

<https://doi.org/10.52449/1857-4114.2023.41-1.11>

## STAREA ENERGETICĂ MITOCONDRIALĂ – INDICATOR AL METABOLISMULUI CELULAR ÎN FITNESS ȘI ÎN AFECȚIUNILE MIocardICE PRIMARE

**Braniște Tudor<sup>1</sup>**

<https://orcid.org/0009-0004-9164-7172>

**Braniște Andrei<sup>2</sup>**

<https://orcid.org/0000-0002-5190-1357>

<sup>1,2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

**Rezumat.** La evaluarea metabolismului energetic tisular la efort fizic și în maladiile intrinseci ale inimii au fost analizați parametrii respirației mitocondriale: viteza respiratorie maximă, acceptorul de control al respirației – raportul ratelor maxime și bazale la 150 de bolnavi cu boli primare ale cordului: 75 de pacienți cu cardiomiopatii inflamatorii (CMI), și 75 cu cardiomiopatie dilatativă (CMD), precum și în mușchiul deltoid la 30 sportivi. Diagnosticul de CMI și CMD au fost stabilite conform recomandărilor OMS. Studiul arată un indice scăzut al contractilității miocardice, la pacienții cu cardiomiopatii intrinseci și o relație liniară cu conținutul de ATP, fosfocreatina și creatina totală cu scăderea activității creatinkinazei și a nivelelor energetice. Coeficientul creatinkinazei mitocondriale în activitatea totală a enzimei tisulare a scăzut de la 35% la 19%, enzima BB a crescut cu 15% față de control iar izoenzima MM a suferit modificări insignifiante. În cardiomiopatia dilatativă, se constată tulburări importante în eficiența controlului acceptor și a respirației creatinin-stimulate în mitocondrii fiind similare cu cele din cardiomiopatia inflamatorie cu aceeași gravitate a insuficienței cardiace – III-IV (NYHA), cea ce arată caracterul comun al tulburărilor bioenergeticii miocardului la nivel subcelular la aceste entități nozologice. Densitatea mitocondriilor în mușchii scheletici la sportivi este crescută și indică că fitness-ul consolidează potențialul mitocondrial de a răspunde adecvat la necesitățile crescute de energie.

**Cuvinte-cheie:** respirație mitocondrială, cardiomiopatii, insuficiență cardiacă, fitness, mușchiul scheletic uman, mitocondrie.

Cardiomiopatia se remarcă prin scăderea statusului energetic în cardiomiocite, acestea includ alterările tipului și nivelului de expresie al enzimelor din metabolismul energetic, cum ar fi creatinchinaza, scăderea nivelelor tisulare ale fosfaților înalt energetici și un nivel scăzut al funcționării contractile. O bună coordonare a proceselor privind metabolismul energetic mitocondrial, a structurii și funcției proteinelor este esențială în prezervarea contractilității miocardice și menținerea unei inimi sănătoase; disfuncționalitățile în procesele menționate a mușchiului striat al inimii, cu un înalt grad de organizare, sunt în conexiuni directe cu diverse boli, printre care și bolile miocardice primare [1, 2]. Pentru a dobândi o viziune de ansamblu a statusului energetic tisular, în cazul dat în bolile miocardice primare și în mișchii scheletici la efort fizic în fitness, este esențial a cunoaște ce modificări au loc la nivelul compartimentului mitocondrial extern

și al spațiului intermembranos, deziderat dificil de realizat, deoarece acest compartiment este grav deteriorat în timpul izolării standard a mitocondrii, distrugând ariile de contact dintre cele două membrane create prin mai multe chinaze. Tehnica fibrei permiabilizate cu saponină [3], folosită în această lucrare, permite studierea funcționării mitocondrii cu păstrarea organitelor în interiorul celulei. Drept urmare, au fost studiați indicii contractilității miocardice la pacienții cu afecțiuni cardiace primare și a mușchilor scheletici la efort fizic în fitness în raport cu respirația mitocondrială, starea energetică celulară și a sistemului creatinchinazei.

### Material și metode

Au fost analizați parametrii respirației mitocondriale: viteza respiratorie maximă, acceptorul de control al respirației – raportul ratelor maxime și bazale la 150 de bolnavi cu boli primare ale cordului: 75 de pacienți, 64

(85,3%) bărbați, 11 (14,7%) femei cu cardiomiopatii inflamatorii (CMI), și 75 pacienți 66 (88%) bărbați, 9 (12%) femei cu cardiomiopatie dilatativă (CMD), precum și în mușchiul deltoid la 30 de persoane din lotul feminin de națatie. Diagnosticile de CMI și CMD au fost stabilite conform recomandărilor OMS, cu realizarea, obligatoriu, a cateterismului cardiac, a coronarografiei, a ventriculografiei și a biopsiei subendomiocardice cu analiza morfologică.

### Rezultate și comentarii

Studiul arată un indice scăzut al contractilității miocardice la pacienții cu cardiomiopatii intrinseci și o relație liniară cu conținutul de ATP, fosfocreatină și creatină totală cu scăderea activității creatinchinazei și a nivelurilor energetice. Coeficientul creatinchinazei mitocondriale în activitatea totală a enzimei tisulare a scăzut de la 35% la 19%, enzima BB a crescut cu 15% față de control, iar izoenzima MM a suferit modificări nesemnificative. Astfel, modificările expresiei

creatinchinazei mitocondriale au diminuat eficiența reglării celulare a respirației în inimile cardiomiopatie, ce pot avea consecințe funcționale asupra hemodinamicii sau pot fi modificări adaptative ca răspuns la scăderea contractilității. În eșantioanele de biopsie subendomiocardică prelevate, în timpul coronaroveniculografiei de la pacienți cu cardiomiopatii primare, respirația mitocondrială stimulată cu creatină a fost mai scăzută cu aproape de 3 ori față de valoarea de control și a arătat o corelație liniară cu fracția de ejecție scăzută și una invers proporțională cu presiunea terminaldiastolică crescută (Figura 1). Astfel, perturbările în sistemul creatinchinazei mitocondriale au redus eficiența reglării respirației tisulare la pacienții cu patologii musculare intrinseci, cu urmări funcționale asupra hemodinamicii intracardiace ca factor fie primar sau secundar – consecință a modificărilor adaptative determinate de scăderea contractilității.

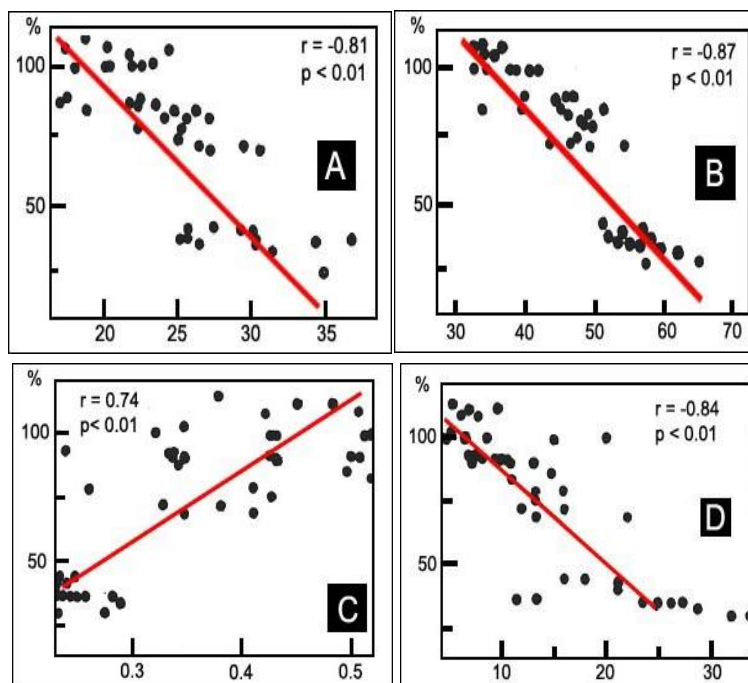


Fig. 1. Corelația între procentul crescut al respirației mitocondriale creatin-stimulate și miocit (A), nucleu (B), fracția de ejecție a ventriculului stâng (C), presiunea terminal-diastolică a VS (D)

Studiul privind alterările morfologice ale miocardului la pacienții cardiomiopatici cu

funcția celulară a creatinchinazei măsurată relevă relația redusă PCr/ATP preponderent la

pacienții cardiomiopatici cu insuficiență cardiacă gravă din cauza formării insuficiente a ATP. Activitatea redusă a creatinkinazei mitocondriale se poate, în aceeași măsură, combina cu activitatea miofibrilară scăzută a ATP-azei în inima bolnavă; această supoziție este confirmată de micșorarea considerabilă a conținutului de creatină la bolnavii cu insuficiență cardiacă clasă funcțională înaltă. Creșterea presiunii terminal-distolice în CMD, este determinată de concentrația mare a ADP-ului miofibrilar cu inhibarea concomitentă a activității ATP-azei, din cauza micșorării proceselor refosforilării, urmare a reducerii eficienței funcționării căii fosfocreatinice de transmitere a energiei. Fosforilarea oxidativă mitocondrială asigură eficiența contracției musculare prin reglarea fină a mecanismelor actomiozinice, a ATP-azei membranare și deopotrivă transportul activ al ionilor prin membrana reticulului sarcoplasmic și cea superficială a celulelor. Producerea de ATP în mitocondrii, transferul energiei și utilizarea lui în procesele ergo-dependente extramitocondriale, se realizează de către moleculele de fosfocreatină, mediate de izofermenți ai creatinchinazei. În aceste condiții, relația dintre ATP și fosfocreatină se face prin starea de echilibru a reacției creatinchinazei în citoplasma celulelor, iar fosfocreatina obținută din ATP-ul citoplasmatic servește la înmagazinarea energiei într-o formă care poate fi folosită pentru resinteza rapidă a ATP-ului determinată de sporirea sarcinii. Activitatea creatinchinazei este una semnificativă atât în cardiomiocie, cât și în mușchii scheletici, întreținută fiind, în mod eficient, de patru izofermenți ai acesteia:

1. forma MM, musculară;
2. forma BB, cerebrală;
3. forma MB, hibridă
4. și forma  $C_iK_{mi}$ , izofermentului specific, mitocondrial al creatinchinazei.

Datele prezentate indică rolul remarcabil atât al căilor fosfocreatinice de transport a energiei privind utilizarea eficientă a fosfocreatinei în regenerarea de ATP,

accesibilă reacțiilor de ATP-ază, cât și a sistemului creatinchinazei în raport cu metabolismul energetic și reglarea contracției celulelor musculare.

Creatinchinaza mitocondrială în studiul nostru a constituit 33% din creatinchinaza totală. La pacienții cardiomiopatici, conținutul relativ al creatinchinazei mitocondriale a fost diminuat la jumătate, dar cel al BB a fost mărit de peste 3 ori. Scăderea activității relative a creatinchinazei mitocondriale este determinată de reducerea cuantumului acestei proteine în mitocondrii. Deficiența în creatinchinaza mitocondrială cauzează un deficit în reglarea adecvată a fosforilării oxidative și întârzie difuzia ADP-ului în celule. Aceste modificări cardiotosulare sunt într-o strânsă legătură cu indicii hemodinamicii centrale și arată controlul ratei respirației mitocondriale de către ADP generat prin ScCKmit cuplat funcțional în imediata apropiere a purtătorului ATP-ADP din spațiul intermembranar. În consecință, scăderea conținutului relativ de creatinchinază mitocondrială indică intense modificări în sistemul biosintezei diferitor izofermenți la pacienții cu cardiomiopatii dilatative cu insuficiență cardiacă gravă. Odată cu micșorarea conținutului de creatinchinază mitocondrială se reduce considerabil eficiența transportării energiei pe calea fosfocreatinică, fapt demonstrat de scăderea bruscă a respirației creatin-stimulate și a sintezei aerobe a fosfocreatinei în mitocondrii. Tulburările din sistemul transmiterii energiei duc la creșterea importantă a presiunii diastolice și la scăderea fracției de ejeție. Creșterea presiunii terminal-distolice în cardiomiopatii poate fi în mare măsură pusă în relație cu scăderea compleanței miocardului indusă de mărirea ADP miofibrilar din cauza micșorării refosforilării sacestuiua, urmare a reducerii eficienței funcționării căii fosfocreatinice de transmitere a energiei. ADP-ul are proprietatea de a se lega strâns de miozină, inhibând activitatea ATP-azei cu disocierea concomitentă a punților transversale, ce pot fi cauza creșterii presiunii terminal-diastolice și a scăderii

fracției de ejeție la bolnavii cu boli miocardice primare, CMI și CMD investigate de noi.

Studiul privind efortul fizic asupra capacității respiratorii mitocondriale ale mușchilor scheletici, eșantioane prelevate din mușchiul deltoid a aratat o creștere a indicilor respiratori mitocondriali în raport cu densitatea mitocondrială și o capacitate de fosforilare oxidativă corespunzător masei. Dovezi tot mai pertinente ce ilustrează diferența între indivizii care practică fitness-ul și cei neantrenați sugerează că îmbunătățirea metabolismului mitocondrial contribuie la beneficiile funcționale induse de efort, deoarece conservarea mitocondrială, prin creșterea densității mitocondriale, dar și a cristelor acestora, protejează împotriva scăderii asociate cu vârsta a masei musculare scheletice și a performanței [4, 5]. O cunoaștere mai temeinică a proceselor privind fosforilarea oxidativă și diferențele în controlul respirator mitocondrial în mușchii scheletici de diferite specii și la diferite niveluri de antrenament ar

permite elucidarea mecanismelor funcționale ale sistemelor complexe mitocondriale, ce reglează plasticitatea mitocondrială în procesele îmbătrânirii mitocondriale, care să influențeze, prin intervenții eficiente, încetinirea sau prevenirea pierderii musculare cauzate de vârstă, inclusiv în bolile miocardice primare, insuficiența cardiacă, distrofiile musculare, progerie, cancer [6, 7, 8, 9].

### Concluzii

În cardiomiopatia dilatativă se constată tulburări importante în eficiența controlului acceptor și a respirației creatinin-stimulate în mitocondrii, fiind similare cu cele din cardiomiopatia inflamatorie cu aceeași gravitate a insuficienței cardiace – III-IV (NYHA), ceea ce arată caracterul comun al tulburărilor bioenergeticii miocardului la nivel subcelular la aceste entități nozologice. Densitatea mitocondriilor în mușchii scheletici la sportivi este crescută și indică rolul efortului fizic în fitness în consolidarea potențialului mitocondrial de a răspunde adecvat la necesitățile crescute de energie.

### Referințe bibliografice:

1. Mary Tsikitis, Zoi Galata, Manolis Mavroidis et al. (2018). Intermediate filaments in cardiomyopathy *Biophysical Reviews*. Jul 19;10(4):1007–1031.
2. Jacinthe Boulet, Neal K. Lakdawala, Mia Nielsen Christiansen et al. (2024). Cardiomyopathy in First-Degree Relatives of Patients Presenting With Acute Myocarditis: Prevalence and Prognostic Significance *Circulation: Heart Failure*, May; 17(6).
3. Veksler V., Kuznetsov A., Sharov V. et al. Mitochondrial respiratory parameters in cardiac tissue: a novel method for assessment by using saponin-skinned fibers. *Biochim. Biophys. Acta*. 1987; 892:191-196.
4. Distefano G., Standley RA., Zhang X., et al. (2018). Physical activity unveils the relationship between mitochondrial energetics, muscle quality, and physical function in older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. Apr; 9(2):279-294.
5. Gonzalez-Freire M., Scalzo P., D'Agostino J. et al. (2018). Skeletal muscle ex vivo mitochondrial respiration parallels decline in vivo oxidative capacity, cardiorespiratory fitness, and muscle strength: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Aging Cell*. Apr;17(2).
6. Smolina N., Bruton J., Kostareva A., et al. (2017). Assaying Mitochondrial Respiration as an Indicator of Cellular Metabolism and Fitness. *Methods Mol Biol*. 1601:79-87.
7. Rodrigo Mancilla, Diego Pava-Mejia, Nynke van Polanen (2023). Invasive and noninvasive markers of human skeletal muscle mitochondrial function *Physiol Rep*. Jun;11(12):15734.
8. Dominique-Marie Votion, Erich Gnaiger, Hélène Lemieux, et al. (2012). Physical Fitness and Mitochondrial Respiratory Capacity in Horse Skeletal Muscle. *PLoS One*. 7(4): e34890.
9. Cynthia M F Monaco, Mark A Tarnopolsky, Athan G Dial, et al. (2021). Normal to enhanced intrinsic mitochondrial respiration in skeletal muscle of middle- to older-aged women and men with uncomplicated type 1 diabetes *Diabetologia*. Nov; 64(11): 2517-2533.