

Обратный транспорт электронов, ферроптоз и открытие митохондриальной поры:
проектируемая модель железо-зависимого каскада генерации супероксида

Автор: Дмитрий Варзегов, научная группа BIONECTICA, Красноярск

Тип статьи: Проектируемая теоретическая модель

Аннотация

Предлагаемая модель впервые объединяет обратный транспорт электронов (RET), ферроптоз и открытие митохондриальной поры (mPTP) в единый железо-зависимый каскад, объясняющий механизм перехода от хронической метаболической дисфункции к острому клеточному повреждению и системному воспалению. В логике модели накопление лабильного Fe^{2+} превращает RET-опосредованную продукцию супероксида в реакцию Фентона, генерирующую гидроксильные радикалы; те запускают ферроптотическое перекисное окисление липидов и окисление тиолов mPTP, открывая пору, высвобождающую DAMP-сигналы и замыкающую самоподдерживающуюся спираль. Обозначены ключевые допущения, пробелы в прямых доказательствах *in vivo* и экспериментально проверяемые предсказания, включая необходимость трёхкомпонентной терапии, нацеленной одновременно на RET, пул железа и mPTP. Модель позиционируется как проектируемый второй этап митохондриально-метаболического каскада (ММК), однако сформулирована как автономная конструкция, пригодная для независимой верификации.

Ключевые слова: обратный транспорт электронов, RET, ферроптоз, митохондриальная пора переходной проницаемости, mPTP, железо-зависимый каскад, супероксид, реакция Фентона, гидроксильный радикал, окислительный стресс, DAMP-сигналы, системное воспаление, метаболический синдром, проектируемая модель

Введение: место модели и архитектура перехода

В рамках митохондриально-метаболического каскада (ММК) предлагаемая модель выполняет роль второго функционального этапа; однако она излагается как автономная конструкция и может верифицироваться независимо от общей архитектуры ММК.

Настоящая работа представляет собой проектируемую функциональную модель, соединяющую разрозненные экспериментальные факты в единую динамическую последовательность. Её задача — задать структуру для целенаправленной экспериментальной проверки, а не утверждать окончательную истинность всех звеньев.

Ранее в модели первого этапа [1] была описана гипергликемическая петля, стабильно продуцирующая избыток лактата и лабильного пула двухвалентного железа (Fe^{2+}). Предлагаемая модель второго этапа описывает, каким образом на этом подготовленном фоне даже физиологическая продукция активных форм кислорода (АФК) способна запустить каскад неконтролируемых окислительных повреждений. Ключевые узлы модели: обратный транспорт электронов (reverse electron transport, RET), железо-зависимый ферроптотический каскад, опосредованный реакцией Фентона, и открытие митохондриальной поры переходной проницаемости (mPTP). Ниже каждый узел сформулирован со всеми допущениями и пробелами, требующими верификации.

Главное допущение проектируемой модели: последовательность «RET → ферроптоз (Fe^{2+} -зависимая радикальная атака) → открытие mPTP» является не просто параллельно протекающими событиями, а итеративно усиливающим каскадом с внутренней причинно-следственной связью, выходящим на системный уровень через высвобождение DAMP-сигналов.

1. Узел модели: обратный транспорт электронов (RET)

Проектируемое звено: В условиях хронической тканевой гипоксии и гипергликемической петли дыхательная цепь митохондрий переходит в режим постоянной предрасположенности к RET, превращая эпизодическую генерацию супероксида в стационарный источник окислительного стресса.

Логика сборки модели:

В норме поток электронов движется к кислороду. RET возникает при сочетании высокого мембранного потенциала ($\Delta\psi_m$) и избытка восстановленных переносчиков перед точкой входа. Модель постулирует, что при метаболическом синдроме, описанном в [1], накопление сукцината и высокое отношение $NADH/NAD^+$, наряду с частичным ингибированием комплекса IV, создают именно такие условия [2,3]. Допускается, что на ранних стадиях $\Delta\psi_m$ поддерживается за счёт гидролиза АТФ комплексом V, работающим в

обратном режиме. В этих условиях электроны с убихинола возвращаются на комплекс I, генерируя супероксид ($O_2^{\cdot-}$) [4].

Пробелы модели, требующие адресации:

- Прямые доказательства *in vivo*: хронический RET детально охарактеризован на изолированных митохондриях; его вклад в окислительный стресс при диабете подтверждён косвенно через измерение H_2O_2 в мышечных биоптатах [5]. Однако прямых инструментальных доказательств существования стационарного RET в тканях пациентов с метаболическим синдромом на сегодня нет.
- Количественная динамика: не определена пороговая восстановленность убихинонового пула, при которой RET становится неизбежным в условиях частичной деполяризации *in vivo*.
- Допущение о гетерогенности: модель не учитывает возможную мозаичность митохондрий, где RET может идти лишь в части органелл.

2. Узел модели: ферроптоз — железо-зависимый радикальный каскад

Проектируемое звено: Мобилизованное на первом этапе Fe^{2+} служит каталитическим усилителем, конвертируя относительно инертный супероксид в лавинообразный поток гидроксильных радикалов ($\cdot OH$) непосредственно в митохондриальном матриксе и на внутренней мембране. Этот процесс классифицируется как ферроптоз — регулируемая гибель клетки, движимая железом и неограниченным перекисным окислением липидов, в данном контексте дополненная прямым окислением тиоловых групп mPTP [6–8].

Логика сборки модели:

Супероксид, генерируемый RET, быстро дисмутирует в H_2O_2 . Модель включает в себя реакцию Фентона ($Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + \cdot OH + OH^-$) как центральный биохимический переключатель. Накопление лабильного Fe^{2+} вследствие лактат-ацидоза [1] создаёт среду, в которой продукты дисмутации $O_2^{\cdot-}$ порождают крайне реакционноспособный $\cdot OH$ (период полураспада $\sim 10^{-9}$ с) [9]. Именно совпадение во времени двух процессов — RET и доступности Fe^{2+} — трансформирует хроническую дисфункцию в острую фатальную атаку, именуемую здесь ферроптотическим взрывом. Этот взрыв включает как прямое перекисное окисление мембранных фосфолипидов, так и атаку на тиолы компонентов поры (см. следующий узел). Клинические наблюдения подтверждают, что маркеры

ферроптоза значительно изменяются при метаболическом синдроме и диабете 2 типа [10], а само железо признаётся ключевым патогенным фактором [9].

Пробелы модели, требующие адресации:

- Количественная оценка пула: отсутствуют прямые измерения динамики лабильного пула Fe^{2+} в митохондриях пациентов с метаболическим синдромом до и во время предполагаемого ферроптоза. Модель опирается на косвенные клинические корреляции (связь сывороточного ферритина с F2-изопростанами [16,17]).
- Микроокружение: неизвестно, достигает ли локальная концентрация Fe^{2+} вблизи комплекса I значений, достаточных для кинетически значимой конкуренции реакции Фентона с антиоксидантными системами (глутатион, SOD2).
- Роль Fe^{3+} : модель временно выносит за скобки возможную рециркуляцию $Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$ через эндогенные восстановители, которая способна замкнуть каталитический цикл и сделать ферроптоз самоподдерживающимся.

3. Узел модели: открытие митохондриальной поры (mPTP)

Проектируемое звено: Гидроксильный радикал, образующийся в ходе ферроптотического каскада, окисляет критические тиоловые группы компонентов mPTP, что ведёт к необратимому открытию поры и переводит внутриклеточный процесс на системный уровень.

Логика сборки модели:

mPTP рассматривается как мультибелковый комплекс, чьё конформационное состояние определяется редокс-статусом тиолов [11]. Модель предполагает, что $\cdot OH$, образуясь в нанометровой близости от внутренней мембраны, напрямую окисляет цистеиновые остатки аденинового нуклеотидного транслокатора (ANT), вызывая открытие поры [12]. Это запускает коллапс $\Delta\psi_m$, набухание матрикса, выход цитохрома c и митохондриальных DAMP (мтДНК, формилпептиды), активирующих инфламмасому NLRP3 и системное воспаление [18–20]. Экспериментально показано, что регулятор mPTP циклофилин D контролирует метаболический гомеостаз тканеспецифичным образом [13], а открытие поры связывает митохондриальную дисфункцию с инсулинорезистентностью [14] и ожирением [15].

Пробелы модели, требующие адресации:

- Причинно-следственная иерархия: модель постулирует, что RET и ферроптоз предшествуют открытию mPTP. Однако не исключено, что стохастическое открытие поры и последующая деполяризация сами провоцируют RET, создавая циклическую, а не линейную связь. Итеративный характер заложен в модель, но строгая иерархия не верифицирована.
- Специфичность триггера: помимо ·ОН, открытие mPTP могут вызывать накопление Ca^{2+} и истощение АТФ. Модель не определяет, какой из факторов является доминирующим при метаболическом синдроме.
- Защитные механизмы: индивидуальная вариабельность экспрессии циклофилина D, а также разобщающих белков UCP2/3 [24,25] радикально меняет порог открытия поры, что делает прогнозирование по модели высоко контекстно-зависимым.

4. Функциональный контур проектируемой модели: итеративная ферроптотическая спираль

Модель второго этапа ММК представляется в виде следующей последовательности, где каждый шаг является проектируемой связью:

Тканевая гипоксия + гипергликемическая петля (Этап 1)

↓

Накопление сукцината, высокий NADH/NAD⁺, частичная деполяризация

↓

Хроническая предрасположенность к RET (Допущение 1)

↓

Генерация $O_2^{\cdot-}$ комплексом I

↓

Реакция Фентона: $O_2^{\cdot-}/H_2O_2 + Fe^{2+}$ (мобилизован на Этапе 1) → ·ОН (Допущение 2: запуск ферроптоза)

↓

Окисление тиоловых групп mPTP и перекисное окисление липидов → открытие поры
(Допущение 3)

↓

Коллапс $\Delta\Psi_m$, выход цитохрома c и DAMP

↓

Апоптоз/некроз клеток-мишеней + активация NLRP3-воспаления

Модель закладывает в себя усиливающую обратную связь: продукты открытия mPTP и воспаления активируют HIF-1 α и AMPK, поддерживая Этап 1; повреждённые митохондрии генерируют больше АФК, поддерживая RET; железо, освобождаемое из разрушенных клеток, пополняет лабильный пул и потенцирует новые циклы ферроптоза. Спиральная архитектура объясняет резкий переход от компенсированной дисфункции к декомпенсации, но её количественные параметры не установлены.

5. Проектируемые клинические маркеры активации модели

Основываясь на логике модели, можно выделить косвенные лабораторные индикаторы, которые должны демонстрировать сочетанную динамику при переходе каскада во второй этап. Ни один маркер не специфичен, однако их кластерное отклонение является предсказанием модели для проверки в когортных исследованиях:

- Резкое нарастание лактата при минимальной нагрузке (предиктор критического блока фосфорилирования).
- Повышение малонового диальдегида и F2-изопропанов (индикаторы липидного повреждения, в том числе ферроптотического) [17].
- Рост высокочувствительного C-реактивного белка и IL-1 β (суррогат активации DAMP-инфламмосомного пути) [18–20].
- Парадоксальное снижение ферритина при нарастающем трансферриновом насыщении (предполагаемый индикатор массивного высвобождения железа, питающего ферроптоз) [9,16,17].
- Снижение уровня цитохрома c в тромбоцитах (исследовательский маркер митохондриальной деполяризации).

Пробел: Валидация данной панели как специфичного индикатора именно «второго этапа» требует проспективного наблюдения с конечными точками.

6. Проектируемые терапевтические мишени и ограничения стратегии

Модель предсказывает, что воздействие на единичный узел будет неэффективным без разрыва усиливающего контура. Проектируемая трёхкомпонентная стратегия включает:

1. Снижение предрасположенности к RET (например, низкодозовые разобщители) — уязвимость: крайне узкое терапевтическое окно, неотделимость от общей токсичности для дыхательной цепи.
2. Подавление ферроптоза через хелатирование лабильного железа (митохондриально-адресованные агенты типа mitoDFO [22]) — наиболее прямой путь к блокированию реакции Фентона; обнадеживающие результаты показаны на животных моделях диабета и нейродегенерации [22,23].
3. Ингибирование mPTP (аналоги циклоспорина А) — предотвращает выход процесса на системный уровень, но клинически при метаболическом синдроме не исследовано. Альтернатива — митохондриально-направленные антиоксиданты (MitoQ [21]), перехватывающие $O_2^{\cdot -}$ до его дисмутации в H_2O_2 и показавшие умеренную эффективность в пилотных исследованиях.

Ключевое ограничение модели: любое вмешательство на Этапе 2 будет малоэффективным, пока не разорвана гипергликемическая петля Этапа 1. Модель предсказывает, что только комбинированная стратегия способна оборвать ферроптотический каскад до системных осложнений, однако это предсказание требует доклинической проверки на животных с коморбидностью.

7. Системные пробелы и направления верификации проектируемой модели

1. Прямые доказательства RET in vivo: Необходима разработка и валидация методов динамической визуализации направления потока электронов в тканях пациентов с метаболическим синдромом.

2. Динамика митохондриального железа: Требуется количественная оценка лабильного пула Fe^{2+} в митохондриях клеток-мишеней на разных стадиях ферроптоза.
3. Иерархия событий: Не установлено, предшествует ли RET открытию mPTP или оба процесса развиваются синергично с самого начала. Модель предполагает итеративный характер, но допускает, что триггером первого витка может быть любой из компонентов.
4. Индивидуальная вариабельность: Модель не откалибрована под генетические полиморфизмы мтДНК, UCP2/3 [24,25] и антиоксидантных систем, которые могут радикально смещать порог перехода к ферроптозу.
5. Терапевтическая проверка: Все предсказания модели находятся на стадии животных моделей и пилотных исследований; рандомизированные клинические испытания отсутствуют.

Заключение: статус модели

Описанная конструкция является проектируемой моделью, а не суммой установленных фактов. Она интегрирует обратный транспорт электронов, ферроптоз и открытие mPTP в единый функциональный этап, указывая на мобилизованное железо как на ключевой каталитический фактор, превращающий умеренный окислительный сигнал в острую ферроптотическую гибель клеток. Модель предсказывает существование самоподдерживающейся спирали, выводящей патологический процесс на системный уровень, и требует качественно иной терапевтической стратегии — одновременного воздействия на гипергликемическую петлю, лабильное железо и митохондриальную пору. Основная ценность данной модели состоит не в её завершённости, а в явном определении пробелов и предсказаний, что формирует повестку для последующих экспериментальных и клинических верификаций в рамках общей модели ММК.

Литература

1. Варзегов Д. Гипергликемическая петля как первый функциональный этап митохондриально-метаболического каскада: от анаэробного гликолиза до центральной дисрегуляции аппетита. Препринт. BIONECTICA, 2026.

2. Chouchani E.T., Pell V.R., Gaude E. et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS // *Nature*. 2014. Vol. 515. P. 431–435. DOI: 10.1038/nature13909.
3. Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J. et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α // *Nature*. 2013. Vol. 496. P. 238–242. DOI: 10.1038/nature11986.
4. Murphy M.P. How mitochondria produce reactive oxygen species // *Biochem. J*. 2009. Vol. 417. P. 1–13. DOI: 10.1042/BJ20081386.
5. Anderson E.J., Lustig M.E., Boyle K.E. et al. Mitochondrial H₂O₂ emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans // *J. Clin. Invest*. 2009. Vol. 119. P. 573–581. DOI: 10.1172/JCI37048.
6. Berardi R., Lazzarini R., Giorgi G. et al. Mitochondrial Iron Handling and Lipid Peroxidation as Drivers of Ferroptosis // *Int. J. Mol. Sci*. 2026. Vol. 27, No. 5. P. 2232. DOI: 10.3390/ijms27052232.
7. Li Z., Li J., Liu Y. et al. The role of ferroptosis in metabolic diseases // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis*. 2023. Vol. 1869, No. 5. P. 166725. DOI: 10.1016/j.bbadis.2023.166725.
8. He J., Li Z., Xia P. et al. Ferroptosis and metabolic syndrome and complications: association, mechanism, and translational applications // *Front. Endocrinol*. 2024. Vol. 14. P. 1248934. DOI: 10.3389/fendo.2023.1248934.
9. Kell D.B. Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases // *Arch. Toxicol*. 2009. Vol. 83. P. 965–977. DOI: 10.1007/s00204-009-0455-6.
10. Battaglia A.M., Chirillo R., Aversa I. et al. Ferroptosis mediators vary in metabolic syndrome, type-2 diabetes, and hypercholesterolemia: A meta-analysis report // *Mol. Aspects Med*. 2023. Vol. 92. P. 101193. DOI: 10.1016/j.mam.2023.101193.
11. Halestrap A.P. What is the mitochondrial permeability transition pore? // *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2009. Vol. 46. P. 821–831. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.02.021.
12. Zorov D.B., Juhaszova M., Sollott S.J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release // *Physiol. Rev*. 2014. Vol. 94. P. 909–950. DOI: 10.1152/physrev.00026.2013.
13. De Marchi E., Bonora M., Giorgi C. et al. The Mitochondrial Permeability Transition Pore Regulator Cyclophilin D Exhibits Tissue-Specific Control of Metabolic Homeostasis // *Cell Rep*. 2016. Vol. 17, No. 13. P. 3396–3408. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.12.039.
14. Taddeo E.P., Laker R.C., Breen D.S. et al. Opening of the mitochondrial permeability transition pore links mitochondrial dysfunction to insulin resistance in skeletal muscle // *Mol. Metab*. 2014. Vol. 3, No. 2. P. 124–134. DOI: 10.1016/j.molmet.2013.11.003.
15. Elrod J.W., Wong R., Mishra S. et al. Cyclophilin D deficiency prevents diet-induced obesity in mice // *FEBS Lett*. 2012. Vol. 586, No. 6. P. 877–883. DOI: 10.1016/j.febslet.2012.02.015.

16. Rajpathak S.N., Crandall J.P., Wylie-Rosett J. et al. The role of iron in type 2 diabetes in humans // *Biochim. Biophys. Acta*. 2009. Vol. 1790. P. 671–681. DOI: 10.1016/j.bbagen.2008.04.005.
17. Nurfina W., Yusuf I., Arif M. Correlation of Ferritin and Transferrin Serum with hsCRP and F2-Isoprostane in Metabolic Syndrome // *Indones. Biomed. J.* 2010. Vol. 2, No. 3. P. 118–124. DOI: 10.18585/inabj.v2i3.127.
18. Zhou R., Yazdi A.S., Menu P., Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation // *Nature*. 2011. Vol. 469. P. 221–225. DOI: 10.1038/nature09663.
19. Li Q., Wang Y. Mitochondrial damage-associated molecular patterns: A new insight into metabolic inflammation in type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2024. Vol. 40, No. 2. P. e3754. DOI: 10.1002/dmrr.3754.
20. Scarpellini E., Tack J. Role of ROS-Induced NLRP3 Inflammasome Activation in Chronic Diseases and Conditions // *Mediators Inflamm.* 2022. Vol. 2022. P. 9835263. DOI: 10.1155/2022/9835263.
21. Gane E.J., Weilert F., Orr D.W. et al. The mitochondria-targeted anti-oxidant MitoQ decreases liver damage in a phase II study of hepatitis C patients // *Gut*. 2010. Vol. 59. P. 830–838. DOI: 10.1136/gut.2009.195529.
22. Mena N.P., Urrutia P.J., Lourido F. et al. The novel mitochondrial iron chelator mitoDFO improves mitochondrial function and prevents neuronal death in a cellular model of Parkinson's disease // *J. Neurochem.* 2015. Vol. 133. P. 162–173. DOI: 10.1111/jnc.13018.
23. Li C., Zhang Y., Liu J. et al. Iron chelation mitigates mitochondrial dysfunction and oxidative stress by enhancing nrf2-mediated antioxidant responses in the renal cortex of a murine model of type 2 diabetes // *Mitochondrion*. 2024. Vol. 78. P. 101930. DOI: 10.1016/j.mito.2024.101930.
24. Diano S., Horvath T.L. Uncoupling proteins, dietary fat and the metabolic syndrome // *Nutr. Metab.* 2006. Vol. 3. P. 35. DOI: 10.1186/1743-7075-3-35.
25. Pierelli G., Stanzione R., Forte M. et al. Uncoupling protein 2 and metabolic diseases // *Obes. Rev.* 2017. Vol. 18, No. 8. P. 912–928. DOI: 10.1111/obr.12555.
26. Варзегов Д. Митохондриально-метаболический каскад как единая модель полиморбидности: от обратного транспорта электронов до потенциальных точек вмешательства. Препринт. BIONECTICA, 2026.

Сведения об авторе:

Дмитрий Варзегов — руководитель исследовательской группы BIONECTICA (Красноярск).
Область научных интересов: митохондриальная биохимия, механизмы окислительного стресса, молекулярные основы метаболических заболеваний.