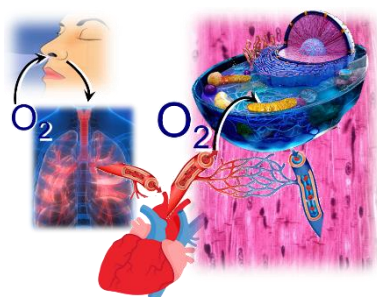


BEC-trainingsserie: elementen van mitochondriale fysiologie en bio-energetica

Citaat

Gnaiger E (2025) Mitochondriale respiratoire functie in levende cellen (Theeuwes B, vertaler). Bioenerg Commun 2025.5NL <https://doi.org/10.26124/bec.2025-0005nl>

Introductie



Originele versie (EN)

Gnaiger E (2025) Mitochondrial respiratory function in living cells. Bioenerg Commun 2025.5. <https://doi.org/10.26124/bec.2025-0005>

Belangenconflict

EG is redacteur van de BEC-trainingsserie *Elementen van mitochondriale fysiologie en bio-energetica* en had geen invloed op het reviewproces.

Gepubliceerd (EN) 2025-05-05

Gepubliceerd (NL) 2025-10-10

Academisch redacteur

Christopher Axelrod

Reviewers

Steven C Hand (EN)

Brian Irving (EN)

Karin de Punder (NL)

Trefwoorden

cellulaire respiratie

lekrespiratie

oxidatieve capaciteit

oxidatieve fosforylering

Mitochondriale respiratoire functie in levende cellen

 Erich Gnaiger (Bente Theeuwes, vertaler)

Oroboros Instruments, Innsbruck, Austria

Correspondentie: erich.gnaiger@oroboros.at (EN)

bente.theeuwes@oroboros.at (NL)

Samenvatting

Ademen gebeurt onbewust, maar elke ademhaling zet een vitale reis in gang. Zuurstof (O₂) komt via neus en longen binnen, reist mee met de bloedstroom, en bereikt de hersenen, spieren en elke cel in het lichaam. Diep in deze kleine cellen ontsteekt zuurstof het levensvuur in de mitochondriën — microscopische structuren vergelijkbaar met bacteriën. Dit zuurstoftraject verbindt de ademhaling (externe respiratie) met de cellulaire (interne) respiratie. In de mitochondriën wordt de energie van voedingsstoffen omgezet in warmte en in een vorm van energie die beschikbaar is voor arbeid. Mitochondriën zijn elektrochemische machines die zuurstof verbruiken en adenosinetrifosfaat (ATP) produceren — de biochemische energievaluta van de cel. Het meten van cellulaire respiratie helpt bij het beoordelen van de bio-energetische functie van de mitochondriën, met als doel het verbeteren van menselijke prestaties, het opsporen van mogelijke defecten en het ondersteunen van medische professionals bij het behoud van het aerobe vermogen en de vitaliteit van hun patiënten.

De volgende concepten van cellulaire respiratie worden toegelicht:

- Cellulaire routinerespiratie: gecontroleerd door de fysiologie van de levende cel.
- Oxidatieve capaciteit: gemeten als maximale zuurstofconsumptie ontkoppeld van ATP-productie, in contrast met de OXPHOS-capaciteit — de capaciteit van oxidatieve fosforylering.

mitochondriale respiratie
residuele zuurstofconsumptie
routinerespiratie

- Lek-respiratie: de nullast respiratie gemeten na remming van ATP-productie.
- Residuele zuurstofconsumptie: een klein deel van de zuurstofconsumptie dat overblijft na volledige remming van de oxidatieve capaciteit van de mitochondriën.

Meting van cellulaire respiratie in deze experimenteel gecontroleerde toestanden en de berekening van hun onderlinge verhoudingen verschaffen diagnostische informatie over de fitheid van de mitochondriën.

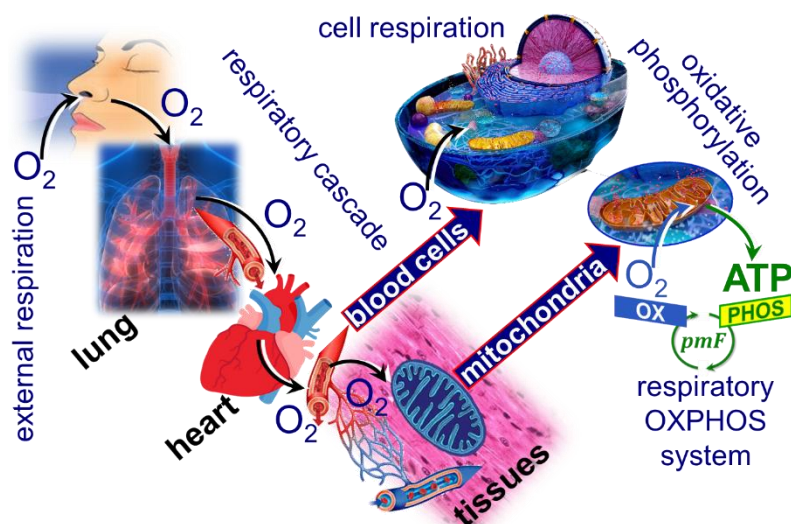
Introductie: Loop een trap op en merk hoe je ademhalingsfrequentie toeneemt. Met elke ademhaling zuig je lucht in je longen, waarbij je zuurstof (O_2) inademt en koolstofdioxide (CO_2) uitademt. Maar waarom is ademen essentieel voor overleving? En wat gebeurt er met O_2 zodra het in de bloedbaan terechtkomt?

Ongeveer 20 % van de vochtige lucht die we inademen, bestaat uit zuurstof. Tijdens de externe respiratie (*external respiration*) stroomt O_2 -gas de longen binnen, waar het oplost in de bloedbaan en bindt aan hemoglobine in rode bloedcellen. Het hart pompt vervolgens zuurstofrijk bloed naar de weefsels, verder langs de

respiratoire cascade (*respiratory cascade*). De microcirculatie levert O_2 -moleculen aan individuele cellen. Zuurstof diffundeert de cel in wanneer de intracellulaire O_2 -concentratie lager is dan die in het bloed.

Veel cellulaire reacties verbruiken zuurstof, maar de belangrijkste oxidatieve reacties waarbij O_2 wordt omgezet in water (H_2O) vinden plaats in de mitochondriën. Dit verklaart waarom de O_2 -concentratie in de cel laag is. Cellulaire respiratie (*cell respiration*) is afhankelijk van externe respiratie en de continue aanvoer van O_2 via de respiratoire cascade. Wanneer de zuurstoftoevoer stopt, daalt de intracellulaire O_2 -concentratie tot nul en kunnen de mitochondriën niet meer functioneren. Omgekeerd kan externe respiratie op zichzelf het leven niet in stand houden wanneer mitochondriën beschadigd zijn of het mitochondriale gehalte afneemt.

Deze bijdrage aan de *BEC Educational Series* introduceert cellulaire respiratie: Sectie 1 beschrijft de cellulaire respiratie onder experimenteel gecontroleerde



omstandigheden, waarbij de mate van zuurstofconsumptie wordt bepaald in duidelijk gedefinieerde respiratoire toestanden. Sectie 2 verduidelijkt het concept van cellulaire respiratie aan de hand van een experimenteel voorbeeld. Analyse van zuurstofconsumptiesnelheden verschaft inzicht in specifieke functies van mitochondriën in de cel.

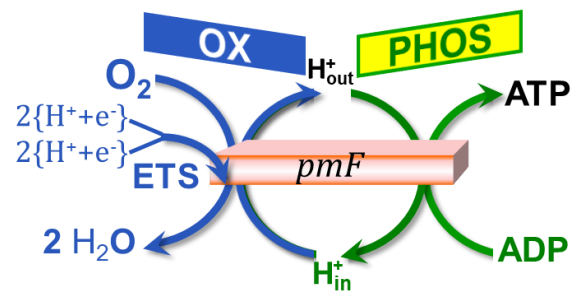
1. Cellulaire respiratie

Cellulaire respiratie maakt leven mogelijk door energie te transformeren, en vormt daardoor een fundamenteel onderdeel van de bio-energetica. In de cel is energie nodig voor de productie van ATP, zowel in aerobe (zuurstofafhankelijke) als anaerobe (zuurstofonafhankelijke) processen. Bij aerobe cellulaire respiratie is zuurstof essentieel voor het in stand houden van het “levensvuur” tijdens de verbranding van brandstofsubstraten. Cellulaire respiratie kan worden gemeten als zuurstofconsumptie. In tegenstelling daartoe verloopt fermentatie anaeroob, dus zonder de deelname van zuurstof. Glycolytische fermentatie wordt bestudeerd door de analyse van katabole eindproducten, zoals ethanol in gist of lactaat in de meeste dierlijke cellen. Katabolisme is de afbraak van voedingsstoffen tot kleinere metabolieten die óf worden uitgescheiden als afvalproducten, óf worden benut als bouwstenen voor biosynthese (anabolisme) en groei. Mitochondriën vormen hierbij een metabool knooppunt dat katabolisme en anabolisme met elkaar verbindt.

In de cel wordt zuurstof gebruikt om brandstofsubstraten uit koolhydraten, vetten en eiwitten te oxideren. Tijdens dit oxidatieproces dragen de gereduceerde substraten (koolstofmoleculen rijk aan waterstof, zoals pyruvaat, $C_3H_4O_3$) waterstofionen (H^+) en elektronen (e^-) over aan O_2 via een complex geheel van elektronentransferreacties. Daarbij worden alle waterstofatomen $\{H^+ + e^-\}$ van de gereduceerde koolstofmoleculen verwijderd, wat uiteindelijk resulteert in de vorming van koolstofdioxide (CO_2) en water (H_2O). Deze aan H^+ -gekoppelde elektronentransfer gaf zijn naam aan het elektronentransfersysteem (ETS), dat zich in de mitochondriën bevindt.

Een primaire functie van de mitochondriale (mt) respiratie is de oxidatieve fosforylering (OXPHOS) — een elektrisch aangedreven biochemisch proces dat ATP genereert, de belangrijkste energievaluta van de cel. De drijvende kracht achter de ATP-productie is de protonmotieve kracht (pmF), een concept dat zelfs voor veel specialisten in de bio-energetica nog raadselachtig blijft [5]. In OXPHOS verwijst de term fosforylering (PHOS) naar de binding van fosfaat aan adenosinedifosfaat (ADP, met twee fosfaatgroepen), wat leidt tot de vorming van adenosinetrifosfaat (ATP, met drie fosfaatgroepen). Voordat PHOS verder wordt besproken, worden eerst enkele details toegelicht over *oxidatie* (OX) en het bijbehorende proces van *reductie*.

Mitochondriën communiceren via twee membraanbarrières — het binnenste en het buitenste mitochondriale membraan — met de overige cellulaire compartimenten. Brandstofsubstraten worden de mitochondriën binnen getransporteerd om te worden geoxideerd, waarbij ze fungeren als donoren van $\{H^+ + e^-\}$. O_2 wordt gereduceerd als acceptor van $\{H^+ + e^-\}$. De chemische gradiënt van $\{H^+ + e^-\}$ -donoren naar O_2 drijft het zuurstofverbruik aan, wat de protonmotieve kracht (pmF) genereert door protonen (H^+) vanuit het binnenste compartiment van de mitochondriën (matrixruimte) over het binnenmembraan te pompen. Dit proces kan worden voorgesteld als het opladen van een mitochondriale batterij. De pmF bestaat echter niet alleen uit een elektrisch potentiaal over het binnenmembraan; zij omvat ook een diffuus component, dat voortkomt uit het pH-verschil tussen de twee zijden van het membraan [5].



De pmF drijft de ATP-synthese aan door protonen terug de matrixruimte in te laten stromen via een moleculaire elektrochemische generator in het mitochondriale binnenmembraan. Deze moleculaire rotor staat bekend als de ATP-synthase. Zij kan worden vergeleken met een windrad of turbine die kinetische energie omzet in elektrische energie. ATP-synthase zet de protonmotieve energie van de mitochondriale batterij om in chemische energie in de vorm van ATP. ATP is onmisbaar voor het ondersteunen van cellulaire functies, het behouden van gezondheid en het mogelijk maken van groei, of zelfs gecontroleerde celdood. De gekoppelde energietransformatie in OXPHOS kan echter worden ontkoppeld door een kortsluiting van de mitochondriale batterij, waarbij de volledige energie verloren gaat en het vermogen om arbeid te verrichten verdwijnt. Farmacologische ontkoppelaars verhogen de verbranding van energiereserves en kunnen bij overvoeding helpen om overtollige lichaamsmassa te verliezen, maar zij kunnen ook schadelijke effecten op de gezondheid hebben. Cellulaire respiratie wordt bestudeerd in verschillende koppelingstoestanden, die experimenteel in vitro gecontroleerd kunnen worden, maar die om ethische redenen niet mogen worden toegepast bij levende organismen.

Aantekeningen over cellulaire respiratie

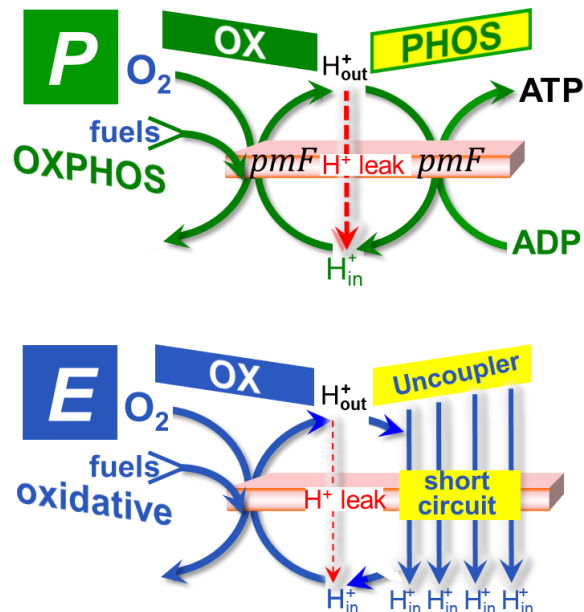
- Respiratie en fermentatie worden onderscheiden als respectievelijk aerobe en anaerobe vormen van energiemetabolisme.
- Bij aerobe cellulaire respiratie worden de ADP/ATP en redoxbalans gehandhaafd doordat zuurstof fungeert als acceptor van H^+ en e^- .
- Brandstofsubstraten zijn elektrondonoren die elektronen (e^-) en waterstofionen (H^+) leveren. Zuurstof wordt gereduceerd waarbij water wordt gevormd: $2\{H^+ + e^-\} + 0.5 O_2 \rightarrow H_2O$.

- In de oxidatieve fosforylering genereert oxidatie (OX) de protonmotieve kracht (pmF) door protonen (H^+) over het mitochondriale binnenmembraan te pompen. Fosforylering (PHOS) is de ATP-productie die wordt aangedreven door de protonenstroom langs de gradiënt van de pmF .
- Protonen H^+ vervullen een dubbele rol in de koppeling van de oxidatieve fosforylering: (1) als redoxequenten $\{H^+ + e^-\}$ in de *electronentransfer* tijdens chemische oxidatie [3], en (2) als ladingsmediatoren in het compartimentele protontransport door het opbouwen van de protonmotieve kracht [5].

1.1. Oxidatieve capaciteit (elektronentransfercapaciteit)

Heb je jezelf ooit tot een maximale aerobe prestatie gepusht tijdens een training? Dat kan bijvoorbeeld op een loopband of hometrainer, waarbij de belasting stapsgewijs wordt verhoogd — door sneller te lopen of meer weerstand toe te voegen — totdat je volledig uitgeput raakt. De geleverde arbeid wordt gemeten en gecontroleerd met een ergometer. De term *erg* komt van het Griekse woord voor *arbeid*, en arbeid per tijdseenheid wordt vermogen genoemd. Tijdens zo'n ergometrische test wordt je externe respiratie gevolgd terwijl je via een gezichtsmasker ademt om je maximale zuurstofopname ($V_{O_{2max}}$) te meten. Deze combinatie van inspanning en respirometrische meting wordt *spiro-ergometrie* genoemd.

Stel je nu voor dat levende cellen aan een vergelijkbare test worden onderworpen — waarbij zij tot hun grenzen van maximale aerobe metabole capaciteit worden gepusht. Naarmate de belasting toeneemt, wordt ATP in toenemende mate afgebroken tot ADP en anorganisch fosfaat. Om de activiteit in stand te houden, wordt ADP door middel van fosforylering (PHOS) weer 'opgewerkt' tot ATP, aangedreven door de protonmotieve kracht, die daarbij in een energetische neerwaartse richting wordt verbruikt. Om je echter te laten blijven bewegen, moet de pmF voortdurend worden hersteld door H^+ opnieuw 'op te pompen'. Dit vereist een toenemende snelheid van zuurstof- en substraatverbruik (OX), waardoor het systeem naar zijn maximale OXPHOS-capaciteit (P) wordt gedreven. Helaas bestaat er geen 'cellergo-meter'. Hoe kunnen we cellen dan op een andere manier tot hun uiterste drijven?



De oxidatieve capaciteit (E) — in contrast met de OXPHOS-capaciteit (P) — van levende cellen wordt bepaald door elke controle van PHOS op te heffen. Dit gebeurt door chemische ontkoppelaars die de protonenstroom kortsluiten, de pmF doen instorten en zo de ATP-synthese omzeilen. Daardoor worden cellen gedwongen om

te respireren met hun maximale snelheid onder de heersende experimentele omstandigheden. De oxidatieve capaciteit (E) verwijst naar de maximale zuurstofconsumptiesnelheid van cellen wanneer oxidatieve processen zijn ontkoppeld van — en dus niet beperkt worden door — ATP-productie. Hoewel het door elkaar gebruiken van de termen *oxidatieve capaciteit* en *elektronentransfercapaciteit* het aantal equivalente uitdrukkingen vergroot, maakt dit in een notendop wel duidelijk wat de aard is van de aan H^+ -gekoppelde elektronentransfer. Tijdens oxidatie worden reducerende equivalenten $\{H^+ + e^-\}$ overgedragen van brandstofs substraten naar zuurstof.

In verschillende celtypen benadert de oxidatieve capaciteit (E) nauwkeurig de mitochondriale arbeidscapaciteit, ook bekend als de OXPHOS-capaciteit (P). In veel andere gevallen overschat de oxidatieve capaciteit echter de OXPHOS-capaciteit. Belangrijk is dat defecten in het fosforyleringssysteem dat verantwoordelijk is voor de ATP-productie, het vermogen om ATP te genereren aantasten. Daardoor wordt P beperkt tot een niveau dat lager kan zijn, of zelfs slechts de helft van E , onder dergelijke omstandigheden [1;2].

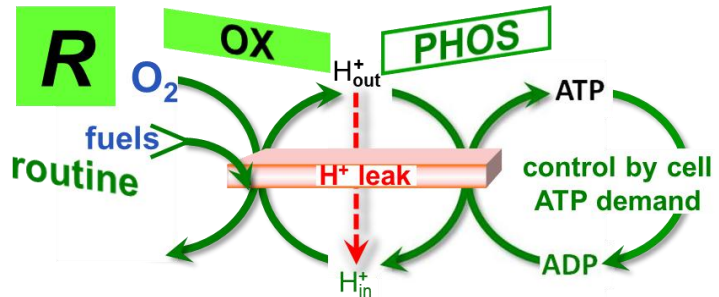
Aantekeningen over E

- De oxidatieve capaciteit (E) wordt gemeten onder niet-fysiologische omstandigheden, wanneer de respiratie is ontkoppeld van de ATP-productie.
- E wordt zelden, of zelfs nooit, bereikt onder fysiologische omstandigheden in de cel.
- E overschat de OXPHOS-capaciteit (P) en de respiratoire reserve van verschillende celtypen.
- Maximale respiratie is een dubbelzinnige term. Zonder verdere specificatie van de koppelingstoestand kan het verwijzen naar de OXPHOS-capaciteit, vergelijkbaar met $V_{O_{2max}}$ als maat voor de maximale aerobe capaciteit van de externe respiratie in spiro-ergometrie, of met V_{max} in de enzymkinetiek. De oxidatieve capaciteit die onder gegeven experimentele omstandigheden wordt gemeten, kan bovendien verder toenemen door toevoeging van externe substraten of door het wegnemen van remmende effecten.
- Een concept-gedreven terminologie van mitochondriale respiratoire toestanden [7] is uitgebreid naar de respiratoire fysiologie van levende cellen [2].
- Het elektronentransfersysteem (ETS) wordt vaak aangeduid als de elektronentransportketen, waardoor het fundamentele onderscheid tussen chemische transfer en compartimenteel transport wordt vertroebeld. Is de ETS werkelijk een keten? En wat verstaan we onder een keten?

1.2. Routinerespiratie

Routinerespiratie (R) is de zuurstofconsumptiesnelheid van levende cellen die hun aerobe energiebehoefte dekken onder fysiologische controle. De

routinerepiratoire activiteit varieert afhankelijk van de beschikbare nutriënten voor energieomzetting, de gezondheidstoestand en wordt beïnvloed door de mitochondriale functie. Een verhoogde ATP-behoefte activeert de routinerepiratie, tenzij dit wordt gecompenseerd door een verhoogde glycolytische (anaerobe) ATP-productie.

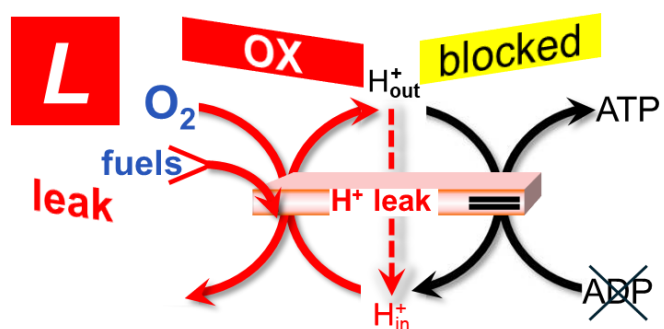


Aantekeningen over *R*

- Routinerepiratie is een bio-energetische parameter van levende cellen en kan niet worden gemeten in cellen met een permeabiliseerd plasmamembraan of in geïsoleerde mitochondriën.
- Routinerepiratie kan verschillen in cellen die worden onderzocht in respiratiemedium met uiteenlopende externe substraten en ionensamenstellingen.
- Basaalrespiratie is een dubbelzinnige term, aangezien zij ook wordt gebruikt om te verwijzen naar lekrespiratie van geïsoleerde mitochondriën en niet mag worden verward met het basaal metabolisme zoals gedefinieerd in de organismale fysiologie.

1.3. Lekrespiratie

Lekrespiratie (*L*) is de mitochondriale zuurstofconsumptie die wordt veroorzaakt door een 'lek' in het mitochondriale binnenmembraan (H^+ -lek). Lekrespiratie in levende cellen wordt gemeten nadat de ATP-productie is geblokkeerd. In plaats van chemisch werk te verrichten, geven mitochondriën met nullast energie vrij in de vorm van warmte, wat de efficiëntie vermindert [2]. Warmtedissipatie gaat echter in elke respiratoire toestand gepaard met zuurstofverbruik en wordt voornamelijk gereguleerd door de respiratiesnelheid. Lekrespiratie kan de protonmotieve kracht moduleren en is diagnostisch relevant als teken van mitochondriale disfunctie.



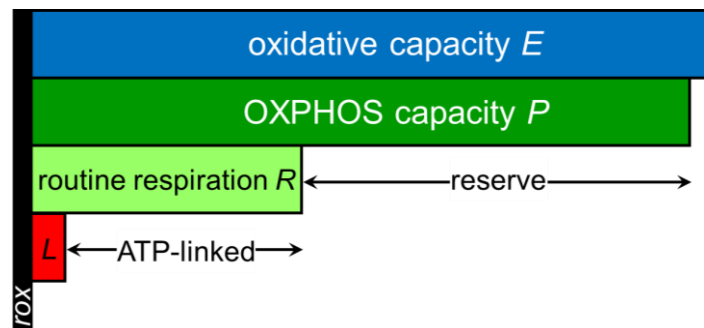
Aantekeningen over *L*

- Protonlek moet worden onderscheiden van lekrespiratie, aangezien het zuurstofverbruik bij een lek de protonenstroom compenseert maar daar niet mee gelijkstaat [7].

- Rustrespiratie is een dubbelzinnige term, omdat rustrespiratie in organismen de ATP-behoefte dekt van lichaamsfuncties en lichte activiteiten, bovenop de basaalrespiratie.
- Indien lekrespiratie als ‘basaal’ wordt beschouwd in mitochondriale preparaten, dan zou — om consistent te blijven — lekrespiratie, en niet routinerespiratie, als ‘basaal’ moeten gelden in levende cellen.
- De termen State 4o of State 4Omy zijn terug te voeren op de klassieke State 4 van geïsoleerde mitochondriën. State 4 (een lektoestand) en State 2 worden vaak met elkaar verward [7]. Maak je geen zorgen over deze termen als je niet met klassieke vakliteratuur in aanraking komt.

1.4. Residuele zuurstofconsumptie

Residuele zuurstofconsumptie (*rox*) is de cellulaire of mitochondriale zuurstofconsumptie die overblijft na remming van respiratoire enzymen en daarmee de eliminatie van de mitochondriale oxidatieve capaciteit. De mitochondriale



respiratie wordt gecorrigeerd door *rox* af te trekken van de totale zuurstofconsumptie. In die zin wordt mitochondriale respiratie onderscheiden van cellulaire respiratie. De *rox*-correctie heeft het grootste relatieve effect op lekrespiratie en is minder uitgesproken bij routinerespiratie en oxidatieve capaciteit. Hoewel *rox* duidelijk te onderscheiden is van de productie van reactieve zuurstofspecies (ROS), kan *rox* ermee geassocieerd zijn. Een functionele interpretatie van *rox* blijft echter lastig.

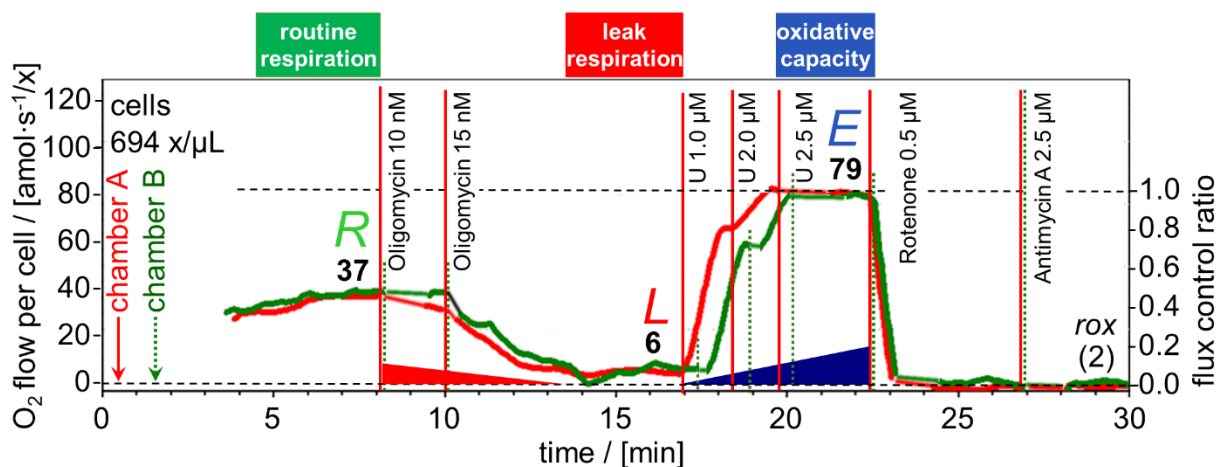
Aantekeningen over *rox*

- Mitochondriale respiratie die wordt gebruikt in bio-energetische analyses wordt gecorrigeerd voor *rox*.
- Een eenvoudige interpretatie van de omvang van *rox* is doorgaans niet mogelijk.
- Niet-mitochondriale respiratie is een onnauwkeurige term voor *rox*, aangezien zuurstofconsumptie van geïsoleerde mitochondriën ook mitochondriale *rox* kan omvatten.

2. Meten van cellulaire respiratie

Is het beter om de mitochondriale functie te bestuderen in geïsoleerde mitochondriën, of is het beter om dit in levende cellen te onderzoeken? Om mitochondriën te isoleren breken onderzoekers het plasmamembraan van cellen open, waarna intacte mitochondriën worden gescheiden van andere structurele en oplosbare

cellulaire componenten. De vraag of deze geïsoleerde mitochondriën hun functie in levende organismen accuraat weerspiegelen, is echter onderwerp van discussie. Dit heeft geleid tot een toenemende belangstelling voor het bestuderen van mitochondriale fysiologie en bio-energetica in levende cellen [9;10]. Daarentegen leveren studies met geïsoleerde mitochondriën bio-energetische informatie op die niet eenvoudig kan worden verkregen met levende cellen. Cellulaire respiratie wordt doorgaans gemeten in kleine experimentele kamers, met gebruik van duizenden bloedcellen afkomstig uit vloeibare biopten of gekweekte cellen zoals fibroblasten. Om nauwkeurige vergelijkingen mogelijk te maken, worden de respiratiesnelheden genormaliseerd op basis van hoeveelheid cellen of mitochondriale markers.



De figuur (aangepast na Zdrzilova et al 2022 [12]) toont de respiratie van humane fibroblasten, gelijktijdig gemeten in twee 0,5-mL kamers van de Oroboros O2k. De meting is binnen 30 minuten voltooid (horizontale tijdsas). Na toevoeging van de celsuspensie (694 $\times / \mu\text{L}$ ofwel 0,35 miljoen cellen per kamer) duurt het enkele minuten voordat de respiratie stabiliseert. Een constante snelheid van routinerespiratie (R) wordt waargenomen rond 7–8 minuten van het experiment. Oligomycine, in twee stappen toegevoegd, remt de ATP-productie en verlaagt daardoor de zuurstofconsumptie tot het niveau van lekrespiratie (L). Ontkoppelaartitratie activeert de respiratie stapsgewijs tot de oxidatieve capaciteit (E). Sequentiële toevoegingen van de respiratoire remmers rotenon en antimycin A blokkeren de oxidatieve capaciteit; residuele zuurstofconsumptie (rox) blijft over. De waarden op de linker verticale as zijn weergegeven in eenheden van attomol (10^{-18} mol) O_2 per seconde per cel. Het rox-niveau (2 $\text{amol} \cdot \text{s}^{-1} / x$) wordt als nulwaarde genomen. De gemiddelden van (voor rox gecorrigeerde) R, L en E uit alle metingen zijn weergegeven met cijfers (zie Tabel 4 in [12]). Een R van 37 $\text{amol} \cdot \text{s}^{-1} / x$ ($37 \cdot 10^{-18}$ mol $\cdot \text{s}^{-1} / x$) lijkt gering, maar dit betekent dat een cel elke seconde 22 miljoen O_2 -moleculen verbruikt. De respiratie per cel is afhankelijk van de celgrootte en de mitochondriale dichtheid in de cel. Om het effect van mitochondriaal gehalte uit te sluiten bij de evaluatie van mitochondriale respiratie, wordt cellulaire respiratie uitgedrukt relatief ten opzichte van E en weergegeven als fluxcontrole-ratio (rechter verticale as).

Humane rode bloedcellen — rood gekleurd door het zuurstofbindende hemoglobine — bevatten geen mitochondriën en zijn volledig afhankelijk van glycolytische ATP-productie. Voor cellulaire respirometrische studies worden daarom witte bloedcellen geïsoleerd uit bloedmonsters. Deze perifere mononucleaire bloedcellen (PBMCs) vervullen belangrijke immunologische functies. PBMC's vormen een heterogene celpopulatie die voornamelijk bestaat uit lymfocyten, typisch 70–90 % in humane PBMC's. Minder talrijk aanwezig zijn monocyten en dendritische cellen. Contaminatie van de PBMC-fractie met bloedplaatjes moet worden vermeden. Geïsoleerde bloedplaatjes (trombocyten) — zonder celkern maar mét mitochondriën — kunnen wel worden gebruikt voor cellulaire respirometrie. Bloedcellen bevinden zich van nature in suspensie in de bloedstroom. Daarentegen worden veel andere celtypen in een monolaag gekweekt en voor de meting losgemaakt in suspensie, hoewel sommige typen rechtstreeks als celsuspensies kunnen worden gekweekt. Fibroblastcellijnen worden in veel studies van mitochondriale ziekten toegepast [12].

Aantekeningen

- Manometrische technieken voor het meten van mitochondriale en cellulaire respiratie werden 70 jaar geleden vervangen door elektrochemische methoden [13].
 - Hoog-resolutie respirometrie (HRR; Oroboros, Innsbruck, Oostenrijk) op geïsoleerde mitochondriën en levende cellen werd 30 jaar geleden geïntroduceerd [6].
 - Met HRR werd in 2004 voor het eerst het coupling control protocol toegepast op humane fibroblasten, waarbij vier respiratoire toestanden werden onderscheiden [8].
 - Dit coupling control protocol wordt aangeduid als de 'mitochondriale stresstest', uitgevoerd met multiwell-platforms die beperkt zijn tot vier titratiestappen [11].
 - De OXPHOS-capaciteit kan worden gemeten in mitochondriale preparaten [2].
 - Verschillen in respiratiesnelheden, verhoudingen en respiratoire controle-efficiënties maken robuuste bio-energetische interpretaties mogelijk [2;4;8;12]. Een enkelvoudige mitochondriale gezondheidsscore weerspiegelt niet de complexiteit van mitochondriale respiratoire functies en disfuncties, en kan daarom geen toereikende diagnostische informatie bieden [4].
-

Begrippenlijst

ADP	adenosinedifosfaat (di = 2)
ATP	adenosinetrifosfaat (tri = 3)
CO ₂	koolstofdioxide
e ⁻	elektron – negatief geladen
<i>E</i>	<i>electron transfer capacity (maximal respiration [7;12])</i> – oxidatieve capaciteit = elektronentransfercapaciteit (Sectie 1.1)
ETS	<i>electron transfer system</i> – elektronentransfersysteem

H ⁺	waterstofion – positief geladen
H ₂ O	water
<i>L</i>	<i>leak respiration (proton leak [7;12])</i> – lekrespiratie (Sectie 1.3)
O ₂	moleculair zuurstof – in gasvorm in lucht of opgelost in oplossing
OX	<i>oxidation</i> – oxidatie – elektronentransfer, H ⁺ -gekoppelde elektronentransfer (Sectie 1.1)
OXPHOS	<i>oxidative phosphorylation</i> – oxidatieve fosforylering
<i>P</i>	<i>OXPHOS capacity</i> – OXPHOS-capaciteit (Sectie 1.1)
PHOS	<i>phosphorylation of ADP to ATP</i> – fosforylering – toevoeging van een fosfaatgroep aan ADP (difosfaat) met vorming van ATP (trifosfaat)
<i>pmF</i>	<i>protonmotive force</i> – protonmotieve kracht, koppelt oxidatie en fosforylering in OXPHOS
<i>R</i>	<i>routine respiration (basal respiration [7;12])</i> – routinerespiratie (Sectie 1.2)
<i>rox</i>	<i>residual oxygen consumption (nonmitochondrial respiration [7;12])</i> – residuele zuurstofconsumptie (Sectie 1.4)

Dankwoord

Suggesties ter verbetering van de communicatie en het beperken van het technisch taalgebruik worden hierbij met dank erkend aan Karin de Punder, de reviewers Brian A. Irving en Steven C. Hand, het Oroboros-team: Alba Timon-Gomez, Jaime Willis, Luiza Cardoso, Verena Laner, Lisa Tindle-Solomon, Carolina Gnaiger, Juliane Dreger, Feiyuan Zhang; en aan de VASCage-projectmedewerkers: Alejandra Romero-Martinez, Denise Madonia Membrive en Rebecka Hardorp.

Aanbevolen literatuur

1. Cardoso LHD, Gnaiger E (2024) OXPHOS coupling and uncoupling. <https://doi.org/10.26124/bec.2024-0005>
2. Gnaiger E (2020) Mitochondrial pathways and respiratory control. An introduction to OXPHOS analysis. 5th ed. <https://doi.org/10.26124/bec:2020-0002>
3. Gnaiger E (2024) Complex II ambiguities — FADH₂ in the electron transfer system. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105470>
4. Gnaiger E (2025) Mitochondrial respiratory control efficiencies in living cells. BEC Educ Series (in prep).
5. Gnaiger E (2025) The protonmotive force – from motive protons to membrane potential. <https://doi.org/10.26124/becprep.2025-0003>
6. Gnaiger E, Steinlechner-Maran R, Méndez G, Eberl T, Margreiter R (1995) Control of mitochondrial and cellular respiration by oxygen. <https://doi.org/10.1007/BF02111656>
7. Gnaiger E et al — MitoEAGLE Task Group (2020) Mitochondrial physiology. <https://doi.org/10.26124/bec:2020-0001.v1>

8. Hütter E, Renner K, Pfister G, Stöckl P, Jansen-Dürr P, Gnaiger E (2004) Senescence-associated changes in respiration and oxidative phosphorylation in primary human fibroblasts. <https://doi.org/10.1042/BJ20040095>
9. Villani G, Attardi G (1997) In vivo control of respiration by cytochrome c oxidase in wild-type and mitochondrial DNA mutation-carrying human cells. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.4.1166>
10. Villani G, Greco M, Papa S, Attardi G (1998) Low reserve of cytochrome c oxidase capacity *in vivo* in the respiratory chain of a variety of human cell types. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.48.31829>
11. Yépez VA, Kremer LS, Iuso A, Gusic M, Kopajtich R, Koňářiková E, Nadel A, Wachutka L, Prokisch H, Gagneur J (2018) OCR-Stats: Robust estimation and statistical testing of mitochondrial respiration activities using Seahorse XF Analyzer. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199938>
12. Zdrzilova L, Hansikova H, Gnaiger E (2022) Comparable respiratory activity in attached and suspended human fibroblasts. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264496>
13. Chance B, Williams GR (1955) Respiratory enzymes in oxidative phosphorylation. I. Kinetics of oxygen utilization. *J Biol Chem* 217:383-93.

Copyright © 2025 De auteur. Deze Open Access, peer-reviewed publicatie wordt verspreid onder de voorwaarden van de Creative Commons Attribution License, die onbeperkt gebruik, distributie en reproductie in elk medium toestaat, mits de oorspronkelijke auteurs en bron worden vermeld. Het ©-recht blijft bij de auteur, die BEC een Open Access-publicatielicentie voor onbeperkte duur heeft verleend.

