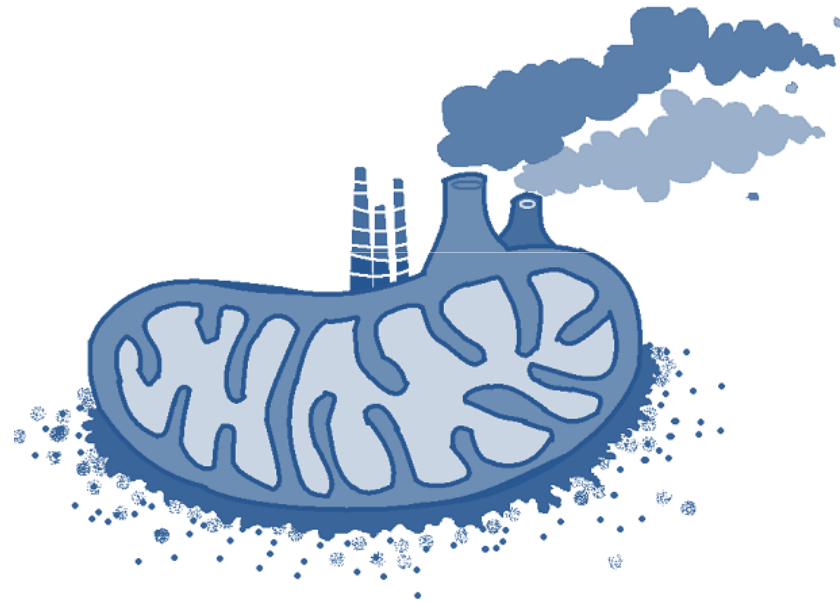


Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet

Mitokondrium



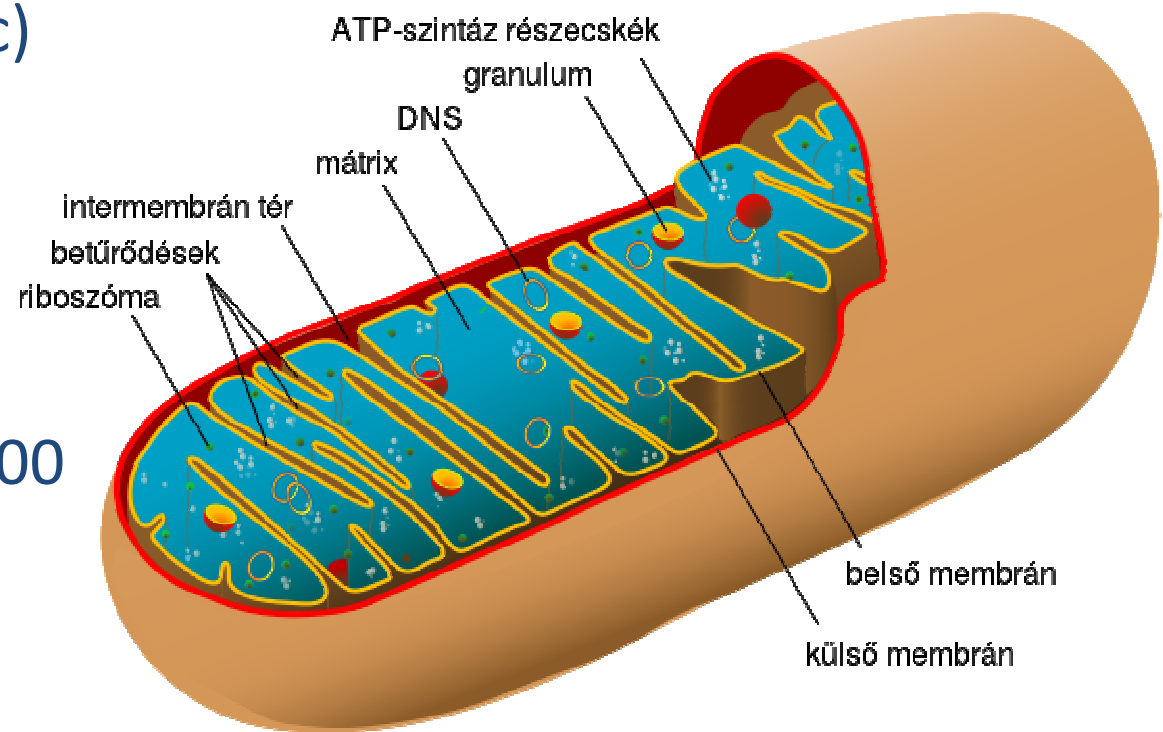
Fésüs László, Sarang Zsolt

Mitokondrium (ismétlés)

Energiát (ATP) termelő sejtorganelum.

Az ATP termelés oxigén fogyasztással (légzési lánc) és széndioxid termeléssel (molekulák szénláncának elégetése a citromsav ciklusban) jár együtt.

Egyes izomsejtekben 20000 mitokondrium is lehet.
Vörösvértestekből hiányzik!

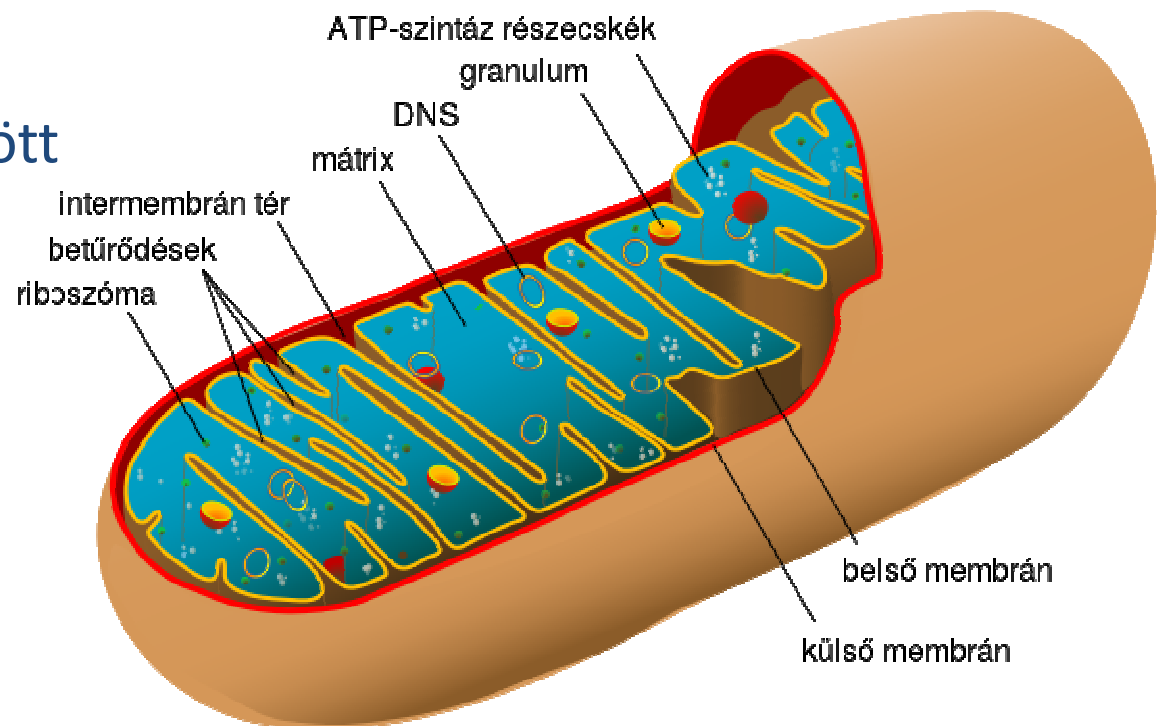


Mitokondrium (ismétlés)

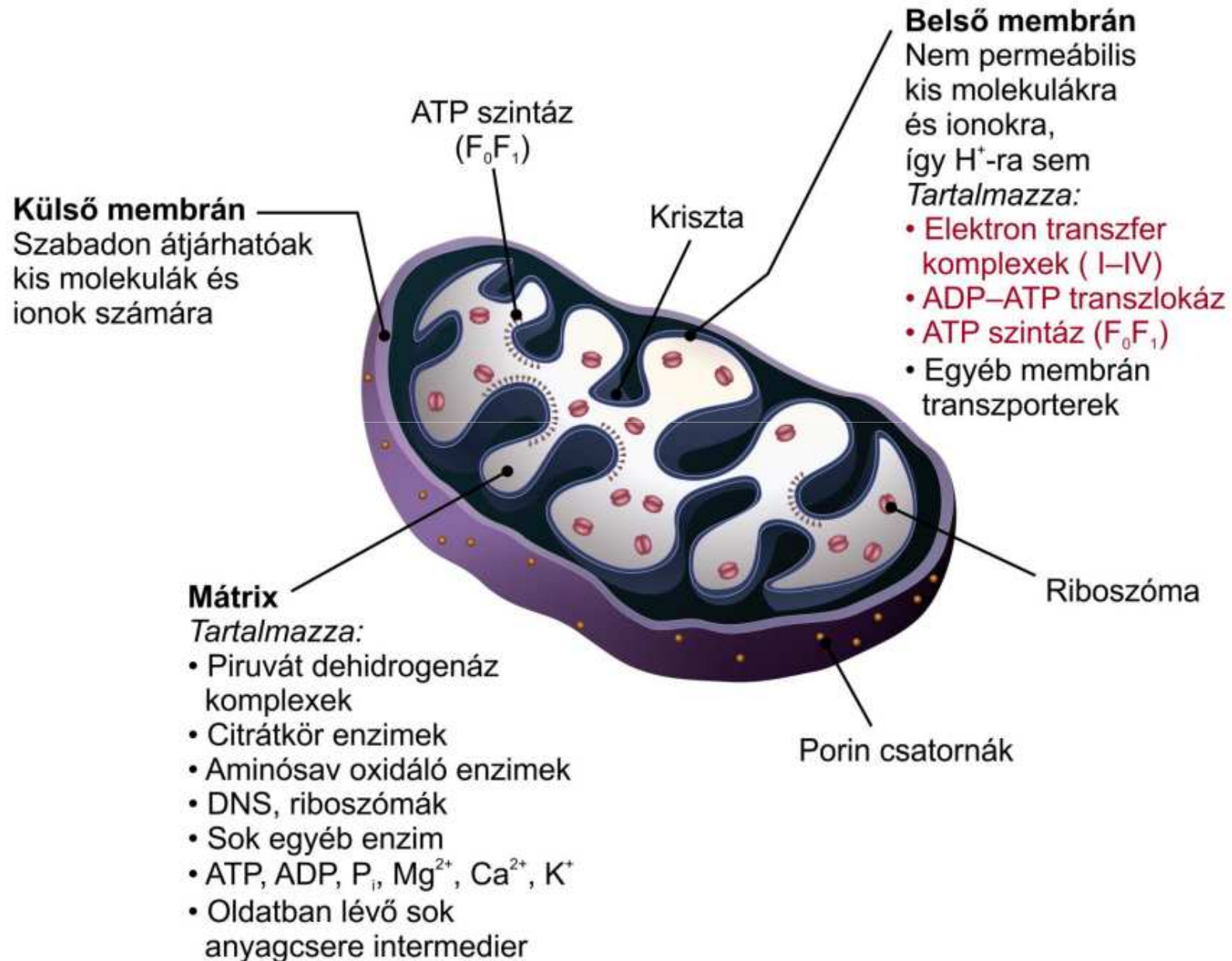
Bakteriális eredetű (kettős membrán rendszer, saját cirkuláris DNS és fehérjeszintetizáló gépezet).

Külső és belső membrán között intermembrán tér. Belső membránban légzési lánc és ATP-szintáz komplexei.

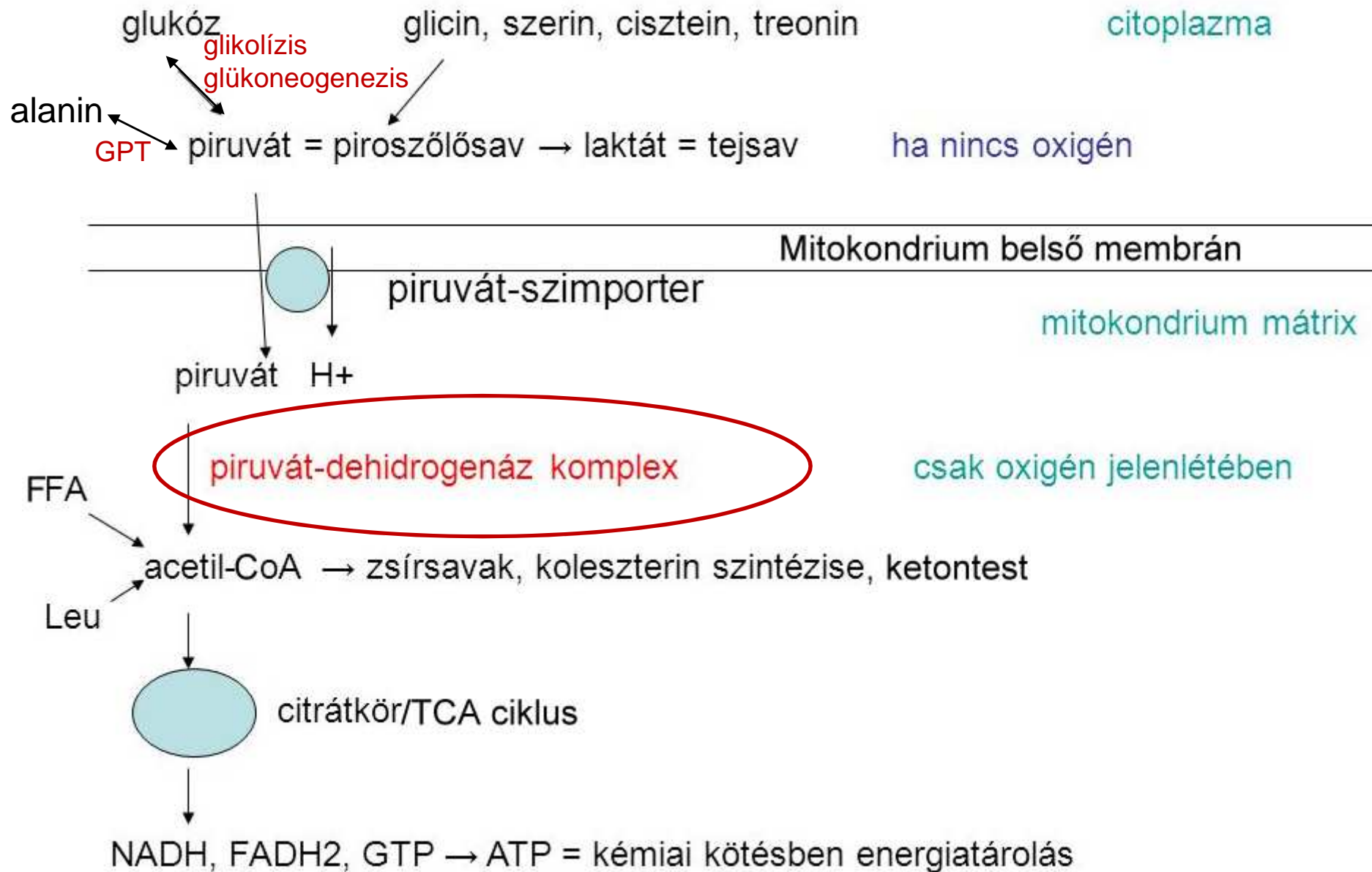
Mátrixban citromsav ciklus enzimeit, cirkuláris genom, riboszómák találhatóak.



Mitokondrium felépítése



Sejtben keletkezett piruvát sorsa



Piruvát-dehidrogenáz komplex

A piruvát-dehidrogenáz komplex funkciója:

kapcsolatot teremt a citoplazmatikus glikolízis és a mitokondriális citrátkör között a szőlőcukor aerob, oxigén jelenlétében történő lebontása során.

Akkor kell működnie, ha

- van sok a piruvát (a glikolízisből), tehát sok glukóz is van
- van oxigén (és van mitokondrium) AMP, NAD, CoA és Ca^{2+} aktiválja.
- nincs elég energia, több ATP kell
- zsírszintézis szükséges

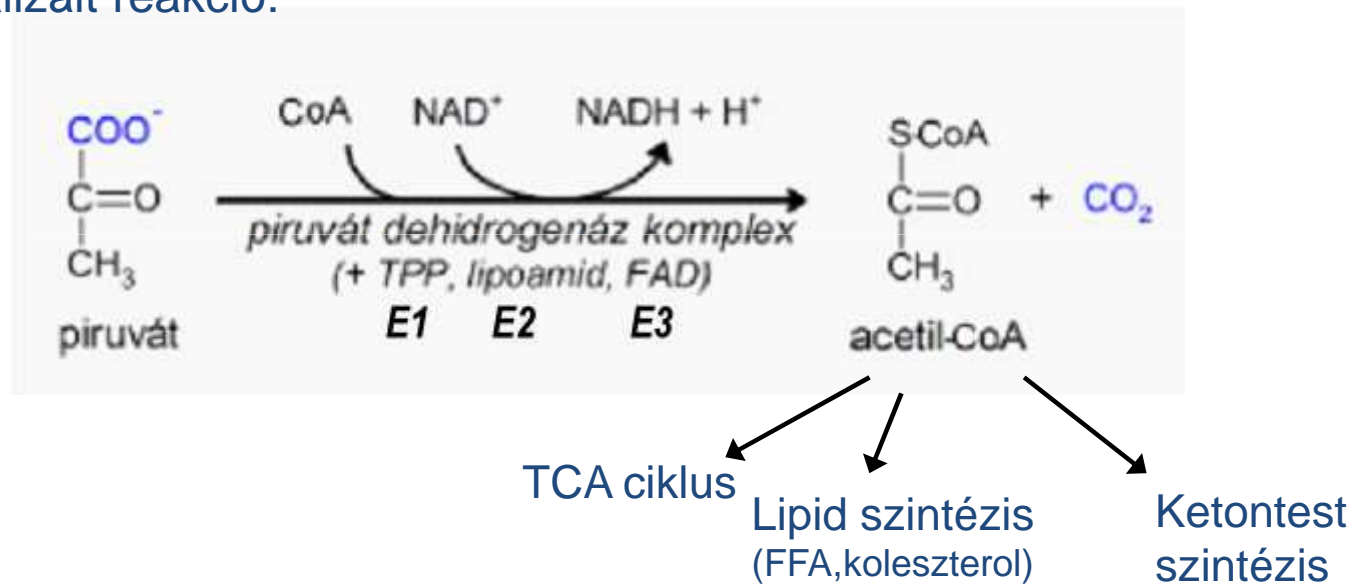
Működését gátolja, ha

Foszforilációval, acetyl-CoA és NADH-val gátolható.

- nincs elég glukóz, éheznek a sejtek
- sok az alternatív tápanyag = zsírsav
- nincs elég oxigén és mitokondrium
- magas az ATP szint, kicsi az ATP igény

Piruvát-dehidrogenáz komplex

Mitokondrium mátrixban helyezkedik el. Három enzimből felépülő komplex. Katalizált reakció:



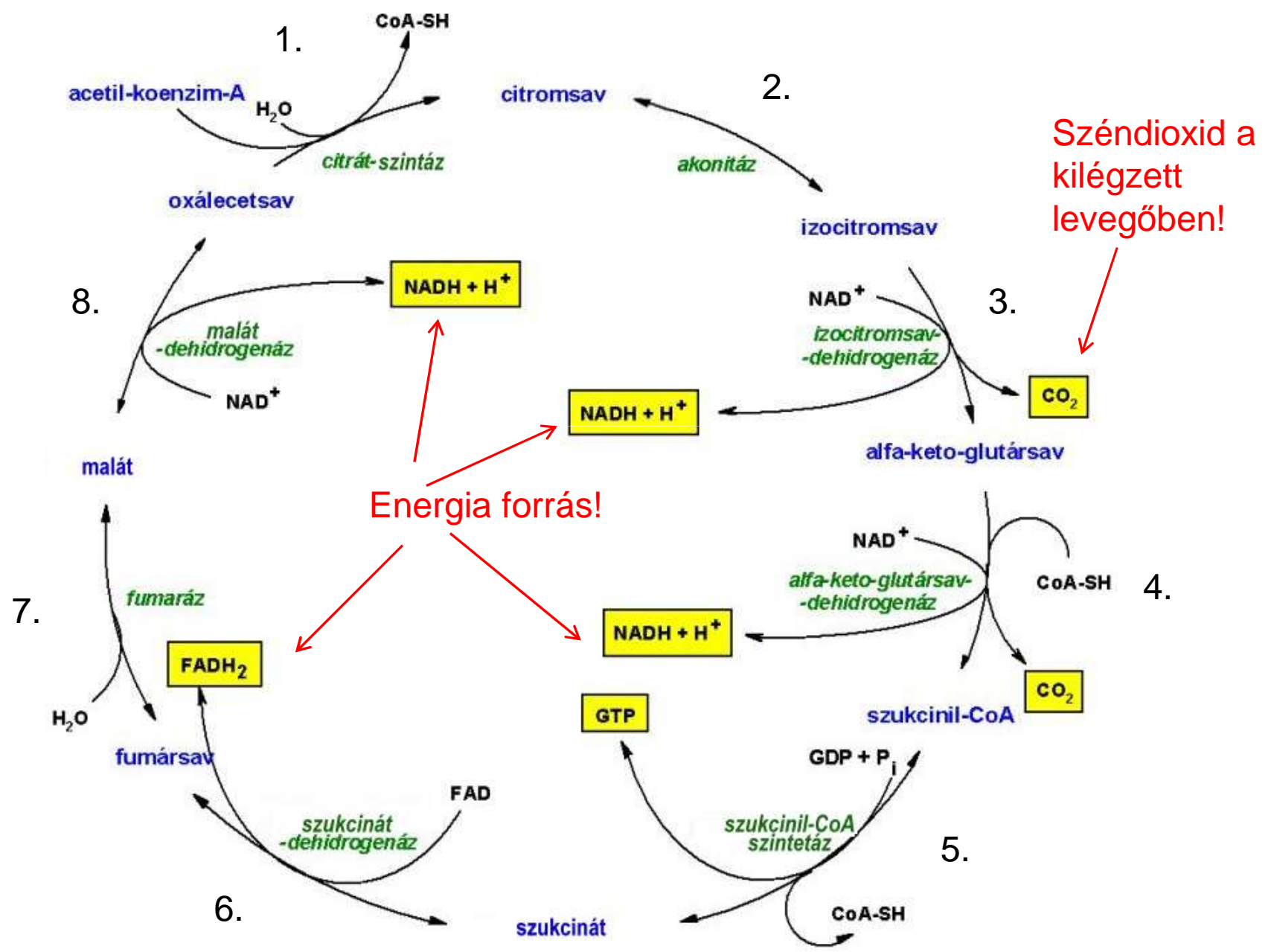
Az E3 egység megtalálható a citromsav ciklusban szereplő α -ketoglutarát-dehidrogenáz és az elágazó láncú aminosavak lebontásában szereplő elágazó láncú α -ketosav-dehidrogenáz (BCKDC) komplexben is.

Citrátkör/TCA ciklus

A citrátkör jelentősége:

- Mitokondriumban zajlik (mátrixban, kivéve szukcinát-dehidrogenáz)
- Anyag és energiaforgalom központja
- Itt kezdődik a tápanyagok oxidációja
- CO_2 -t termel (vér bikarbonát pufferkapacitása, felesleget kilélegezzük)
- Tápanyagok **hidrogénjeinek** átvitele **oxido-reduktáz koenzim**ekre $\rightarrow 3 \text{ NADH} + 1 \text{ FADH} (+ 1 \text{ GTP})$
- A lebontási folyamatok termékeit hasznosítja energiatermelő folyamatokban
- Ebből indulnak ki a szintézisek; szintézishez anyagot, energiát juttat

Citrátkör/TCA ciklus lépései



A citrátkör reakciói

1. Az acetyl-CoA egy irreverzibilis reakcióban oxalacetáttal reagál; ekkor citromsav és HS-CoA keletkezik. A reakciót a citrát-szintáz enzim katalizálja.
2. Ezután a citrát az akonitáz (ez az Fe-S klaszter enzim egyben vas szenzor is a sejtekben) enzim segítségével egy instabil intermedieren keresztül átrendeződik, izocitráttá alakul.
3. A következő irreverzibilis reakcióban az izocitrátból lehasad egy CO_2 , közben redukáló ekvivalens (NADH) és α -ketoglutarát keletkezik. A reakciót az izocitrát-dehidrogenáz enzim katalizálja.
4. A citrátkör harmadik irreverzibilis lépése: Az α -ketoglutarát is elveszít egy CO_2 -t, két hidrogént elvisz a redukáló ekvivalens (NAD), ráadásul egy nagyenergiájú tioészter kötésb (szukcinil-CoA) is keletkezik. Az α -ketoglutarát-dehidrogenáz enzimkomplex működése és felépítése nagyon hasonló a piruvát-dehidrogenázhoz; olyannyira, hogy az E3 alegységük ugyanaz a fehérje.
5. A következő reakcióban a szukcinil-CoA-szintetáz enzim a szukcinil-CoA tioészter kötésének energiáját GTP-vé (szubsztrátszintű foszforiláció) alakítja miközben szukcinát és CoA keletkezik. A keletkező GDP Pi csoportját átadhatja majd az ADP-nek.
6. A következő enzimkomplex a mitokondrium belső membránjában van, II-es komplexnek is hívjuk: szukcinát-dehidrogenáz; működése során FAD prosztetikus csoportja elektronokat transzportál a szukcinátról a mitokondriális elektrontranszport-láncba (ubikinonra), miközben telítetlen fumarát keletkezik.
7. A fumarát vizet vesz fel, és fumaráz enzim segítségével maláttá alakul.
8. Az utolsó lépésben a malát oxalacetáttá oxidálódik; az elektronok a NAD-ra malát-dehidrogenáz enzim segítségével kerülnek.

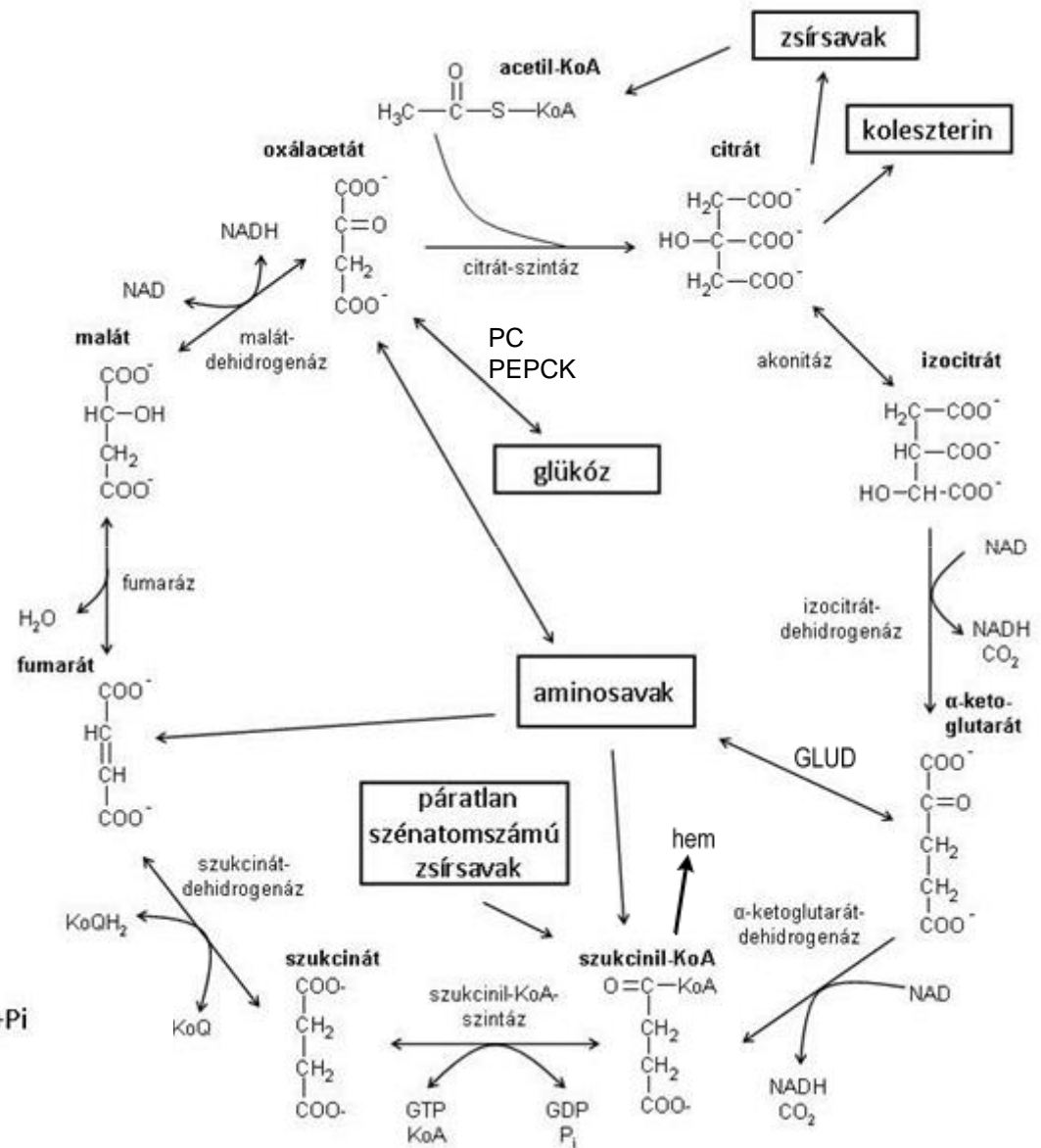
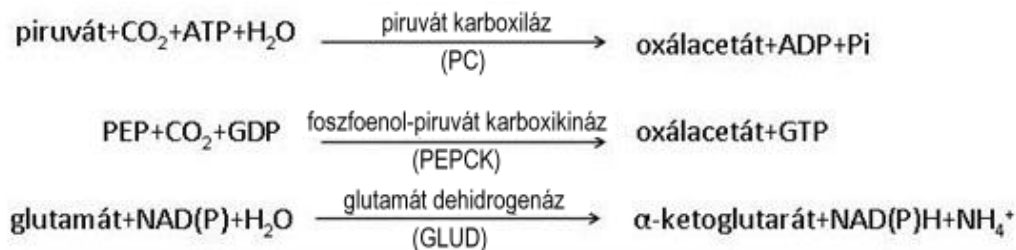
A citrátkör szabályozása

A ciklus három irreverzibilis lépése szabályozott: citrát-szintáz, izocitrát-dehidrogenáz és α -ketoglutarát-dehidrogenáz.

- Alacsony NADH/NAD, ATP/ADP, acil-CoA/HS-CoA arány esetén aktiválódik (ez alacsony energiaszintet jelez a sejtnek);
- Magas NADH/NAD, ATP/ADP, acil-CoA/HS-CoA arány esetén pedig gátlódik a ciklus;
- Izomban összehúzódás során a magas Ca^{2+} -ion koncentráció is aktiválja a ciklust.

A citrátkör amfibolikus szerepe

A citrátköri intermedierek számos anabolikus reakció kiindulási anyagai. Ilyen például májban a glükoneogenezis folyamata, amely oxálacetátot használ fel. Sok intermedier használódhat még fel az aminosavak szintéziséhez is. Pl: az oxálacetát aszpartáttá, α -ketoglutarát pedig glutamáttá transzaminálódik. Ilyenkor a citrátkör intermedierjeinek száma csökken, ezeket pótolni kell. Ezeket a feltöltő reakciókat anaplerotikus reakcióknak hívjuk:



A légzési (elektrontranszport) lánc

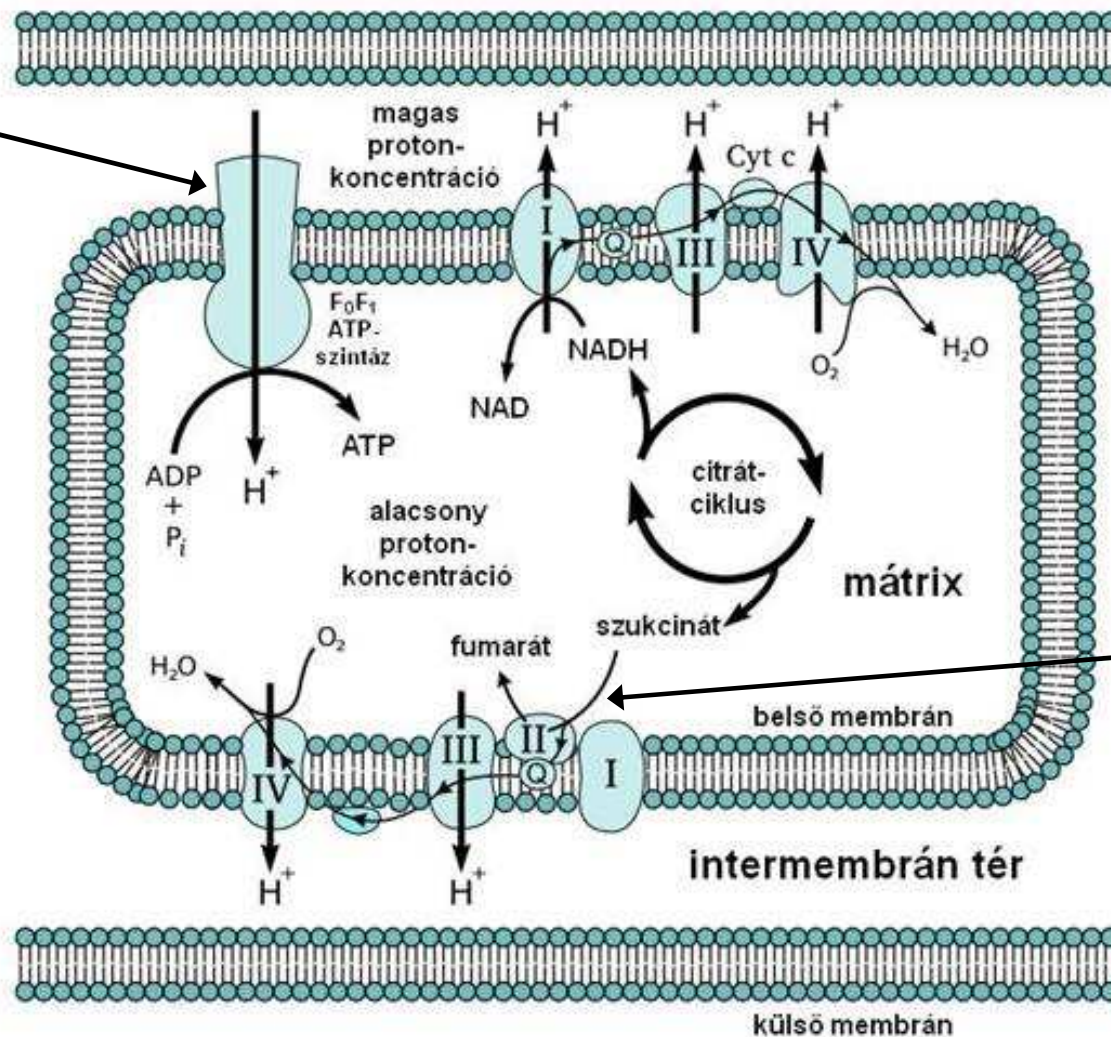
Az elektrontranszport-lánc a mitokondrium belső membránjában található. Négy nagy komplexszel szokták azonosítani, amelyeket hagyományosan római számokkal jelölnek. A komplexek vasat tartalmaznak (Fe-S klaszter vagy hem), ami képes reverzibilisen redukálódni és oxidálódni. A komplexek között az elektronokat kisebb, a membránban könnyebben vándorló molekulák szállítják, például az ubikinon (UQ) vagy a citokróm-c (Cyt c).

A lánc az **I. komplexszel** kezdődik, melynek neve NADH/koenzim Q oxidoreduktáz. A komplex a mitokondrium mátrixában lévő, a citrátkör és a glikolízis során termelődött NADH-tól kap e^- -t. Az e^- innen az UQ-ra kerülnek és redukált ubikinol keletkezik miközben a az I. komplex a kapcsolt reakcióban protonokat fog pumpálni a mitokondrium mátrixából a membránközti térbe. Az ubikinol a membránban „átúszik” a III. komplexhez, és leadja e^- -t. A hem tartalmú **III. komplex** az ubikinol/citokróm-c oxidoreduktáz. Ahogy az e^- végighaladnak rajta, hasonlóképpen működik, mint az I. komplex. Az e^- végül a membránban szabadon mozgó Cyt c fehérje veszi át, és viszi a **IV. komplexhez**. Ez a hem vasat és réz iont tartalmazó komplex a citokróm-c-oxidáz, melynek segítségével az e^- végül oxigénre kerülnek, és vizet eredményeznek. A IV. komplexnek szintén van protonpumpa-aktivitása.

A Fe-S tartalmú **II. komplex** (szukcinát-dehidrogenáz) a citrátkör egyik lépését katalizálja, a szukcinátról visz át elektronokat a UQ-ra. Protonpumpa aktivitása nincs.

ATP-képződés a protongrádiens terhére

ATP-szintáz

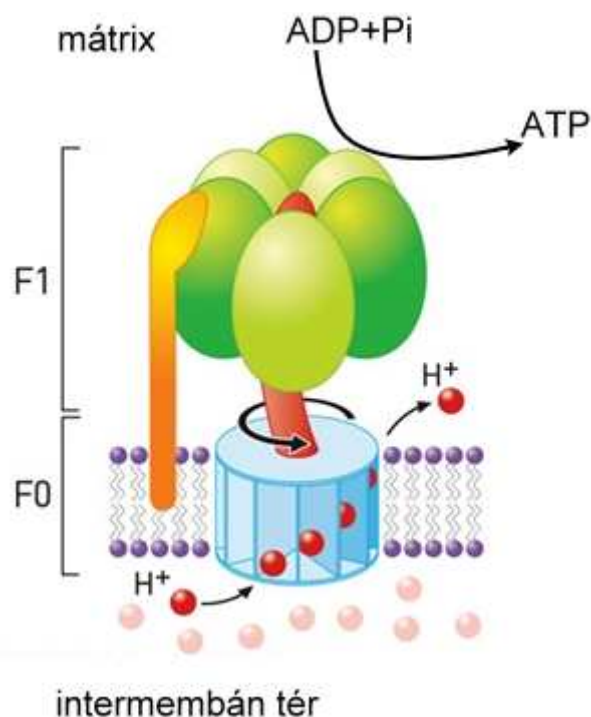


FADH₂ belépése

ATP-képződés a protongrádiens terhére

Az I., a III. és a IV. komplex képes a rajtuk áthaladó elektronok szabadenergia csökkenését protonok kipumpálására használni. Egy elektronpár áthaladása a komplexen az I. és a III. esetében négy-négy, a IV. komplex esetében két proton kipumpálását okozza. A kipumpált protonok elektrokémiai gradienst hoznak létre a mitokondrium mátrixa és az intermembrán tér között. Ez a protongradiens lesz a hajtóereje annak a transzportnak, amelynek során a protonok visszajutása a mátrixba az ATP szintáz enzim segítségével összekapcsolódik az ADP ATP-vá történő foszforilálásával.

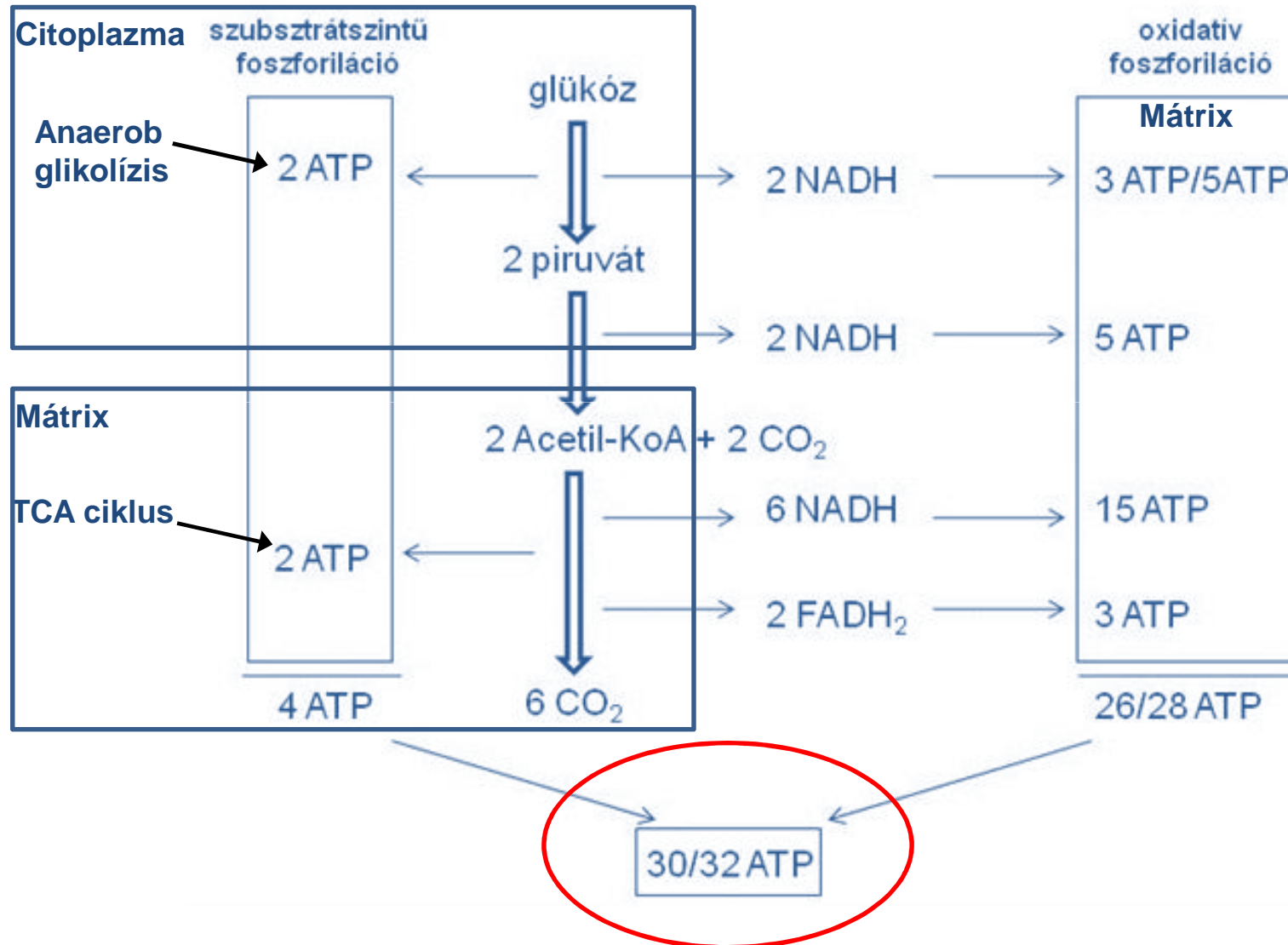
Az F_0F_1 ATP szintáz komplex működése során három H^+ -ion mátrixba való visszajutása egy ATP szintézist generálja.



ATP-képződés a protongrádiens terhére

Az ATP-termelés szempontjából nem mindegy, melyik komplexre érkeznek először az elektronok. Ha az I. komplexre (NADH-ról), akkor $4+4+2=10$ H^+ kipumpálása történik meg 2 elektronoxigénre jutásakor, ez optimális esetben 2,5 ATP termelődését teszi lehetővé. (Ezt hívják P/O hányadosnak: hány foszforil csoport kerül ADP-re, mialatt egy atom oxigén vízzé redukálódik.) Ha a II. komplexen (szukcinát-dehidrogenáz) keresztül érkeznek az elektronok, akkor az első protonpumpa-aktivitású komplex a III-as; ilyenkor $(4+2)/4= 1,5$ lesz a P/O hányados, 1,5 db ATP keletkezik 2 db elektronnak a transzportláncon történő végig haladásakor.

Az aerob glikolízis energiamérlege



ATP-képződés gátlása

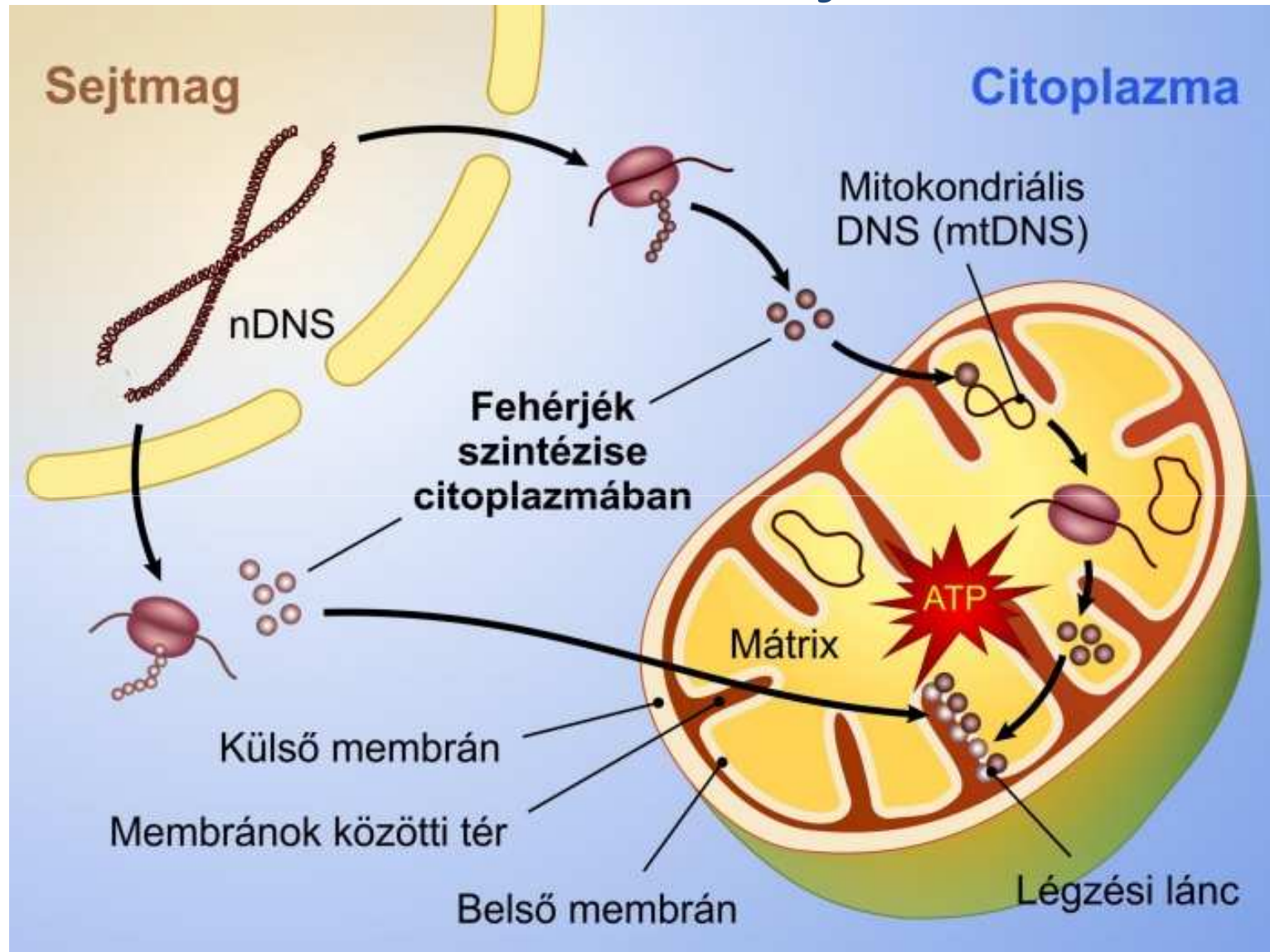
A IV. komplex ciánnal gátolható. Ha meggátoljuk a IV. komplex működését akkor nemcsak ez a komplex fog leállni hanem a teljes légzési lánc „bedugul”. Az I., II. és III. komplexeken sem fognak e^- -ok áramlani és ennek következtében leáll a protonok mátrixból történő kipumpálása és az elektrokémiai gradiens megszűnik. Leáll az ATP termelés és a sejt/szervezet elpusztul.

Az ATP szintáz oligomycinnel gátolható. Hatása hasonló lesz a ciánhoz.

Az elektrokémiai gradiens megszüntethető a belső membránba beépülő 2,4-dinitrofenollal (DNP). Fogyasztószerként alkalmazták kezdetben. Ez a molekula az ATP szintázt megkerülve, energiatermelés nélkül, juttatja vissza a H^+ -t a mátrixba. Az elektrokémiai gradiens energiája hőként szabadul fel: malignus hipertemiához és halálhoz vezet a túlzott használata.

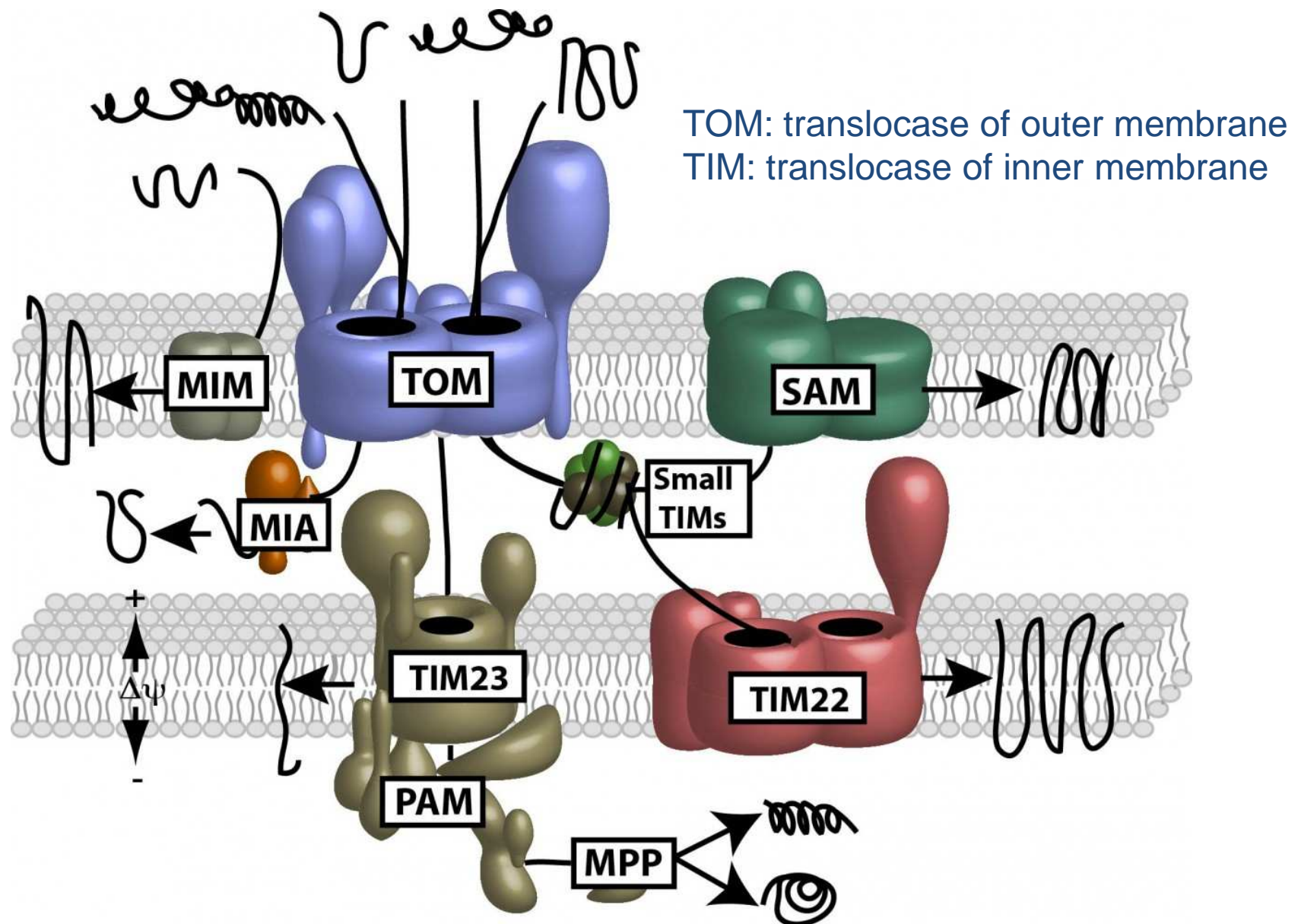
Természetes szétkapcsoló fehérjénk a termogenin (uncoupling protein, UCP). Bézs és barna zsírszövetben termelődik és DNP-hez hasonlóan hőtermelésre használja az elektrokémiai gradiens energiáját. Ennek a folyamatnak a megfelelő testhőmérséklet fenntartásában van szerepe. Csecsemőkben és hibernáló állatokban jelentős a mennyisége.

Mitokondriális fehérjék eredete



Több kópiában van jelen, 37 gént kódol. Belső membrán 13 fehérjéje és 22 tRNS+2 rRNS a cirkuláris mitokondriális genomban kódolt és a fehérjék a mátrixban lévő riboszómákon íródik át. Minden más fehérje citoplazmából transzlokálódik.

Mitokondriális fehérjék transzportja



Összefoglalás

Sejt energiatermelő folyamatainak elhelyezkedése és összekapcsolódása.

Piruvát sorsa a sejtben. Piruvát dehidrogenáz működése.

Légzési lánc komplexei és működése.

ATP szintézis.

Citrátkör lépései és szabályozása. Anaplerótikus reakciók jelentősége.

Mitokondriális genom felépítése, szerepe.