity of mitochondrial distribution in equine skeletal muscle of differing oxidative capacity. *J Exp Biol*. 1988; 137: 253–63.
12. Bizeau M, Willis W, Hazel J. Differential responses to endurance training in subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria. *J Appl Physiol*. 1998; 85: 1279–84.
13. Mainwood G, Rakusan K. A model for intracellular energy transport. *Can J Physiol Pharmacol*. 1982; 60(1): 98–102.
14. Liesa M, Palacín M, Zorzano A. Mitochondrial dynamics in mammalian health and disease. *Physiol Rev*. 2009; 89: 799–845.
15. Jing Sook Kim-Han, Jo Ann Antenor-Dorsey, O'Malley K. J. The Parkinsonian mimetic, MPP, specifically impairs mitochondrial transport in dopamine axons. *Neurosci*. 2011; 31: 7212–21.

Матеріал надійшов до редакції 08.11.2016