

ROS-Sensing und ATP-Produktion unter intermittierendem hypoxisch-normoxischem und hypoxisch-hyperoxischem Training

Z. Serebrovska
E. Egorov

Zusammenfassung

Es ist heute allgemein bekannt, dass das intermittierende hypoxische Training (IHT) bei verschiedenen Pathologien eine therapeutische Wirkung aufweist. Die Mechanismen müssen zwar noch weiter erforscht werden, die meisten Wissenschaftler sind sich jedoch einig, dass die Mitochondrien bei diesem Prozess eine führende Rolle spielen. Es gibt zwei wichtige Bereiche, in denen diese Organellen an der Adaptation beteiligt sind:

- die Steigerung der ATP-Synthese und somit die Verbesserung der Funktion des betroffenen Organs;
- das Einschalten des sensitiven Signallings der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), was zu einer Kaskade von positiven Veränderungen führt.

In diesem Artikel werden die Mechanismen der protektiven Wirkung von intermittierender Hypoxie in Verbindung mit mitochondrialer ROS-Bildung und Verbesserung der Energieerzeugung besprochen. Die wichtigsten ATP-stimulierenden Wirkungen von IHT sind: Stimulation der Hämoglobin- und Zytoglobinsynthese, Steigerung des insulinabhängigen und insulinunabhängigen Glukosetransports, Bildung neuer Mitochondrien, Wiederherstellung des mitochondrialen Membranpotenzials und Verbesserung der oxidativen Phosphorylierung.

Einführung

Es ist heute allgemein bekannt, dass das intermittierende (intervallförmige) hypoxische Training (IHT) bei verschiedenen Pathologien eine therapeutische Wirkung aufweist [Monografien: Xi & Serebrovska, 2009; 2012; Reviews Dale et al., 2014; Navarrete-Opazo & Mitchell, 2014; Mateika et al., 2015]. Intermittierende Hypoxieexpositionen mobilisieren evolutionär erworbene, genetisch determinierte Schutzmechanismen eines Organismus. Dieser Vorgang beinhaltet die Aktivierung verschiedener intrazellulärer Komponenten. Herausragende Beispiele der Wirksamkeit der IHT-Anwendung im Bereich der Volksgesundheit sind unter anderem die Prävention und Therapie von ischämischen Herzschädigungen, obstruktiven Lungenerkrankungen und Typ-II-Diabetes. In letzter Zeit hört man außerdem

von einer positiven Dynamik von IHT-Expositionen in der Therapie der Alzheimer-Krankheit sowie des Parkinson-Syndroms.

Die therapeutische Wirkung von IHT ist stärker, wenn die hypoxischen Phasen kurz sind (5 bis 15 Minuten) [Serebrovska et al., 2013, 2016] und sich mit gleichlangen Normoxie-Phasen abwechseln. Diese wechselnde Sauerstoffkonzentration bewirkt einen Zustrom von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), wodurch wiederum die regulatorischen und adaptiven Mechanismen aktiviert werden. Dieser Logik folgend haben einige Forscher versucht, die IHT-Wirkung zu steigern indem sie die Zeitspanne, in der freie Radikale zuströmen durch Einsatz von hyperoxischen Mischungen anstatt normoxischen maximiert haben.

Die Wirksamkeit verschiedener Regime und Methoden des hypoxischen Trainings hängt von verschiedenen Faktoren ab; nichtsdestotrotz gehen die Veränderungen in eine positive Richtung. Die Mechanismen müssen zwar noch weiter erforscht werden, die meisten Wissenschaftler sind sich jedoch einig, dass die Mitochondrien bei diesem Prozess eine führende Rolle spielen.

Laut aktuellen Daten gibt es zwei wichtige Bereiche, in denen diese Organellen an der Adaptation beteiligt sind:

- die Steigerung der ATP-Synthese und somit die Verbesserung der Funktion des betroffenen Organs;
- das Einschalten des sensitiven Signallings der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), was zu einer Kaskade von positiven Veränderungen führt.

Das Wissen über die Signalfunktion von ROS in den Mitochondrien unter chronischer und insbesondere unter intermittierender Hypoxie nimmt rasant zu. Veränderungen in der ATP-Synthese während des IHT stehen in engem Zusammenhang mit Sauerstoffradikalen, daher soll im Folgenden zunächst eine Analyse der Rolle von ROS bei der Anpassung an intermittierende Hypoxie erfolgen.

IHT und ROS-Sensing in Mitochondrien

Es ist bekannt, dass freie Radikale die Zellstruktur schädigen können. Es besteht sogar eine Theorie des

Alters, die auf der Sichtweise basiert, dass während des normalen Alterungsprozesses die Konzentration der freien Radikale steigt und die Aktivität von Antioxidantien sinkt [Kim & Nel, 2005; Fu et al., 2015]. Die schädigende Wirkung ist zurückzuführen auf die Interaktion des Superoxid-Anions ($\bullet\text{O}_2$) mit Lipidmembranen sowie seiner aktiveren Metaboliten – protonierte Form von Superoxid, Wasserstoffperoxid und Hydroxylradikale – die Strukturen wie Proteine (Enzyme, Kanäle) und sogar DNA angreifen können [Domej et al., 2014].

Die mitochondriale Atmungskette und das endoplasmatische Retikulum sind die Hauptquellen des $\bullet\text{O}_2$ in der Zelle. Die Bildung von $\bullet\text{O}_2$ in den Mitochondrien beruht auf dem Übergang einzelner Elektronen aus der Elektronentransportkette direkt auf Sauerstoff. Die Entstehung von $\bullet\text{O}_2$ steht vor allem mit dem NADH-Coenzym-Q-Reduktase-Komplex in Zusammenhang. Superoxid selbst ist nicht besonders schädlich; bei saurerem pH kann es jedoch protoniert werden zum Hydroperoxyradikal, das reaktionsfreudiger und in hydrophoben Zellmembranen sehr leicht löslich ist. Der Übergang in Wasserstoffperoxid ist der nächste Schritt der schädlichen Transformation von $\bullet\text{O}_2$. Schließlich können bei der Reaktion von Wasserstoffperoxid mit dem Sauerstoff Hydroxylradikale entstehen, die am reaktivsten und gefährlichsten sind [Domej et al., 2014].

Der Großteil des in vitro in intakten Säugetier-Mitochondrien gebildeten $\bullet\text{O}_2$ entsteht an Komplex I. Der Komplex III gilt ebenfalls als wichtiger Ort der $\bullet\text{O}_2$ -Produktion, insbesondere wenn die mitochondriale Atmung unterdrückt wird. Um die Rolle von Komplex III bei der Initiation der adaptiven Reaktion auf Hypoxie durch ROS-Bildung nachzuweisen, wurden Mauslinien mit fehlendem Rieske-Eisen-Schwefel-Protein(RISP)-Gen, einer Ubisemichinon-Vorstufe, entwickelt. Normalerweise überträgt das vorübergehend als Radikal vorliegende Ubisemichinon ein Elektron auf Cytochrom B, jedoch interagiert eine gewisse Menge an Elektronen mit Sauerstoff, wodurch Superoxid entsteht. Mäuse mit einem genetischen Mangel an Ubisemichinon zeigen keine adaptiven Reaktionen auf Hypoxie [Dooley et al., 2004, Hanson et al., 2004].

Akute Hypoxie ist assoziiert mit einer hohen Superoxid-Produktion. Der Superoxid-Anteil aus hypoxischen Mitochondrien aktiviert Neutrophile; diese wiederum beginnen, eine erhebliche Menge an ROS, einschließlich Hydroxyl-Radikalen, zu bilden. Dies ist der führende Mechanismus des ischämischen Reperfusionsschadens und der Pathogenese des Myokardinfarktes [Bailey et al., 2006]. Auch die Zerstörung von Membranen beim Schlafapnoe-Syndrom ist eine Folge der ROS-Akkumulation.

Der Kampf gegen die verheerenden Auswirkungen von Hypoxie wird traditionell assoziiert mit dem Einsatz von Antioxidantien. Detailliertere Studien haben

jedoch gezeigt, dass es keinen direkten Zusammenhang gibt zwischen den positiven Effekten, die durch hypoxisches Training erzielt werden, und der Stimulation endogener oder der Verabreichung exogener Antioxidantien. Außerdem gibt es einige Wirkungen, die mit antioxidativer Aktivität überhaupt nicht erklärt werden können [Podmore et al., 1998; Clarke & Armitage, 2002; Donovan et al., 2012].

Im Jahr 1993 kommunizierte Joe Mc Cord erstmals paradoxe Daten zu einer dosisabhängigen Wirkung von Superoxid-Dismutase (SOD) auf postischämische Schäden am isolierten Herzen und erhielt das Phänomen einer stimulierenden Wirkung bei geringer Dosis und einer hemmenden Wirkung bei hoher Dosis (glockenförmige Kurve): Unter einer bestimmten SOD-Dosis war die Infarktregion sogar noch größer als ohne Zufuhr von Antioxidantien. Der Autor ist der Meinung, dass die der Hormesis zugrundeliegenden Mechanismen mit der Fähigkeit des Superoxid-Radikals zusammenhängen, sowohl als Initiator als auch als Terminator der durch freie Radikale vermittelten Kettenreaktionen zu fungieren, die zur Lipidperoxidation führen. Die Lipidperoxidation ist ein allgemeines Merkmal von oxidativem Stress und verursacht den Verlust von Zellstruktur und Zellfunktion. McCord zufolge ist die optimale Konzentration von SOD unter beliebigen Bedingungen diejenige, welche die Initiation der Kettenreaktion verringert, ohne dabei die terminierenden Eigenschaften des Radikals zu eliminieren, mit dem Ergebnis einer minimalen Nettolipidperoxidation [McCord, 2008].

Wang et al [2011] haben unter intermittierendem hypoxischem Training ebenfalls eine schützende Wirkung von reaktiven Sauerstoffspezies auf das ischämische Myokard nachgewiesen. H_2O_2 , das in den ersten 30 Minuten nach der Reperfusion injiziert wird, erzeugt eine verstärkte kardioprotektive Wirkung. Die Autoren folgern, dass IHT die ROS-Produktion nach der Ischämie-Reperfusion stimuliert und diese ROS eine schützende Wirkung haben, da die Behandlung mit Antioxidantien die schützende Wirkung von IHT auf das Myokard unter Ischämie-Reperfusion verringert.

Es gibt eine weitere Sichtweise: Die positive Funktion von Superoxid, das unter intermittierender Hypoxie entsteht, steht in Zusammenhang mit einer Signalfunktion im Anpassungsprozess. In der Studie von Tsushima et al [2009] führte die Anwendung von Antioxidantien nicht zu dem erwarteten positiven Effekt bei der Behandlung von Lungenerkrankungen, assoziierten mit verstärkter ROS-Bildung. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Antioxidantien die Signalwirkung von ROS unter Hypoxie verhindern.

Unter Hypoxie ist die Elektronentransportkette von Mitochondrien überladen mit Elektronen, die immer intensiver entweichen und Superoxid bilden. Die Reoxygenierung verstärkt aufgrund des Zustroms

von Sauerstoff diesen Effekt. Auch die intrazelluläre Superoxid-Verteilung wird verändert: Unter Normoxie liegt der Gradient von mitochondrialer Matrix zu Zytoplasma ungefähr bei 10/1, unter Hypoxie bewegt sich das Superoxid von der Matrix zum Zytoplasma und der Gradient verändert sich [Mannam et al., 2014].

Dieses Phänomen liegt der Signalfunktion von Mitochondrien unter Hypoxie zugrunde. Vom Intermembranraum ins Zytoplasma migriertes Superoxid erzeugt einige wichtige Effekte. Ein davon ist die Freisetzung von sequestriertem Calcium und die Aktivierung der Glykogensynthase-Kinase-3 β (GSK-3 β). Diese Kinase phosphoryliert die Glykogensynthase an Serin 9 und blockiert deren Aktivität. Letzteres verringert die Permeabilität der mitochondrialen Pore und verhindert den Zelltod [Waypa et al., 2006; Yang et al., 2016]. Ein weiterer wichtiger Effekt des Superoxid-Zustroms ist die Aktivierung einer großen Gruppe von Genen, die für die Biogenese von Mitochondrien verantwortlich sind [Nisoli et al., 2003; Suliman et al., 2007; Chitra & Boopathy, 2014].

Schließlich noch die Aktivierung der Gruppe von Genen des sogenannten Antioxidantien-Komplexes: Es gibt verschiedene Reviews, die sich mit dem Transkriptionsfaktor Nrf2 befassen [Schumacker et al., 2014; Forman, 2016; Wende et al., 2016]. Kurz gesagt, führt die Interaktion von Zytoplasma-Superoxid mit dem Keap1-Cul3-Komplex zur Freisetzung von Nrf2. Durch die Migration von Nrf2 in den Zellkern wird die Transkription von Antioxidantien aktiviert. Nrf2 bewirkt unter anderem eine Zunahme der Hämoxxygenase-Enzymtranskription, was verschiedene antioxidative Wirkungen hat [Donovan et al., 2012], die Synthese von antiinflammatorischen Mediatoren (IL-10, NO, CO) [Piantadosi et al., 2011], eine Stimulation der HIF-1-Transkription und schließlich die Aktivierung der AMP-abhängigen Kinase [Zhang et al., 2010].

Letztere ist besonders wichtig für das Verstehen der regulierenden Funktion von IHT bei der ATP-Produktion. Es gibt eine Sichtweise, die besagt, dass die Abnahme des Sauerstoffgehalts im Zytoplasma die Synthese von ATP nicht beeinflusst, bis nahezu anoxische Bedingungen vorliegen [Sommer et al., 2016]. Durch Hypoxie induzierte Mitochondrienschädigungen korrelieren mit Phasenänderungen im Gehalt verschiedener Komponenten des Adenin-Nukleotid-Pools: ATP, ADP und AMP [Belousova et al., 2015; Zakharova E et al., 2011]. Der erste Schritt ist gekennzeichnet durch eine eher unerhebliche leichte Erhöhung des ATP-Spiegels (6–10 %), gefolgt von einer Abnahme um 10–15 % vom Basisniveau (zweiter Schritt), welche die Hydrolyse des ATPs widerspiegelt. Diese Reduzierung geht einher mit einem Anstieg des intrazellulären ADP-Gehalts und einer entsprechenden Verringerung des ATP/ADP-Verhältnisses. Parallel zur fortlaufenden leichten Reduzierung des intrazellulären ATP-Spiegels

steigt jedoch der intrazelluläre AMP-Gehalt allmählich an. Die regulierende Funktion des ATP/ADP-Verhältnisses wird allmählich abgeschwächt. Unter diesen Bedingungen reguliert das ATP/AMP-Verhältnis die ATP-Synthese. In der letzten Phase der Hypoxie fällt der ATP-Gehalt dramatisch ab und die Signalfunktion des ATP/ADP- und des ATP/AMP-Verhältnisses wird minimal [Lukyanova et al., 2005].

Die Stimulierung der AMP-Kinase erzeugt den erwarteten Effekt der Erhöhung der ATP-Synthese [Pfleger et al., 2015]. Der Superoxid-Zustrom aus den Mitochondrien ins Zytoplasma bringt also die mit der Zellenergieerzeugung verbundenen adaptiven Prozesse in Gang.

Protektive Wirkung von IHT und ATP-Produktion

Es gibt viele wissenschaftliche Nachweise, dass die therapeutische Wirkung von IHT eng verbunden ist mit der Optimierung der Synthese von Energieträger-Molekülen. Die Energieerzeugung hängt sowohl von der Sauerstoffversorgung als auch von einer adäquaten Glukosekonzentration in den Zellen ab. Auf der Ebene des gesamten Organismus sind diese beiden wichtigen Mechanismen an dem Prozess beteiligt, der die Energieerzeugung unter IHT verbessert. Die Menge und der Funktionszustand von Mitochondrien als ein „Instrument“ der ATP-Produktion sind nachweislich wägbare. Die wichtigsten die ATP-Produktion stimulierenden Wirkungen des IHT sind: Stimulation der Hämoglobin- und Zytoglobinsynthese, Erhöhung des insulinabhängigen Glukosetransports, Bildung neuer Mitochondrien, Wiederherstellung des mitochondrialen Membranpotenzials und Verbesserung der oxidativen Phosphorylierung.

Stimulation der Hämoglobin-, Myoglobin- und Neuroglobinsynthese

Die Anpassung an intermittierende Hypoxie löst eine Hochregulierung von Hämoglobin und Zytoglobin (Myoglobin und Neuroglobin) aus, die als O₂-Transporter und intrazelluläre Puffer die Sauerstoffversorgung verbessern [Sun et al., 2001; Faramoushi et al., 2016]. Die Ergänzung des normoxischen körperlichen Trainings durch das IHT-Programm bewirkte eine Verbesserung der hämatologischen Parameter [Ramos-Campo et al., 2015]. Bei Ratten mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung, die IHT ausgesetzt wurden, erhöhten sich die Serumspiegel von Hämoglobin (Hb) und die Immunofluoreszenz von Hb und HO-1 in CD68-positiven Kupffer-Zellen [Maeda & Yoshida, 2016].

Stimulation des insulinabhängigen Glukosetransports

Intermittierende Hypoxie stimuliert den insulinabhängigen Glukosetransport und die Akkumulation von Glykogen in sauerstoffsensiblen Zellen, einschließ-

lich Kardiomyozyten und Neuronen, und erhöht so die sofort verfügbaren intrazellulären Energiereserven [Prokopov, 2012]. Es wurde bereits nachgewiesen, dass sich bei Ratten, die hypoxischen Bedingungen ausgesetzt wurden (14–15% Sauerstoff in inhalierter Mischung), die kardiale Struktur veränderte und die Glukoseaufnahme im Herzen um 70% zunahm. Außerdem wurden eine Verbesserung der Glykogenversorgung und der Glukosetoleranz sowie eine erhöhte Expression von GLUT4 beobachtet [Grijalva et al., 2008]. Auch Dill et al. [2001] präsentierten ähnliche Ergebnisse: Anhaltende Hypoxie induziert die GLUT4-Expression und verbessert den Glukosestoffwechsel in den Kardiomyozyten und Skelettmuskelzellen. GLUT4 ist die wichtigste Isoform von Glukosetransportern und wird besonders in insulinensiblen Zellen wie Fettgewebe, Skelettmuskeln und Kardiomyozyten exprimiert. Jegliche Art von Herunterregulierung oder Konformationsänderung von GLUT4 verursacht Störungen im Glukosetransport, wie sie häufig bei Diabetes vorkommen, und führt zu Störungen der Glukosehomöostase. Faramoushi et al [2016] untersuchten die Wirkung von intermittierender Hypoxie auf diabetische Kardiomyopathie bei Ratten und wiesen eine erhöhte Expression des GLUT4-Proteins, eine verringerte Collagenakkumulation im Herzgewebe und eine verbesserte Glukosehomöostase nach.

Bildung neuer Mitochondrien

Hypoxie fördert die Bildung von Mitochondrien [Nisoli et al., 2003; Gonchar & Rozova, 2007; Gutsaeva et al, 2008; Sullivan et al., 2007; Chitra & Boopathy, 2014]. Insbesondere berichten Chitra & Boopathy [2014], dass intermittierende hypobare Hypoxie eine Präkonditionierung der Lunge gegen starke Hypoxie induziert durch Stabilisierung der mitochondrialen Funktion aufgrund der regulatorischen Koordination von Zellkern-DNA-kodierter mitochondrialer Biogenese und Dynamik. Intermittierende Hypoxie erhöhte signifikant die Anzahl von Mitochondrien und den mtDNA-Gehalt im Lungengewebe. Diese Beobachtung erklärt sich durch eine erhöhte Expression von Genen, die an der mitochondrialen Biogenese (PGC-1 α , ERR α , NRF1, NRF2 und TFAM), Fusion (Mfn1 und Mfn2) und mtO-XPPOS beteiligt sind. Daher ist der von den PGC-1 α /ERR α /Mfn2-Achsen gebildete Regulationsweg für die mitochondriale Anpassung an Hypoxie erforderlich.

Steigerung der Effizienz der oxidativen Phosphorylierung

Die Anpassung an Hypoxie entwickelt sich nach Stunden und Tagen als Ergebnis wiederholter Applikationen von Hypoxieexpositionen. Eine solche Anpassung basiert auf der HIF-1 α -bezogenen Aktivierung von adaptiven Genen und der Generation eines neuen Enzymspektrums (einschließlich mitochondria-

ler Enzyme), die Vitalität und die Energieversorgung unter Bedingungen geringer Sauerstoffkonzentration in den Zellen sicherstellen können. Dieser Prozess ist assoziiert mit der Bildung einer Reihe von stabilen adaptiven Eigenschaften, die für die anhaltende Steigerung der Widerstandsfähigkeit des Körpers gegen Hypoxie verantwortlich sind. Die Mechanismen, die den regulatorischen Funktionen und Signalfunktionen von mitochondrialen Enzymen und den Tricarbonsäurezyklus-Substraten, Succinat und α -Ketoglutarat, bei der Modulation der HIF-1 α -Aktivität zugrundeliegen, werden sehr gut beschrieben von Lukyanova et al [2009, 2012].

Zwingende Bestandteile dieses Prozesses sind unter anderem:

- transkriptionelle Remodellierung der kinetischen Eigenschaften des mitochondrialen Komplex I, was die Wiederherstellung von dessen Elektronentransport- und Kopplungsfunktion bei Hypoxie ermöglicht;
- alternative Einschränkung der Rolle von Komplex II bei den Vorgängen der mitochondrialen Oxidation;
- Veränderungen der kinetischen Eigenschaften der Komponenten der Atmungskette, was den Übergang zu einer effizienteren Energieerzeugung ermöglicht.

Es wurde außerdem gezeigt, dass dieser Prozess auch mit einer gleichzeitigen Entwicklung einer neuen Population von kleinen Mitochondrien assoziiert ist [Lukyanova et al., 2016].

IHT aktiviert den Elektronenstrom durch den Atmungskomplex I und steigert die Effizienz der oxidativen Phosphorylierung [Manukhina et al, 2012]. Nach Lukyanova [2012] ist die vorübergehende, reversible, kompensatorische Aktivierung des Komplex II der Atmungskette ein bedeutender Mechanismus der akuten Anpassung an die Hypoxie, der erforderlich ist für

- die Succinat-bezogene Energiesynthese bei Sauerstoffmangel und Bildung von akuter Resistenz im Körper;
- die Succinat-bezogene Stabilisierung von HIF-1 α und das Einschalten seiner transkriptionalen Aktivität, die mit der Entstehung einer langfristigen Anpassung in Zusammenhang steht;
- die Succinat-bezogene Aktivierung eines Succinat-spezifischen Rezeptors GPR91.

Succinat ist daher ein Signalmolekül, dessen Wirkungen bei Hypoxie auf drei Ebenen realisiert werden: intramitochondrial, intrazellulär und interzellulär. In diesem Rahmen zeigt Succinat antihypoxische und

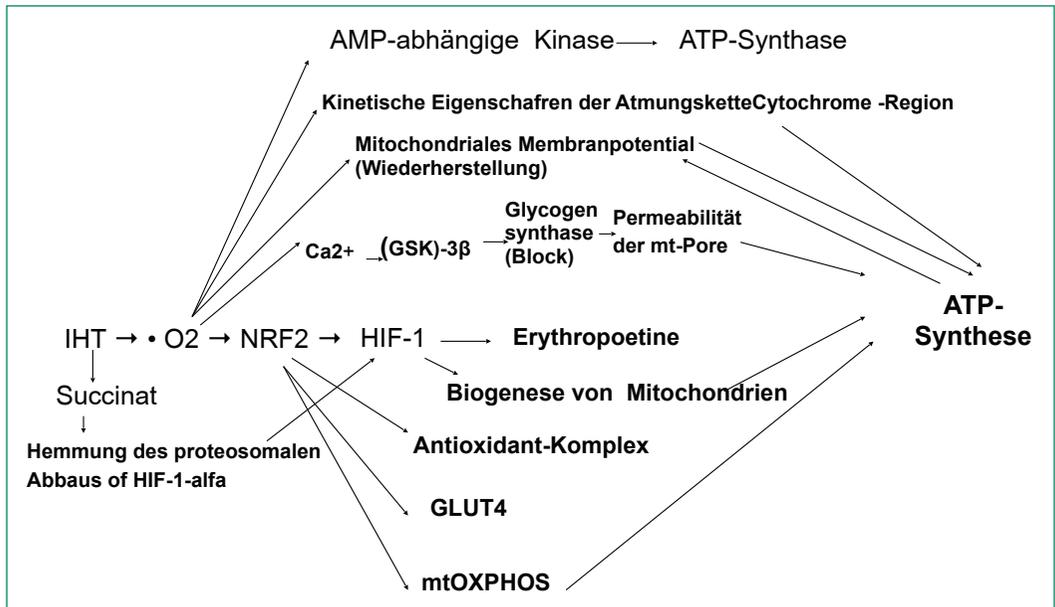


Abb. 1 Folgen und Beziehungen zwischen wesentlichen Ereignissen, die der stimulierenden Wirkung von IHT auf die ATP-Produktion zugrundeliegen

antiradikale Aktivitäten. Die Unterdrückung von Prozessen in Zusammenhang mit freien Radikalen in der frühen Phase der Hypoxie potenziert die Wirkungen von Succinat und unterstützt die Entwicklung der akuten Anpassung an die Hypoxie.

In einer Studie zu IHT-Auswirkungen auf die mitochondriale Atmung unter Verwendung verschiedener Oxidationssubstrate [Mankovska et al., 2005] wurde gezeigt, dass Veränderungen in der Funktion von Lebermitochondrien mit erhöhter Chance-Respirationskoeffizient und erhöhtem ADP/O-Koeffizienten, erhöhter mitochondrialer Atmungsrate im aktiven Stoffwechselzustand unter Entkopplung von Atmung und Phosphorylierung, und einer verringerten Aktivität der Succinat-Dehydrogenase assoziiert sind. Positive Veränderungen werden innerhalb von zwei Monaten nach der letzten IHT-Sitzung beobachtet.

Unter Hypoxie erhöht HIF-1 α die Glykolyse-Enzyme, Laktatdehydrogenase, Phosphoglyceratkinase-1, die Aldolasen A und C, Phosphofruktokinasen L und C, Pyruvatkinase M, Enolase A, Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase [Sazontova & Arkhipenko, 2012]. Es gibt Evidenzen, dass die Hypoxie den HIF-1 α -Spiegel auch durch Reduzierung des proteosomalen Abbaus von HIF-1 α erhöht. Succinat ist ein Inhibitor von Prolylhydroxylasen. Erhöhte Succinatsynthese bei Hypoxie bewirkt eine Verminderung der Prolylhydroxylase-Aktivität, die Akkumulation von HIF-1 α im Zytosol und eine Erhöhung der HIF-1 α -Aktivität, die für die Transkriptionsaktivität zahlreicher Gene verantwortlich ist, die zur Bildung adaptiver Eigenschaften beitragen [Siebert et al, 2015].

In einer anderen Studie [Herrera et al., 2015] zeigten Ratten, die einem IHT unterzogen wurden, erhöhte Ener-

gieverbrauchswerte. Auch das Körpergewicht nahm zu. Die Laktatdehydrogenase war deutlich verringert. Paradoxe Weise wies die IHT-Gruppe einen deutlichen Abfall der ATP-Menge auf, nichtsdestotrotz wurden die Auswirkungen der Aktivierung von docosaheptaen-abgeleiteten mitochondrialen Signalwegen, ein verminderter Grad an mitochondrialem oxidativem Stress und verringerte mitochondriale c-Oxidase-Aktivität beobachtet.

Zuo et al [2015] haben gezeigt, dass IHT durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS), Proteinkinase B (Akt), Extracellulär-signal Regulated Kinase (ERK) und bestimmte mitochondriale Kanäle während der Reoxygenierung effektiv die Ermüdungsresistenz von Muskeln erhöht. Bei dieser Untersuchung wurde ein Zusammenhang zwischen KATP, mitochondrialer Permeabilitäts-Transitions-Pore und dem pO₂-Zyklus-Pathway im diaphragmatischen Skelettmuskel entdeckt. So wurde ein einzigartiger Signalweg identifiziert, der ROS, Akt, ERK und mitochondriale Kanäle umfasst, die verantwortlich sind für die Schutzwirkung von pO₂-Zyklen unter Reoxygenierungsbedingungen.

Eine Verbesserung des mitochondrialen Energiestoffwechsels durch IHT leistet einen wichtigen Beitrag zur Kardioprotektion bei postischämischer myokardialer Dysfunktion. In der Studie von Wang et al. [2012] erhöhte IHT die Expression der β -Untereinheit der ATP-Synthase, der mitochondrialen Aldehyddehydrogenase und des Hitzeschockproteins 27 in der linken Herzkammer. Außerdem schwächte IHT die Reduktion des myokardialen ATP-Gehalts, der mitochondrialen ATP-Synthaseaktivität, des Membranpotenzials und des respiratory control ratio (RCR, Chance and Williams, 1955) aufgrund von Ischemie/Reperfusion

signifikant ab. Weiterhin beseitigte die Hemmung der mitochondrialen ATP-Synthase durch Oligomycin die durch IHT hervorgerufenen Verbesserungen bei drei Parametern: postischämische Wiederherstellung der linksventrikulären Funktion, mitochondriales Membranpotenzial und RCR. Dieser Mechanismus steht in Einklang mit der nächsten Wirkung von IHT, der Wiederherstellung des Membranpotenzials, der Prozess ist stark abhängig von der Energieversorgung.

Wiederherstellung des mitochondrialen Membranpotenzials

Einige Daten bestätigen, dass die protektive Wirkung von intermittierender Hypoxie teilweise aus der Erhaltung des mitochondrialen Membranpotenzials und der Steigerung der mitochondrialen Toleranz gegenüber hohen Calciumspiegeln resultierte [Wang et al, 2012]. IHT hatte keinen Einfluss auf die mitochondrialen Atmungsfunktionen, führte jedoch zu einer Reduktion der AMP- und einer Erhöhung der ADP-Konzentration in den Mitochondrien. Sowohl die Kontroll- als auch die IH-Gruppen wiesen bei hohem Ca^{2+} (0,1 M) ein verringertes mitochondriales Membranpotenzial auf, wobei die IH-Gruppe im Vergleich ein etwas höheres mitochondriales Membranpotenzial zeigte. Das erhöhte ADP und das erniedrigte AMP in Mitochondrien nach intermittierender Hypoxie könnte ein Mechanismus sein, der diesem Effekt der Wiederherstellung des Membranpotenzials zugrunde liegt [Chen et al, 2013].

ATP-abhängige Kaliumkanäle

Ein wichtiger Regulator der Funktion der Atmungskette und der calciumakkumulierenden mitochondrialen Systeme ist der Transport von Kaliumionen. Unter physiologischen Bedingungen öffnen sich die mitochondrialen ATP-abhängigen Kaliumkanäle bei einem starken Abfall der intrazellulären ATP-Konzentration, zum Beispiel bei Ischämie [Mankovska & Serebrovska]. Es wurde nachgewiesen, dass der Kaliumionentransport, aktiviert durch die Öffnung von ATP-abhängigen Kaliumkanälen, ein bedeutender Modulator von grundlegenden mitochondrialen Funktionen ist: Sauerstoffverbrauch, Bildung von Protonengradienten und Transmembranpotenzial, Synthese und Hydrolyse von ATP, in anderen Worten: sämtliche Hauptmerkmale des Energiezustands von Mitochondrien [Dzeja et al., 2001; Cancherini et al., 2003; Facundo et al., 2006]. Außerdem wurde gezeigt, dass eine Aktivierung von Adenosin-triphosphat-abhängigen Kaliumkanälen ein Schutzmechanismus gegen die mitochondriale Überladung durch Calciumionen ist, die eine der Ursachen von mitochondrialer Dysfunktion darstellt [Fryer et al., 2000]. Eine Reihe von Arbeiten, die am Bogomoletz Institute of Physiology durchgeführt wurden, beschäftigt sich mit der Erforschung der Rolle von mitochondrialen

ATP-abhängigen Kaliumkanälen bei der Regulation von der Funktion der mitochondrialen Atmungskette bei pathologischen Zuständen mit mitochondrialer Dysfunktion. Es wurde von einem inversen Verhältnis zwischen Veränderungen bei den Calciumtransporteigenschaften (Anfangsrate der Calciumakkumulation, V_0 und Calciumkapazität) und dem K^+ -Gehalt im Inkubationsmedium berichtet: Ein Anstieg der Kaliumkonzentration hemmt erheblich die Calciumaufnahme durch Mitochondrien [Akopova et al, 2010, 2016]. Mit steigender K^+ -Konzentration nimmt jedoch der Übergang vom Medium in die Matrix zu. Die Autoren prognostizierten, dass die Aktivierung des Kaliumtransports in der mitochondrialen Matrix unter IHT einen Schutzmechanismus gegen eine Ca^{2+} -Überladung darstellt. Veränderungen der mitochondrialen K^+ (ATP)-Kanalaktivität sind ein wichtiger Teil des Mechanismus der Mitochondrienregulierung, die mit einer Verringerung der negativen Folgen von mitochondrialer Dysfunktion unter Hypoxie einhergehen.

Fazit

Abb. 1 zeigt die Folgen und Beziehungen zwischen den wesentlichen Ereignissen, die der stimulierenden Wirkung von IHT auf die ATP-Produktion zugrundeliegen. Die meisten davon stehen in engem Zusammenhang mit Superoxid-abhängigen Signalwegen. Ein Wechsel von Hypoxie zu Normoxie oder Hyperoxie bewirkt einen Superoxid-Zustrom in die Mitochondrien. Superoxid fungiert als Signalmittel beginnend mit der Modulation von Zytoplasmafaktoren wie Proteinkinasen oder Ca^{2+} -Ionen, oder wirkt über den Zellkern durch Aktivierung oder Blockierung der Expression einiger Genen, die am Prozess der Energieerzeugung beteiligt sind.

Superoxid aktiviert die Prozesse, die zur Verbesserung der Qualität von mitochondrialen Membranen und zur Erhöhung der Mitochondrienzahl führen. Die Freisetzung von sequestriertem Calcium und die Aktivierung der Glykogensynthase-Kinase-3 β (GSK-3 β) blockiert die Aktivität der Glykogensynthase und verringert die Permeabilität der mitochondrialen Pore. Die Freisetzung von Nrf2 und dessen Migration in den Zellkern aktiviert die Transkription von Antioxidantien, die ebenfalls die Funktionsfähigkeit von Mitochondrien verbessern. Nrf2 stimuliert die Transkription von HIF-1, das verantwortlich ist für die Genese von neuen Mitochondrien. Eine weitere Wirkung von mitochondrialem Superoxid umfasst Veränderungen der kinetischen Eigenschaften von Cytochromen der Atmungskette und der mtDNA-kodierten OXPHOS (mtOXPHOS)-Genexpression. ROS bewirken die

Aktivierung der AMP-Kinase und somit eine Erhöhung der ATP-Synthese.

Die Zunahme der HIF-1-Aktivität stimuliert die Synthese von Hämoglobin, einem wichtigen Faktor der Sauerstoffversorgung und ATP-Synthese. HIF-1 stimuliert außerdem den Transmembrantransport von Glukose – Substrat für den Citratzyklus. Unter Hypoxie gibt es einen Superoxid-unabhängigen Weg der Erhöhung des HIF-1 α -Spiegels. Hypoxische Veränderungen sind assoziiert mit der Akkumulation von Succinat in Geweben und im Blut. Succinat hemmt den proteasomalen Abbau von HIF-1 α .

Die Beziehung zwischen therapeutischen Wirkungen von intermittierender Hypoxie, der Effektivität der ATP-Produktion und mitochondrialen ROS müssen weiter erforscht werden.

Z. Serebrovska
Bogomoletz Institute of Physiology
Kiev | Ukraine

E. Egorov
Berlin | Deutschland

Literatur

- [1] Akopova O, Kotsiuruba A, Korkach Y, Kolchinskaya L, Nosar V, Gavenauskas B, Serebrovska Z, Mankovska I, Sagach V. The Effect Of NO Donor on Calcium Uptake and Reactive Nitrogen Species Production in Mitochondria. *Cell Physiol Biochem.* 2016;39(1):193–204
- [2] Akopova OV, Nosar VI, Bouryi VA, Mankovskaya IN, Sagach VF. Influence of ATP-dependent K(+) -channel opener on K(+) -cycle and oxygen consumption in rat liver mitochondria. *Biochemistry(Mosc).* 2010;75(9):1139-47
- [3] Bailey DM, Raman S, McEneny J, Young JS, Parham KL, Hullin DA, Davies B, McKeeman G, McCord JM, Lewis MH. Vitamin C prophylaxis promotes oxidative lipid damage during surgical ischemia-reperfusion. *Free Radic Biol Med.* 2006 Feb 15;40(4):591-600. Epub 2005 Oct 19.
- [4] Belousova ES, Mikashinowich ZI, Sarkysjan OG. [Hypoxia as functional base of metabolic processes changes in erythrocytes and hepatocytes of rats after prolonged Simvastatin (Zokor) intake]. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 2015 Oct-Dec;59(4):93-6.
- [5] Bienholz A, Al-Taweel A, Roeser NF, Kribben A, Feldkamp T, Weinberg JM. Substrate modulation of fatty acid effects on energization and respiration of kidney proximal tubules during hypoxia/reoxygenation. *PLoS One.* 2014 Apr 11;9(4):e94584. doi: 10.1371/journal.pone.0094584. eCollection 2014.
- [6] Cancherini DV, Trabuco LG, Rebouças NA, Kowaltowski AJ. ATP-sensitive K+ channels in renal mitochondria. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;285(6):F1291-6.
- [7] Chen J, Liao W, Gao W, Huang J, Gao Y. Intermittent hypoxia protects cerebral mitochondrial function from calcium overload. *Acta Neurol Belg.* 2013 Dec;113(4):507-13.
- [8] Chitra L, Boopathy R. Altered mitochondrial biogenesis and its fusion gene expression is involved in the high-altitude adaptation of rat lung. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014 Feb 1;192:74-84
- [9] Clarke R1, Armitage J. Antioxidant vitamins and risk of cardiovascular disease. Review of large-scale randomised trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2002 Sep;16(5):411-5.
- [10] da Silva MM, Sartori A, Belisle E, Kowaltowski AJ. Ischemic preconditioning inhibits mitochondrial respiration, increases H2O2 release, and enhances K+ transport. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003 Jul;285(1):H154-62. Epub 2003 Mar 6.
- [11] Dale EA, Ben MF, Mitchell GS. Unexpected benefits of intermittent hypoxia: enhanced respiratory and nonrespiratory motor function. *Physiology (Bethesda)* 2014 January;29(1):39-48
- [12] Dill RP, Chadan SG, Li C, Parkhouse WS. Aging and glucose transporter plasticity in response to hypobaric hypoxia. *Mech Ageing Dev.* 2001;122(6):533–545. doi: 10.1016/S0047-6374(01)00216-0
- [13] Domej W, Oetl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD—implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014 Oct 17;9:1207-24.
- [14] Donovan EL1, McCord JM, Reuland DJ, Miller BF, Hamilton KL. Phytochemical activation of Nrf2 protects human coronary artery endothelial cells against an oxidative challenge. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:132931. doi: 10.1155/2012/132931. Epub 2012 May 22.
- [15] Dooley CT, Dore TM, Hanson GT, Remington SJ, Tsien RY. Imaging dynamic redox changes in mammalian cells with green fluorescent protein indicators. *J Biol Chem* 279: 22284–22293, 2004.
- [16] Dzeja PP, Holmuhamedov EL, Ozcan C, Pucar D, Jahangir A, Terzic A. Mitochondria: gateway for cytoprotection. *Circ Res.* 2001;89(9):744-6.]
- [17] Facundo HT, Fornazari M, Kowaltowski AJ. Tissue protection mediated by mitochondrial K+ channels. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1762(2):202-12.
- [18] Faramoushi M, Amir Sasan R, Sari Sarraf V, Karimi P. Cardiac fibrosis and down regulation of GLUT4 in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by chronic exposures to intermittent altitude. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2016;8(1):26-33.
- [19] Feldkamp T, Kribben A, Weinberg JM. Assessment of mitochondrial membrane potential in proximal tubules after hypoxia-reoxygenation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005 Jun;288(6):F1092-102.
- [20] Forman HJ. Redox signaling: An evolution from free radicals to aging *Free Radic Biol Med.* 2016 Jul 5;97:398-407. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.07.003. Review.

- [21] Fryer RM, Eells JT, Hsu AK, Henry MM, Gross GJ. Ischemic preconditioning in rats: role of mitochondrial K(ATP) channel in preservation of mitochondrial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(1):H305-12.
- [22] Fu X, Tang Y, Dickinson BC, Chang CJ, Chang Z. An oxidative fluctuation hypothesis of aging generated by imaging H2O2 levels in live *Caenorhabditis elegans* with altered lifespans. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Mar 20;458(4):896-900.
- [23] Gonchar OA, Rozova EV. Effects of different modes of interval hypoxic training on morphological characteristics and antioxidant status of heart and lung tissues. *Bull Exp Biol Med*. 2007;144(2):249-52.
- [24] Grijalva J, Hicks S, Zhao X, Medikayala S, Kaminski PM, Wolin MS, et al. 'Exercise training enhanced myocardial endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function in diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats,' *Cardiovasc Diabetol*. 2008;7:34.
- [25] Gutsaeva DR, Carraway MS, Suliman HB, et al. Transient hypoxia stimulates mitochondrial biogenesis in brain subcortex by a neuronal nitric oxide synthase-dependent mechanism. *J Neurosci*. 2008;28(9):2015-2024.
- [26] Hanson GT, Aggeler R, Oglesbee D, Cannon M, Capaldi RA, Tsien RY, Remington SJ. Investigating mitochondrial redox potential with redox-sensitive green fluorescent protein indicators. *J Biol Chem* 279: 13044–13053, 2004.
- [27] Herrera EA, Fariás JG, González-Candia A, Short SE, Carrasco-Pozo C, Castillo RL. Ω 3 supplementation and intermittent hypobaric hypoxia induce cardioprotection enhancing antioxidant mechanisms in adult rats. *Mar Drugs*. 2015 Feb 4;13(2):838-60.
- [28] Kim HJ, Nel AE. The Role of Phase II Antioxidant Enzymes in Protecting Memory T Cells from Spontaneous Apoptosis in Young and Old Mice. *J Immunol*. 2005 Sep 1;175(5):2948-59.
- [29] Lukyanova LD, Dudchenko AV, Germanova EL, Tsybina TA, Kapaladze RA, Ehrenbourg IV, Tkatchouk EN. Mitochondrial signaling in formation of body resistance to hypoxia. In: Lei Xi, Tatiana V. Serebrovskaya, eds. *Intermittent Hypoxia: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications*. Nova Science Publishers, 2009, p. 391-418.
- [30] Lukyanova LD, Kirova YI, Germanova EL. Specific Features of Immediate Expression of Succinate-Dependent Receptor GPR91 in Tissues during Hypoxia. *Bull Exp Biol Med*. 2016 Apr;160(6):742-7. doi: 10.1007/s10517-016-3299-0. Epub 2016 May 11.
- [31] Lukyanova LD, Kirova Yul, Germanova EL. Energotropic Effects of Intermittent Hypoxia: Role of Succinate-Dependent Signaling. In: Lei Xi, Tatiana V. Serebrovskaya, eds. *Intermittent Hypoxia and Human Diseases*. UK: Springer; 2012. p. 239-52
- [32] Lukyanova LD. Novel approach to the understanding of molecular mechanisms of adaptation to hypoxia. In: Hargens A, Takeda N, Singal PK, eds. *Adaptation Biology and Medicine*. New Delhi: Narosa Publ.; 2005:1-19
- [33] Maeda H, Yoshida K. Intermittent hypoxia upregulates hepatic heme oxygenase-1 and ferritin-1, thereby limiting hepatic pathogenesis in rats fed a high-fat diet. *Free Radic Res*. 2016 Jul;50(7):720-31.
- [34] Maklashina E, Sher Y, Zhou HZ, Gray MO, Karlner JS, Cecchini G. Effect of anoxia/reperfusion on the reversible active/de-active transition of NADH-ubiquinone oxidoreductase (complex I) in rat heart. *Biochim Biophys Acta*. 2002 Oct 3;1556(1):6-12.
- [35] Mankovska IM, Gavenauskas BL, Nosar VI, Nazarenko A, Rozova KV, Bratus LV. Mechanisms of muscle tissue adaptation to load hypoxia under intermittent hypoxia. *Sports medicine*. 2005;1:3-11;
- [36] Mankovska IM, Serebrovska TV. Mitochondria as a Target of Intermittent Hypoxia. *International Journal of Physiology and Pathophysiology*,6(4):13-28, 2015.)
- [37] Mannam P, Srivastava A, Sugunraj JP, Lee PJ, Sauler M. Oxidants in Acute and Chronic Lung Disease. *J Blood Lymph* 2014; 4. pii: 1000128.
- [38] Manukhina EB, Goryacheva AV, Pshennikova MG, Malyshev IYu, Mallet RT, Downey HF. Protective Effects of Adaptation to Hypoxia in Experimental Alzheimer's Disease. In: Lei Xi & Tatiana V. Serebrovskaya (Eds). *Intermittent Hypoxia and Human Diseases* /Springer, UK, 2012, Chapter 12, p. 147-153.
- [39] Manukhina EB, Jasti D, Vanin AF, Downey HF. Intermittent hypoxia conditioning prevents endothelial dysfunction and improves nitric oxide storage in spontaneously hypertensive rats. *Exp Biol Med*(Maywood). 2011;236(7):867-73.
- [40] Mateika JH, El-Chami M, Shaheen D, Ivers B. Intermittent hypoxia: a low-risk research tool with therapeutic value in humans. *J Appl Physiol* (1985) 2015 March 1;118(5):520-32
- [41] McCord JM. Superoxide Dismutase, Lipid Peroxidation, and Bell-Shaped Dose Response Curves Dose Response. 2008; 6(3): 223–238.
- [42] Navarrete-Opazo A, Mitchell GS. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014 November 15;307(10):R1181-R1197.
- [43] Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, Cozzi V, Tonello C, Sciorati C, Bracale R, Valerio A, Francolini M, Moncada S, Carruba MO. Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. *Science* 2003, 299:896–99.
- [44] Pflieger J, He M, Abdellatif M. Mitochondrial complex II is a source of the reserve respiratory capacity that is regulated by metabolic sensors and promotes cell survival. *Cell Death Dis*. 2015 Jul 30;6:e1835.
- [45] Piantadosi CA, Withers CM, Bartz RR, MacGarvey NC, Fu P, Sweeney TE, Welty-Wolf E, Suliman HB. Heme oxygenase-1 couples activation of mitochondrial biogenesis to anti-inflammatory cytokine expression. *J Biol Chem* 2011, 286: 16374–16385.
- [46] Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, Mistry N, Mistry P, Lunec J. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties *Nature*. 1998 Apr 9;392(6676):559

- [47] Prokopov AF. Intermittent Hypoxia, Mitochondria and Health: Evolutionary Aspects. In: Lei Xi & Tatiana V. Serebrovskaya (Eds). *Intermittent Hypoxia and Human Diseases* / Springer, UK, 2012, Chapter 12, p. 147-153.
- [48] Ramos-Campo DJ, Martínez-Sánchez F, Esteban-García P, Rubio-Arias JA, Clemente-Suarez VJ, Jiménez-Díaz JF. The effects of intermittent hypoxia training on hematological and aerobic performance in triathletes. *Acta Physiol Hung*. 2015 Dec;102(4):409-18.
- [49] Rozova K, Gonchar O, Mankovska I. Benefits and Risks of Different Regimen of Intermittent Hypoxic Training. In: Lei Xi, Serebrovskaya TV, editors. *Intermittent Hypoxia and Human Diseases*. UK: Springer; 2012. Chapter 22:273-80.
- [50] Sazontova TG and ArkhipenkoYuV. Intermittent hypoxia in resistance of cardiac membrane structures: role of reactive oxygen species and redox signaling. In: Lei Xi & Tatiana V. Serebrovskaya (Eds). *Intermittent Hypoxia and Human Diseases* / Springer, UK, 2012, Chapter 12, p. 147-153.
- [51] Schumacker PT, Gillespie MN, Nakahira K, Choi AM, Crouser ED, Piantadosi CA, Bhattacharya J. Mitochondria in lung biology and pathology: more than just a powerhouse. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014 Jun 1; 306(11): L962–L974.
- [52] Serebrovskaya TV, Serebrovskaya ZO, Egorov E. Fitness and therapeutic potential of intermittent hypoxia training. *Fiziol Zh*, 2016, 62(3):78- 91.
- [53] Serebrovskaya TV, Serebrovskaya ZO, Egorov E. Fitness and therapeutic potential of intermittent hypoxia training. *Fiziol Zh*, 2016, 62(3):78- 91.
- [54] Serebrovskaya TV, Nosar VI, Bratus LV, Gavenauskas BL, Mankovska IM. Tissue oxygenation and mitochondrial respiration under different modes of intermittent hypoxia. *High Alt Med Biol*. 2013 Sep;14(3):280-8.
- [55] Siegert I, Schödel J, Nairz M, Schatz V, Dettmer K, Dick C, Kalucka J, Franke K, Ehrenschrwender M, Schley G, Beneke A, Sutter J, Moll M, Hellerbrand C, Wielockx B, Katschinski DM, Lang R, Galy B, Hentze MW, Koivunen P, Oefner PJ, Bogdan C, Weiss G, Willam C, Jantsch J. Ferritin-Mediated Iron Sequestration Stabilizes Hypoxia-Inducible Factor-1 α upon LPS Activation in the Presence of Ample Oxygen. *Cell Rep*. 2015 Dec 15;13(10):2048-55.
- [56] Sommer N1, Strielkov I1, Pak O1, Weissmann N2. Oxygen sensing and signal transduction in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Eur Respir J*. 2016 Jan;47(1):288-303.
- [57] Suliman HB, Carraway MS, Tatro LG, Piantadosi CA. A new activating role for CO in cardiac mitochondrial biogenesis. *J Cell Sci* 2007, 120:299–308.
- [58] Sun Y, Jin K, Mao XO, Zhu Y, Greenberg DA. Neuroglobin is up-regulated by and protects neurons from hypoxic-ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 December 18; 98(26): 15306–15311.
- [59] Tsushima K, King LS, Aggarwal NR, De Gorordo A, D'Alessio FR, Kubo K. Acute lung injury review. *Intern Med* 48: 621–630, 2009.
- [60] Wang ZH, Cai XL, Wu L, Yu Z, Liu JL, Zhou ZN, Liu J, Yang HT. Mitochondrial energy metabolism plays a critical role in the cardioprotection afforded by intermittent hypobaric hypoxia. *Exp Physiol*. 2012 Oct;97(10):1105-18.
- [61] Wang ZH, Chen YX, Zhang CM, Wu L, Yu Z, Cai XL, Guan Y, Zhou ZN, Yang HT. Intermittent hypobaric hypoxia improves postischemic recovery of myocardial contractile function via redox signaling during early reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 Oct;301(4):H1695-705.
- [62] Waypa GB, Guzy R, Mungai PT, Mack MM, Marks JD, Roe MW, Schumacker PT. Increases in mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced calcium responses in pulmonary artery smooth muscle cells. *Circ Res* 99: 970–978, 2006.
- [63] Wende AR, Young ME, Chatham J, Zhang J, Rajasekaran NS, Darley-Usmar VM. Redox biology and the interface between bioenergetics, autophagy and circadian control of metabolism. *Free Radic Biol Med*. 2016 May 27.
- [64] Xi L and Serebrovskaya TV (Editors). *Intermittent Hypoxia and Human Diseases* / Springer, UK, 2012, 316 pp.
- [65] Xi L and Serebrovskaya TV (Editors). *Intermittent Hypoxia: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications* / Nova Science Publishers, 2009, 615 pp.
- [66] Yang CH, Zhuang WL, Shen YJ, Lai CJ, Kou YR. NADPH Oxidase-Derived ROS Induced by Chronic Intermittent Hypoxia Mediates Hypersensitivity of Lung Vagal C Fibers in Rats. *Front Physiol*. 2016 May 9;7:166.
- [67] Zakharova EI, Dudchenko AM, Germanova EL. Effects of preconditioning on the resistance to acute hypobaric hypoxia and their correction with selective antagonists of nicotinic receptors. *Bull Exp Biol Med*. 2011 Jun;151(2):179-82.
- [68] Zhang YL, Tavakoli H, Chachisvilis M. Apparent PKA activity responds to intermittent hypoxia in bone cells: a redox pathway? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010 Jul;299(1):H225-35.
- [69] Zuo L, Pannell BK, Re AT, Best TM, Wagner PD. PO2 cycling protects diaphragm function during reoxygenation via ROS, Akt, ERK, and mitochondrial channels. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015 Dec 1;309(11):C759-66