

Morfologia i funkcja mitochondriów

Lilla Hryniewiecka, Małgorzata Piasecka

HASŁA

▶ Liczba i rozmieszczenie mitochondriów w komórce

Kształt, wielkość, liczba i rozmieszczenie mitochondriów w komórce zmieniają się w zależności od rodzaju i funkcji komórki. Mitochondria mogą być zlokalizowane na całym obszarze komórki bądź tylko w jej części przypodstawnej lub też na obwodzie komórki. W tkance mięśniowej poprzecznie prążkowanej mitochondria, tworząc szeregi, występują między licznymi miofibrilami.

▶ Lokalizacja i topografia błon mitochondrialnych

Mitochondria są otoczone dwiema błonami. Różnią się one rodzajem, zawartością lipidów, białek, przepuszczalnością i funkcją. Wewnętrzna błona tworzy liczne grzebienie mitochondrialne, w których znajdują się enzymy kompleksów łańcucha oddechowego i syntaza ATP. Wyróżnia się przestrzeń międzybłonową (przedział zewnętrzny) i matriks mitochondrialną (przedział wewnętrzny). Przedziały są molekularnie i funkcjonalnie odmienne. Matriks mitochondrialna pod względem enzymatycznym jest najbogatszym i najbardziej zróżnicowanym przedziałem, a zawarte w niej układy enzymatyczne zmieniają się w zależności od rodzaju komórki.

▶ Morfologia mitochondriów

Komórki aktywne metabolicznie, wykazujące duże zapotrzebowanie na ATP, mają liczne mitochondria, z silnie pofałdowaną wewnętrzną błoną i ciemną matriks mitochondrialną. Komórki starzejące się lub niezróżnicowane, w tym również niektóre komórki nowotworowe niewykazujące aktywnego metabolizmu tlenowego, mają natomiast mitochondria małe, z niewielką liczbą grzebieni mitochondrialnych i jasną matriks. Nietypowe mitochondria, zawierające cewkowate grzebienie mitochondrialne, występują w komórkach steroidogennych. Długie, zakrzywione mitochondria zlokalizowane w plemniku tworzą osłonkę mitochondrialną, funkcjonującą jako jedno organellum dostarczające energii.

▶ Uszkodzenia mitochondriów

Zmiany morfologiczne mitochondriów mogą występować w różnych patologicznych warunkach klinicznych i eksperymentalnych. Obserwuje się obrzmienia mitochondriów, tworzenie się struktur mielinopodobnych, zmniejszenie lub zwiększenie liczby i wielkości mitochondriów oraz obecność w matriksie elektronowogęstych ziarnistości.

▶ ATP jako uniwersalny przenośnik energii swobodnej w komórce

ATP jest cząsteczką bogatą w energię, ponieważ dwie z jej trzech grup fosforanowych są połączone wysokoenergetycznym wiązaniem fosfobezwodnikowym. Korzystna energetycznie reakcja hy-

drolizy końcowej grupy fosforanowej prowadzi do powstania ADP i P_i , przy czym odłączona grupa fosforanowa z łatwością zostaje przenoszona na inną cząsteczkę i energizuje ją. Dzięki temu ATP pośredniczy między reakcjami uwalniającymi energię a reakcjami wymagającymi energii.

▶ Łańcuch oddechowy

Łańcuch oddechowy składa się z czterech transbłonowych kompleksów enzymatycznych: dehydrogenazy NADH (I), dehydrogenazy bursztynianowej (II), kompleksu cytochromów bc_1 (III) i oksydazy cytochromowej (IV). Transportują one elektrony pochodzące z substratów cyklu kwasu cytrynowego do O_2 , wykorzystując takie przenośniki elektronowe, jak: dwa rodzaje centrów żelazo-siarkowych, cytochromy typu b, c i a oraz atomy miedzi. Dehydrogenaza NADH wprowadza do łańcucha oddechowego elektrony z matriksowej puli NADH za pośrednictwem FMN, podczas gdy dehydrogenaza bursztynianowa przekazuje do łańcucha oddechowego elektrony z bursztynianu przekształconego w fumaran, a odebrane przez FAD. W skład łańcucha oddechowego, poza wielkimi kompleksami enzymatycznymi, wchodzi dwa ruchome przenośniki elektronów, hydrofobowy ubichinon (koenzym Q) i małe peryferyczne białko cytochrom c. Ubichinon przenosi elektrony z kompleksów I i II na kompleks III. Odbiera też elektrony z flawoprotein związanych z czółenkiem glicerolofosforanowym i β -oksydacją kwasów tłuszczowych. Cytochrom c przenosi elektrony z kompleksu III na kompleks IV.

▶ Potencjały oksydoredukcyjne (redoks)

Kolejność przenośników elektronów w łańcuchu oddechowym jest wyznaczana przez potencjały oksydoredukcyjne, będące miarą powinowactwa tych przenośników do elektronów. Ułożenie przenośników według wzrastającego powinowactwa do elektronów decyduje o tym, że reakcja przeniesienia elektronów z NADH do O_2 jest termodynamicznie korzystna, tzn. uwalnia znaczną ilość energii.

▶ Hipoteza chemiosmotyczna Mitchella

Hipoteza chemiosmotyczna zakłada, że energia uwalniana w czasie transportu elektronów przez łańcuch oddechowy zostaje wykorzystana do two-

żenia w poprzek wewnętrznej błony mitochondrialnej gradientu protonowego, niezbędnego jako siła napędowa syntezy ATP. Czynnikiem sprzęgającym transport elektronów z fosforylacją oksydacyjną jest więc gradient H^+ . Kompleksy I, III i IV wypompowują protony z matriks do przestrzeni międzybłonowej dzięki zmianom konformacyjnym wywołanym przez energię uwalnianą podczas dużego spadku potencjału oksydoredukcyjnego w trzech miejscach fosforylacyjnych. Nierównomierne rozłożenie H^+ po obu stronach błony prowadzi do powstania ΔpH i $\Delta\psi$, razem tworzących siłę protonomotoryczną (Δp).

▶ Syntaza ATP

Syntaza ATP katalizuje fosforylację ADP do ATP. Orientacja enzymu w wewnętrznej błonie mitochondrialnej umożliwia jego współpracę z łańcuchem oddechowym; umiejscowiona w błonie podjednostka F_0 jest kanałem dla H^+ , a zlokalizowana w matriks mitochondrialnej podjednostka F_1 przeprowadza syntezę ATP. Siłą napędową enzymu jest gradient H^+ utworzony z energii uwalnianej podczas transportu elektronów przez łańcuch oddechowy. Protony wchodzi do syntazy ATP przez kanał F_0 i wywołują cykliczne zmiany konformacyjne w części katalitycznej enzymu, F_1 , powodujące zmiany powinowactwa miejsc katalitycznych w podjednostkach β do ADP i ATP. Podstawą cyklu jest kooperatywne działanie podjednostek wchodzących w skład F_1 . Powiązanie zmian konformacyjnych w miejscach katalitycznych z przepływem H^+ przez F_0 jest możliwe dzięki temu, że syntaza ATP działa jako motor molekularny. Podczas utleniania NADH są syntetyzowane do 2,5 cząsteczki ATP, a podczas utleniania $FADH_2$ powstaje 1,5 cząsteczki ATP.

▶ Kontrola oddechowa i współczynnik kontroli oddechowej

Ilość syntetyzowanego ATP jest kontrolowana przez intensywność metabolizmu. Duże stężenie ADP w komórce przyspiesza działanie syntazy ATP, co z kolei przyspiesza transport elektronów i zużycie O_2 , zwiększa aktywność cyklu kwasu cytrynowego i pośrednio glikolizy oraz utleniania kwasów tłuszczowych. Gdy cały ADP zostanie ufosforylowany do ATP, szybkość transportu elektronów maleje, a zatem i zużycie O_2 . Kontrola oddechowa jest więc

procesem regulującym intensywność oddychania w zależności od zapotrzebowania komórki na ATP. Wskaźnikiem stosowanym do oceny jakości preparatu mitochondrialnego jest współczynnik kontroli oddechowej.

▶ Inhibitory łańcucha oddechowego i fosforylacji oksydacyjnej

Znane są inhibitory hamujące aktywność poszczególnych kompleksów łańcucha oddechowego (rotenon, amytal, piericydyna A, malonian, antymycyna, myksotiazol, cyjanek, azydek i tlenek węgla) oraz inhibitory fosforylacji oksydacyjnej, które hamują aktywność syntazy ATP (oligomycyna), blokują wymianę ADP/ATP (atraktylozyd, karboksyatraktylozyd i kwas bongkrekowy) albo, przyczyniając

się do przepuszczalności wewnętrznej błony dla H^+ , niwelują Δp (DNP, FCCP).

▶ Mutacje genomu mitochondrialnego przyczyną zaburzeń energetycznych

Mutacje punktowe i delecje w mtDNA prowadzą do zaburzeń syntezy białek mitochondrialnych w obrębie mitochondriów i transportu elektronów wzdłuż łańcucha oddechowego, co powoduje upośledzenie fosforylacji oksydacyjnej i funkcji energetycznej mitochondriów. Kliniczna ekspresja tych zaburzeń, czyli choroba mitochondrialna, zależy od stosunku zmutowanego mtDNA do prawidłowego, gdyż w komórce koegzystują niezmutowane kopie mtDNA i takie, które zawierają patogenne mutacje.

Morfologia mitochondriów

■ Liczba i rozmieszczenie mitochondriów w komórce

Mitochondria są organellami występującymi licznie w komórce, ze względu na swoją istotną rolę w energetyce komórki. Mogą zajmować 12–25% objętości komórki. Przeważnie są strukturami elipsoidalnymi, okrągłymi lub niekiedy rozgałęzionymi, o średnicy 0,5–1 μm i 1–7 μm długości, a nawet 10 μm w przypadku włókna mięśni szkieletowych. Taka wielkość umożliwia ich obserwację już w mikroskopie świetlnym. **Ich liczba, wielkość, kształt, rozmieszczenie, a także ultrastruktura są zależne od aktywności metabolicznej, rodzaju i funkcji komórki.**

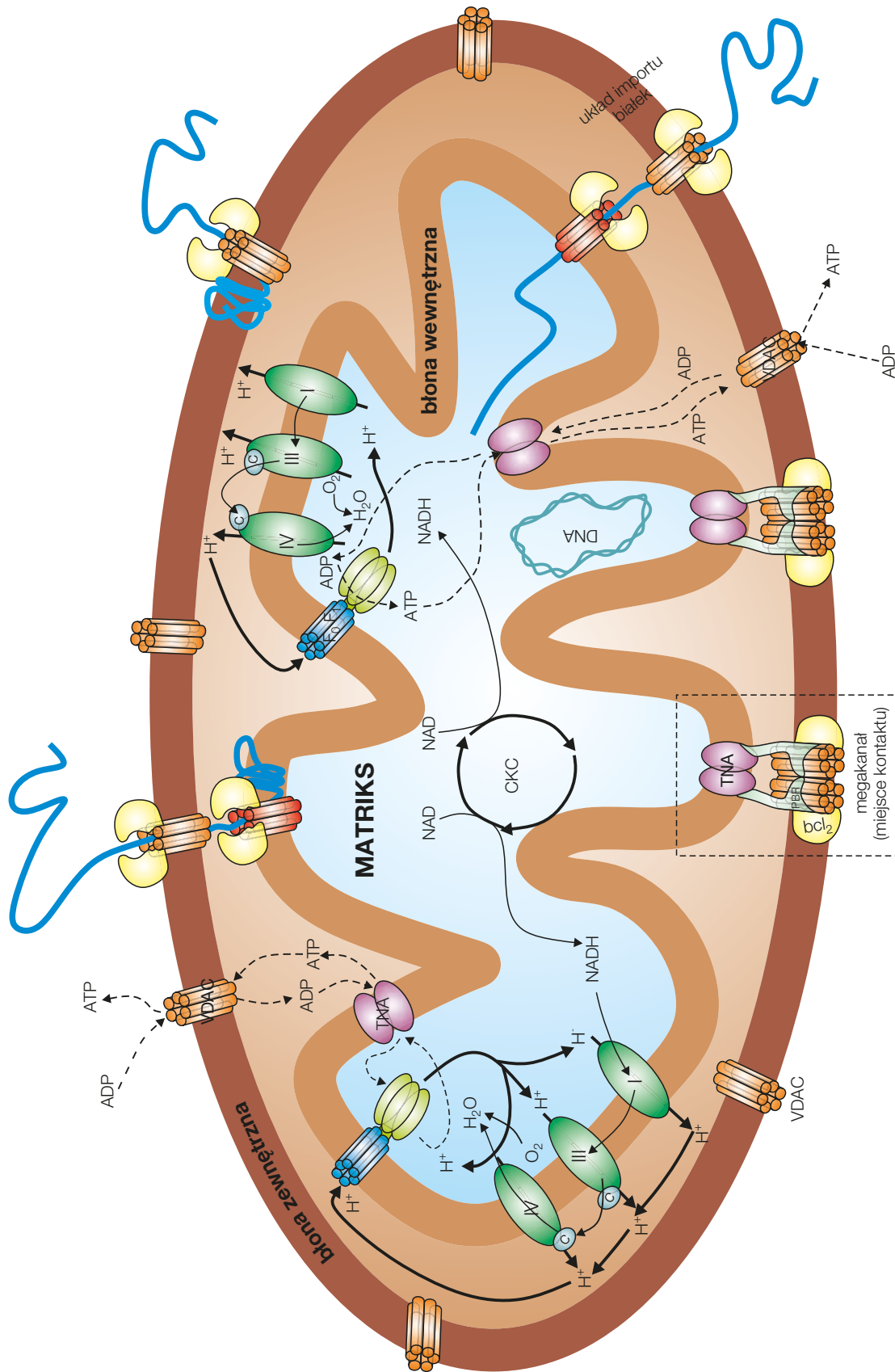
W plemnikach stwierdza się niewielkie liczby mitochondriów (do kilkudziesięciu) w porównaniu z ich liczbą w oocyocie (200 000) czy w komórkach somatycznych (kilka tysięcy). W komórkach nabłonkowych kanalików krętych nerek oraz w komórkach endokrynowych kory nadnerczy liczba mitochondriów wynosi 1000, a w hepatocytach 1000–2500. Małe liczby mitochondriów obserwuje się w: limfocytach, komórkach naskórka i słabo zróżnicowanych komórkach nowotworowych, a przede wszystkim w starzejących się komórkach.

Mitochondria są bardzo ruchliwymi organellami, stąd występują na całym obszarze komórki, głównie w części okołojądrowej. We włóknie mięśnia szkieletowego i w kardiomiocytach mitochondria

występują zawsze między miofibrilami w postaci regularnych szeregów. W komórkach nabłonkowych, zaangażowanych w aktywny transport substancji (komórki kanalików proksymalnych nerek, odcinków prążkowanych gruczołów ślinowych), mitochondria, tworząc pionowe szeregi, leżą głównie w silnie pofałdowanej części przypoławnej komórek.

■ Lokalizacja i topografia błon mitochondrialnych

Mitochondria są otoczone dwiema błonami różniącymi się zarówno pod względem morfologicznym, molekularnym, jak i funkcjonalnym (ryc. 9.1, tab. 9.1). Zewnętrzna błona mitochondrialna o grubości 6–7 nm ma powierzchnię gładką w przeciwieństwie do cieńszej (5–6 nm), silnie pofałdowanej błony wewnętrznej, tworzącej tzw. grzebień mitochondrialny (lub fałdy mitochondrialne), widoczne w mikroskopie elektronowym jako lamelle (ryc. 9.2a). To silne pofałdowanie powoduje, że powierzchnia błony wewnętrznej jest zdecydowanie większa niż zewnętrznej. **Morfologia grzebieni mitochondrialnych i w związku z tym wielkość ich powierzchni zmienia się w zależności od rodzaju komórki.** Powierzchnia błony wewnętrznej wszystkich mitochondriów hepatocytu jest 5-krotnie większa niż powierzchnia błon zewnętrznych i 15–17-krotnie większa niż powierzchnia błony komórkowej. Najwięcej jednak grzebieni mitochondrialnych obserwuje się w mięśniu sercowym, gdzie ich liczba jest 3-krotnie większa niż w wątrobie, co jest zwią-



Rycina 9.1 Ultrastruktura mitochondriów. W wewnętrznej błonie mitochondrialnej występują kompleksy łańcucha oddechowego (I–V) i F_0F_1 – syntaza ATP (F_0F_1 – ATP-aza); w zewnętrznej błonie zaznaczono hipotetyczne megakanaly białkowe zbudowane z kanału VDAC (ang. *voltage dependent anion selective channel*), PBR (ang. *peripheral benzodiazepine receptor*) i białek bcl-2 oraz ze zlokalizowanej w wewnętrznej błonie translokazy nukleotydów adeninowych (TNA); Q – koenzym Q; c – cytochrom c; e – elektron; CKC (cykl kwasu cytrynowego).