

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ ОРЕНБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

КАФЕДРА ХИМИИ

**Строение и функции митохондрий, в том числе
интегративная и регуляторная. Сравнительная
характеристика мембран митохондрий. Ферментный состав
различных компартментов.**

Выполнила: студентка 215 гр.

лечебного факультета

Ромашкина Полина

Научный руководитель:

ассистент Боева Т.В.

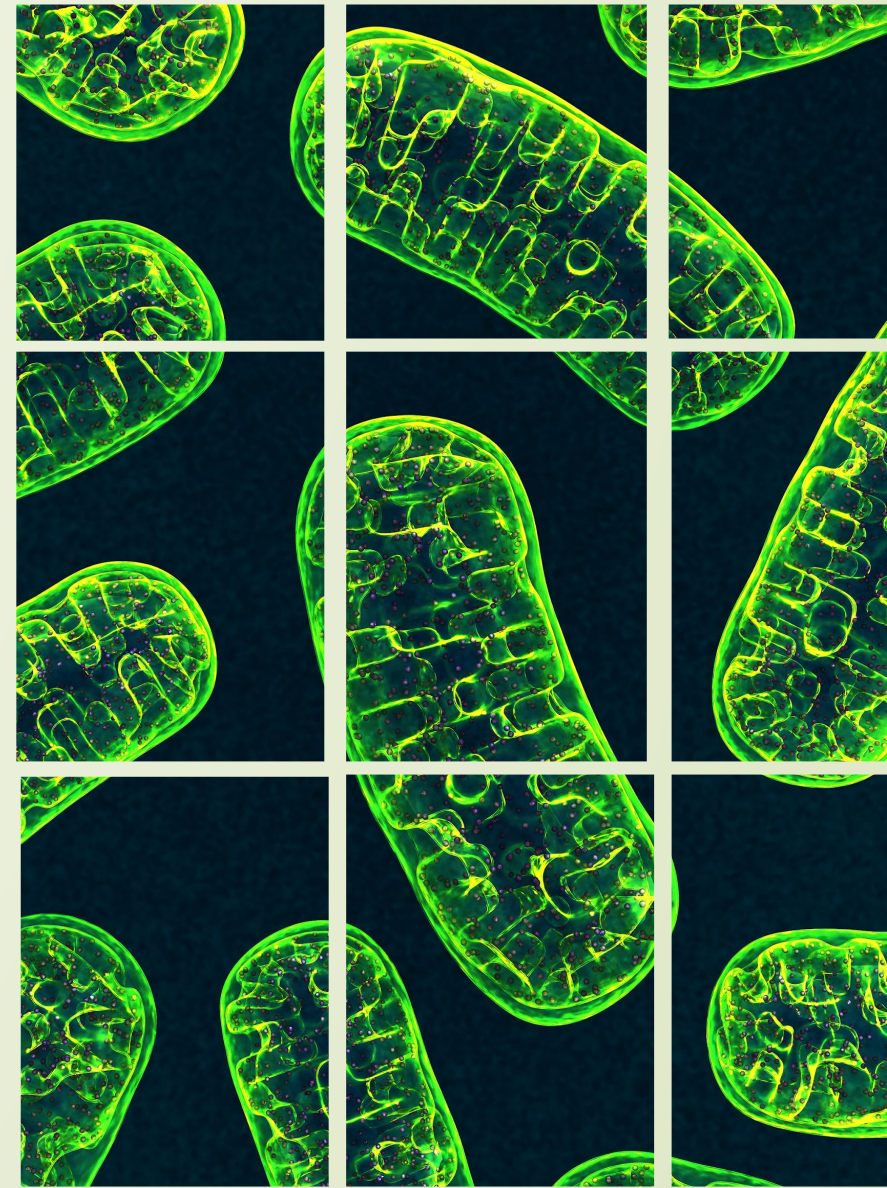
Содержание

- Введение
- Глава 1. Структура митохондрий
 - Происхождение органеллы.
 - Строение мембран и генетического аппарата митохондрий.
- Глава 2. Функции
 - Митохондрии как «энергетические станции» клетки.
 - Регуляция окислительно-восстановительных состояний клетки. Апоптоз.
 - Синтетическая активность митохондрий.
 - Кальциевый гомеостаз.
- Заключение
- Список литературы

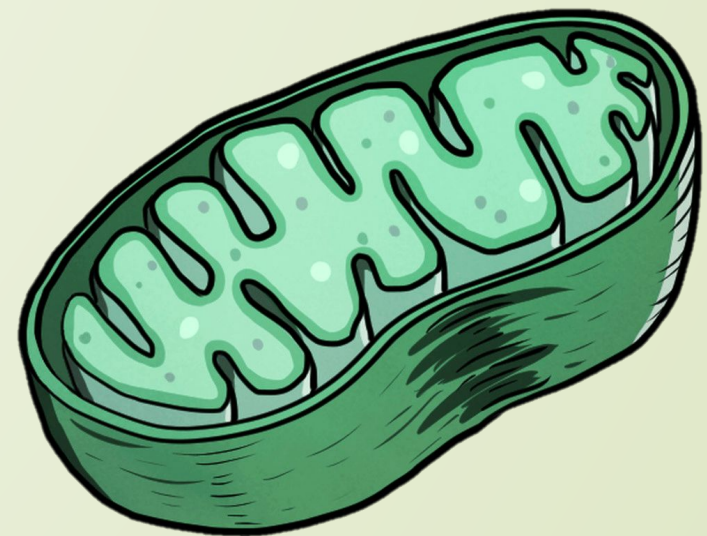
Введение

Митохондрии – это сферические или эллипсоидные органеллы диаметром обычно около 1 мкм, о существовании которых обычный человек может и не задумываться. Но их нахождение в эукариотических клетках не случайно – они выполняют ряд функций, обеспечивающих функциональную и структурную целостность клеток, соответственно, и тканей, систем органов.

И митохондрии определяются не только как “энергетические станции клетки”. Для подробного ознакомления с особенностями строения и ролью митохондрий необходимо данное исследование.

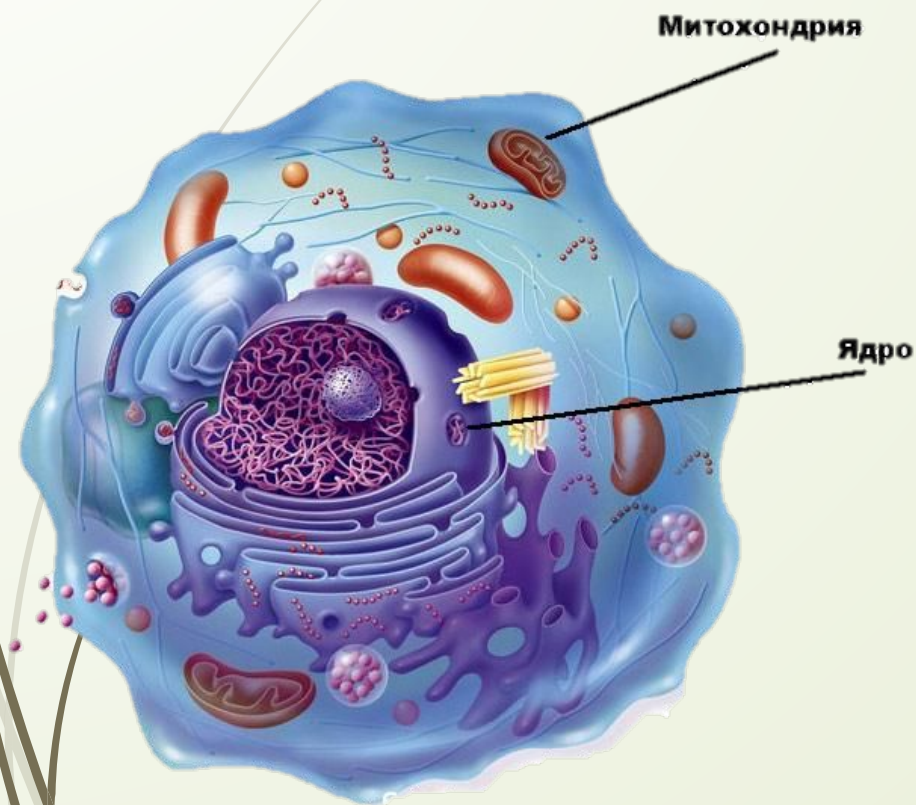


- Цель исследования: изучить строение митохондрий человека, химический состав, их роль в организме.
- Соответственно, задачи:
 - 1) Ознакомиться с теорией происхождения митохондрий
 - 2) Структурировать знания о строении митохондрий.
 - 3) Определить роль митохондрий в организме человека.



Глава 1. Структура митохондрий

1.1. Происхождение органеллы



В соответствии с теорией симбиогенеза, митохондрии появились в результате захвата примитивными клетками (прокариотами) аэробных бактерий.

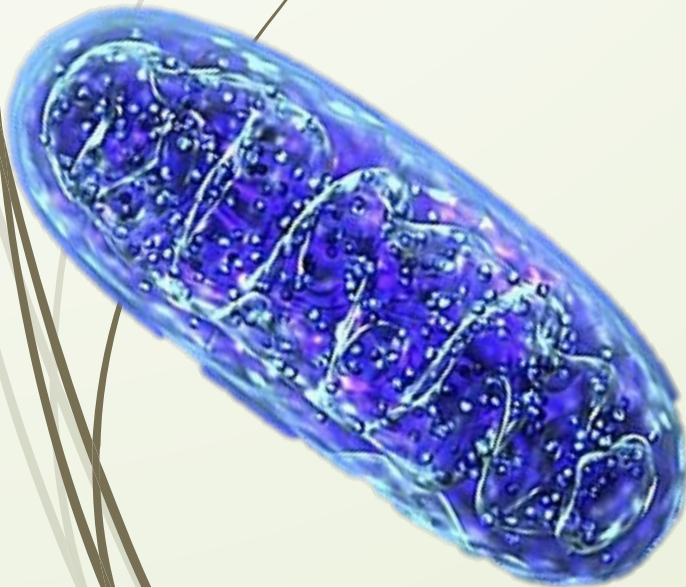
Клетки, которые не могли сами использовать кислород для генерации энергии, имели серьёзные ограничения в возможностях развития. В процессе развития захваченные аэробы передали часть своих генов сформировавшемуся ядру теперь уже эукариот. Вот почему современные митохондрии больше не являются самостоятельными организмами. Хотя их геном кодирует компоненты собственной системы синтеза белка, многие ферменты и белки, необходимые для их функционирования, кодируются ядерными хромосомами, синтезируются в цитоплазме клетки и только потом транспортируются в органеллы.

1.2. Строение мембраны и генетического аппарата митохондрий

Митохондрия – это двухмембранный органоид. Наружная мембрана органеллы – около 7 нм, не образует неровностей, складок. Состоит из липидов с вкраплениями белков (соотношение 2 : 1).

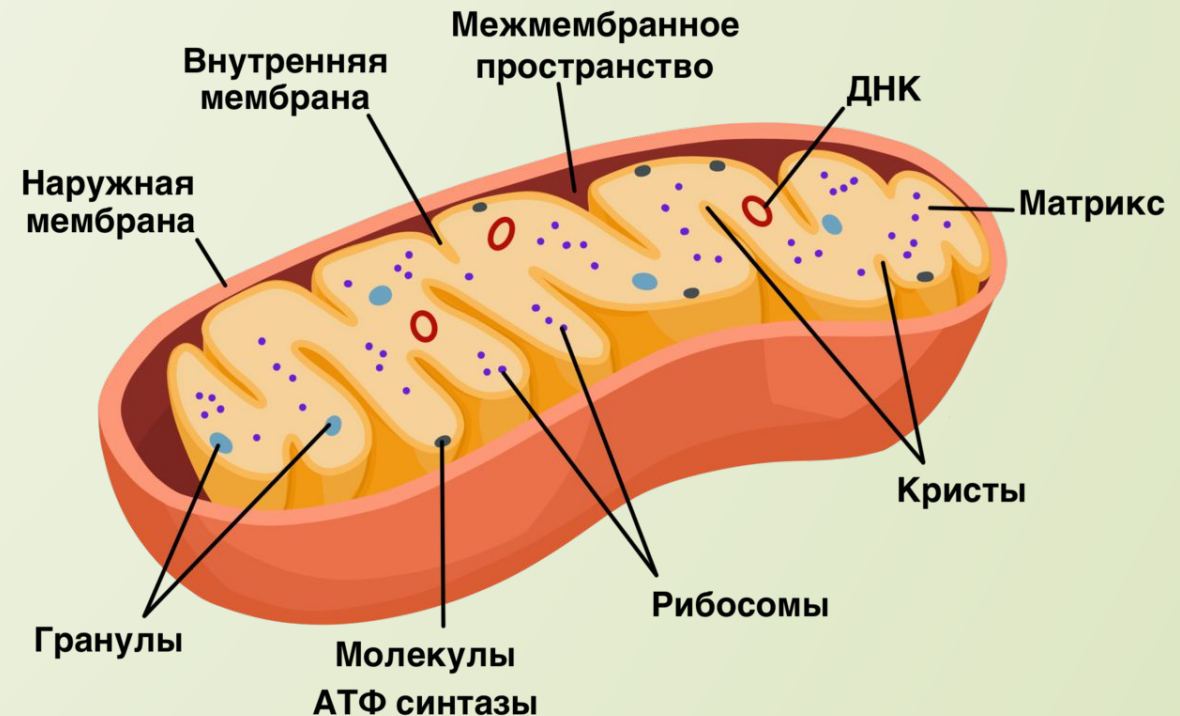
Ее функцией является отграничение митохондрии от цитоплазмы. Особое место в мембране митохондрии занимает порин — каналообразующий белок. Он образует в наружной мембране пориновые каналы диаметром 2-3 нм, с помощью которых перемещаются небольшие молекулы.

В наружной мембране есть некоторые ферменты: ацил-CoA-синтетазы и фосфолипазы A₂ (участвует в липидном обмене), монооксигеназы, гексокиназы I II типов (участие в гликолизе). Кроме того мембрана может взаимодействовать с эндоплазматическим ретикулумом для транспортировки липидов и ионов кальция.



Межмембранное пространство

Межмембранное пространство представляет собой пространство между наружной и внутренней мембранами митохондрии. Его размер — 10-20 нм. Так как наружная мембрана митохондрии проницаема для небольших молекул и ионов, их концентрация в межмембранном пространстве мало отличается от таковой в цитоплазме. Одним из белков, содержащихся не только во внутренней мембране, но и в межмембранном пространстве, является цитохром с.



Внутренняя мембрана

Внутренняя мембрана состоит в основном из белковых комплексов (соотношение белок/липид — 3:1) и образует много складок — кристы, которые увеличивают площадь рабочей поверхности. Также во внутренней мембране содержится множество белков: транспортные белки, ферменты дыхательной цепи, а еще АТФ-синтазными комплексами.

Внутренняя мембрана митохондрии в отличие от внешней не имеет специальных отверстий для транспорта мелких молекул и ионов; на ней, на стороне, обращённой к матриксу, располагаются особые молекулы АТФ-синтазы, состоящие из головки, ножки и основания. При прохождении через них протонов происходит синтез АТФ. В основании частиц, заполняя собой всю толщу мембраны, располагаются компоненты дыхательной цепи. Наружная и внутренняя мембраны в некоторых местах соприкасаются, там находится специальный белок-рецептор, способствующий транспорту митохондриальных белков, закодированных в ядре, в матрикс митохондрии.

Матрикс и ДНК митохондрии

Матрикс — ограниченное внутренней мембраной пространство. В матриксе митохондрии находятся ферментные системы окисления пирувата, жирных кислот, а также ферменты цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса). Кроме того, здесь же находится ДНК митохондрии, схожая с бактериальной, и свой белоксинтезирующий аппарат органеллы.

Митохондриальная ДНК представляет собой **замкнутую** кольцевую двуспиральную молекулу. На долю мДНК приходится около 5% от общего количества ДНК клетки. В первичной структуре двойной нити содержится около 17 тысяч пар нуклеотидов.

Главной особенностью мДНК является отсутствие связанных с ней белков (гистонов и других протеинов), одной из функций которых служит защита от действия различных факторов; отсюда растет опасность повреждения за счет активных форм кислорода, концентрация которых в митохондриях выше, чем в других органоидах.

Глава 2. Функции

2.1. Митохондрии как «энергетические станции» клетки

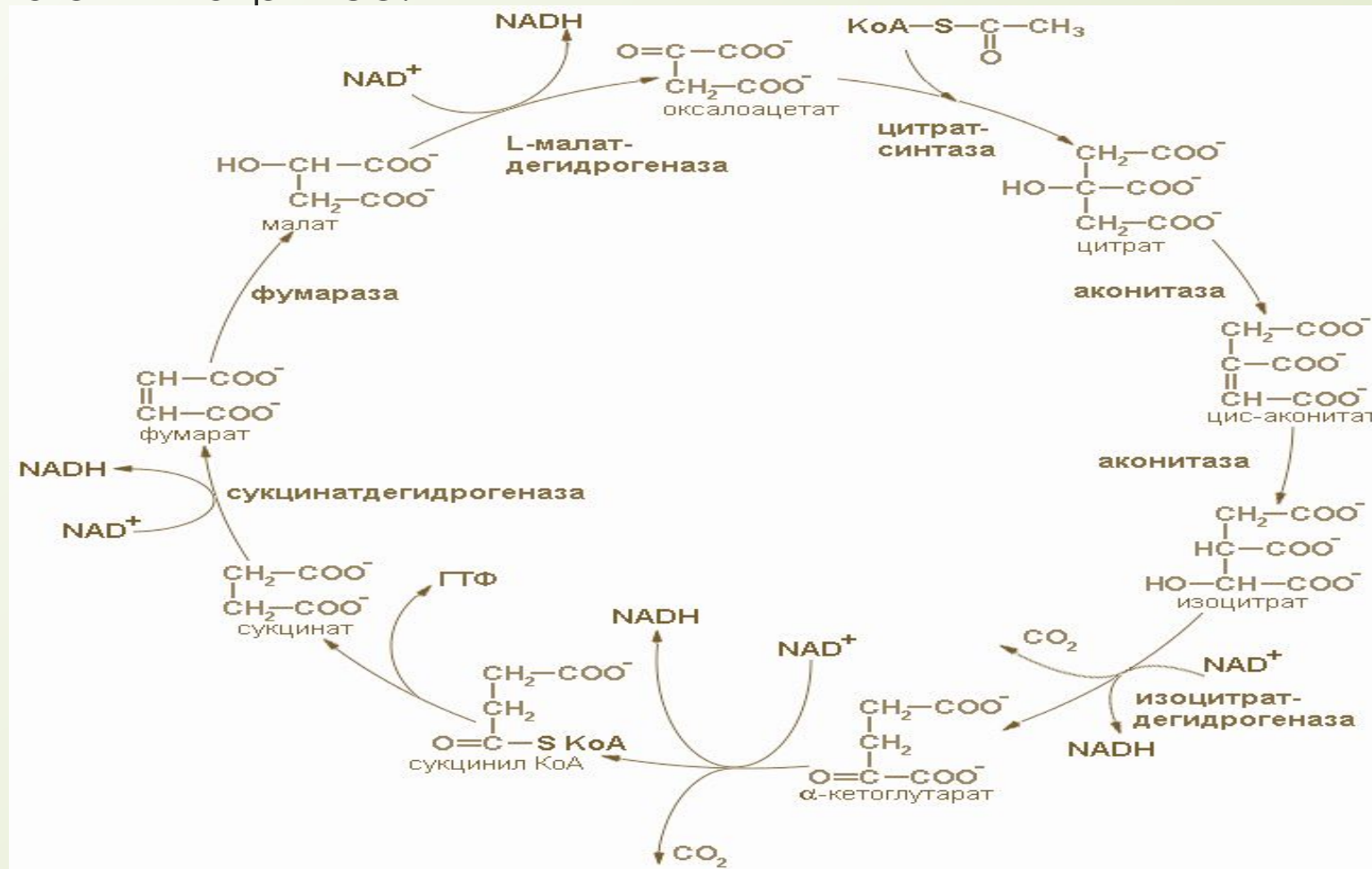
В митохондриях локализованы следующие метаболические процессы:

- превращение пирувата в ацетил-КоА, катализируемое пируватдегидрогеназным комплексом;
- цитратный цикл;
- дыхательная цепь, сопряженная с синтезом АТФ («окислительное фосфорилирование»);
- расщепление жирных кислот путем β -окисления и частично цикл мочевины.

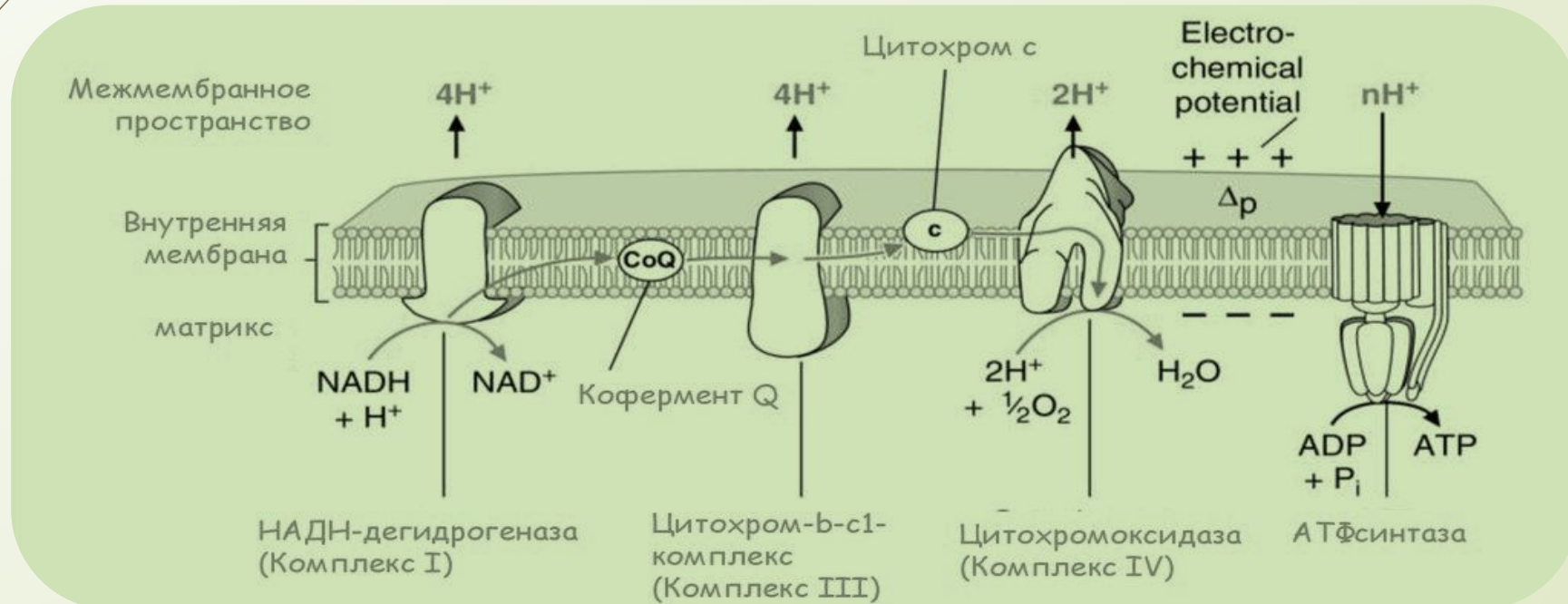
Главной функцией является захват богатых энергией субстратов (жирные кислоты, пируват) и их окислительное расщепление с образованием CO_2 и H_2O , сопряженное с синтезом АТФ.

В соответствии с хемиосмотической концепцией П. Митчелла, векторный перенос электронов и протонов через мембрану сопровождается генерацией электрохимической разности протонного электрохимического потенциала из-за ионов H^+ , переносимых в дыхательной цепи. Электрохимический потенциал используется для процесса окислительного фосфорилирования.

Реакции цикла Кребса приводят к полному окислению углеродсодержащих соединений (CO_2) и образованию восстановительных эквивалентов, главным образом в виде восстановленных коферментов НАДН^+ . Большинство этих процессов протекают в матриксе.



Ферменты дыхательной цепи, которые реокисляют восстановленные коферменты, локализованы во внутренней мембране митохондрий. В качестве доноров электронов для восстановления кислорода и образования воды используются НАДН^+ (для ц.т.э. 1 типа) и ФАДН_2 (для ц.т.э. 2 типа). Эта высоко экзергоническая реакция является многоступенчатой и сопряжена с переносом протонов H^+ через внутреннюю мембрану из матрикса в межмембранное пространство. В результате на внутренней мембране создается электрохимический градиент, используемый для синтеза АТФ из АДФ и неорганического фосфата.



Участие в регуляции гликолиза.

Между двумя путями генерации АТФ (анаэробным гликолитическим и аэробным окислительным путями) есть взаимосвязь, даже на митохондриальном уровне.

Один из ключевых гликолитических ферментов, гексокиназа, может быть связан с наружной мембраной митохондрий. У млекопитающих обнаружены четыре изоформы гексокиназы: типы I, II, III и IV. N-концевая последовательность гексокиназ I и II типов обладает высоким сродством пориновому каналу наружной мембраны митохондрий, в то время как гексокиназы III и IV типов не имеют сродства к нему. Гексокиназа I типа, образующая плотный контакт с пориновым каналом, использует АТФ только митохондриального происхождения; это характерная особенность этой изоформы. Таким образом, митохондрии контролируют активность ключевого гликолитического фермента.



2.2. Регуляция окислительно-восстановительных состояний клетки. Апоптоз.

Митохондрии генерируют такие мощные регуляторы окислительно-восстановительного потенциала, как супероксидный анион, перекись водорода, оксид азота. Они активно участвуют в регуляции окислительно-восстановительного потенциала клеток, контролируют протеолиз, изменения в митохондриальной ДНК, клеточный метаболизм и дифференцировку клеток.

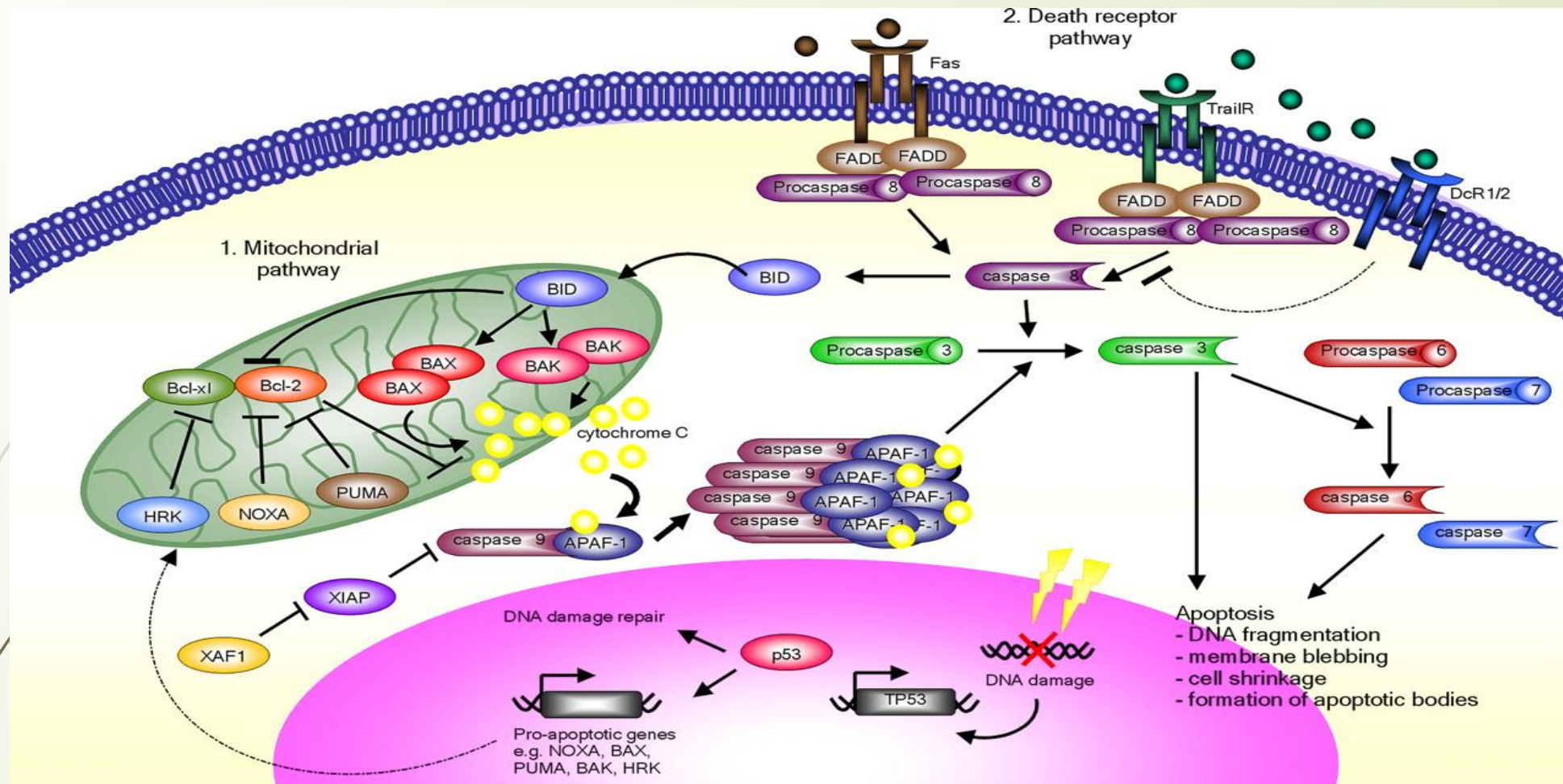
Далее нужно определить, каким именно способом митохондрия может участвовать в защите или, наоборот, в нарушении структуры генетического материала клетки. Окислительный стресс разрушает в первую очередь ДНК клетки, также такое происходит при старении или развитии рака.

И взаимосвязь митохондрий и развития окислительного стресса подтверждена некоторыми исследованиями, так как вещества, взаимодействующие с митохондриями, действуют также, как и эффективные антипролиферативные агенты. Например, родамин 123, который используется для определения мембранного потенциала митохондрий, откладывается в митохондриях опухолевых клеток. Позже это доказало противоопухолевое действие родамина.

Нужно упомянуть и про **участие митохондрий в старении**. В митохондриях локализуется порядка 9 сайтов, источников активных форм кислорода (АФК). Именно АФК играет роль в ускорении старения клеток, так как усиливает окислительный стресс. Если активных форм кислорода в клетках много, это приведет к укорочению жизни, и наоборот.



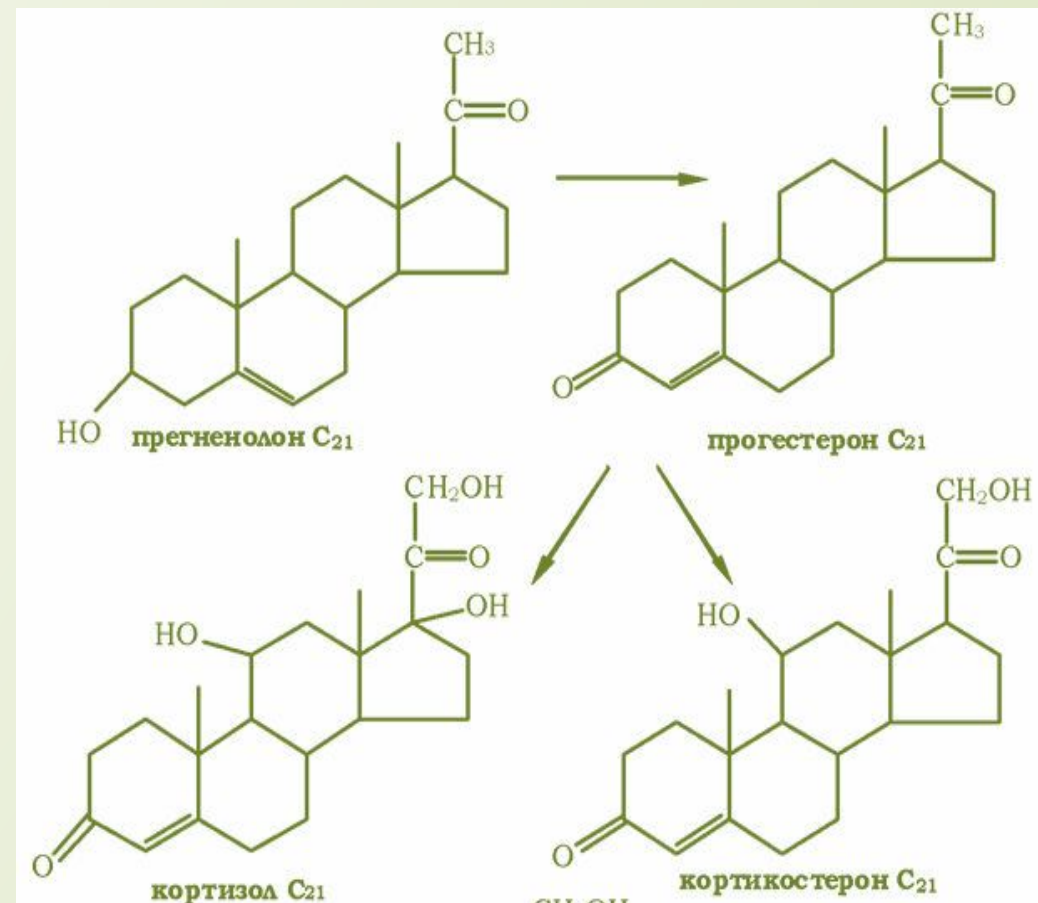
На этом спектр функций митохондрий не ограничивается, данные органеллы непосредственно **участвуют в программной гибели клетки (ПГК)**. Предполагается, что на уровне митохондрий воспринимаются сигнальные молекулы, информирующие о предстоящей гибели клетки, следствием чего является дальнейшая реализация ПГК. На сегодняшний день известны митохондриальные апоптотические поры (MAP) и поры повышенной проницаемости (PTP). Образование пор в митохондриях приводит к выходу из митохондрий цитохрома C, способствующего образованию апоптосомы и активирующего каспазы. Именно каспазы обеспечивают апоптоз клетки – запрограммированную гибель.



Кроме того, как ранее упоминалось, АФК способствуют укорочению жизни клетки, соответственно, если в цепи транспорта электронов кислород не полностью восстанавливается, образуются радикалы, активирующие механизмы апоптоза, аутофагии и некроза. Но следует помнить, что митохондрии не только обеспечивают запуск механизмов ПКГ, но и их ингибируют.

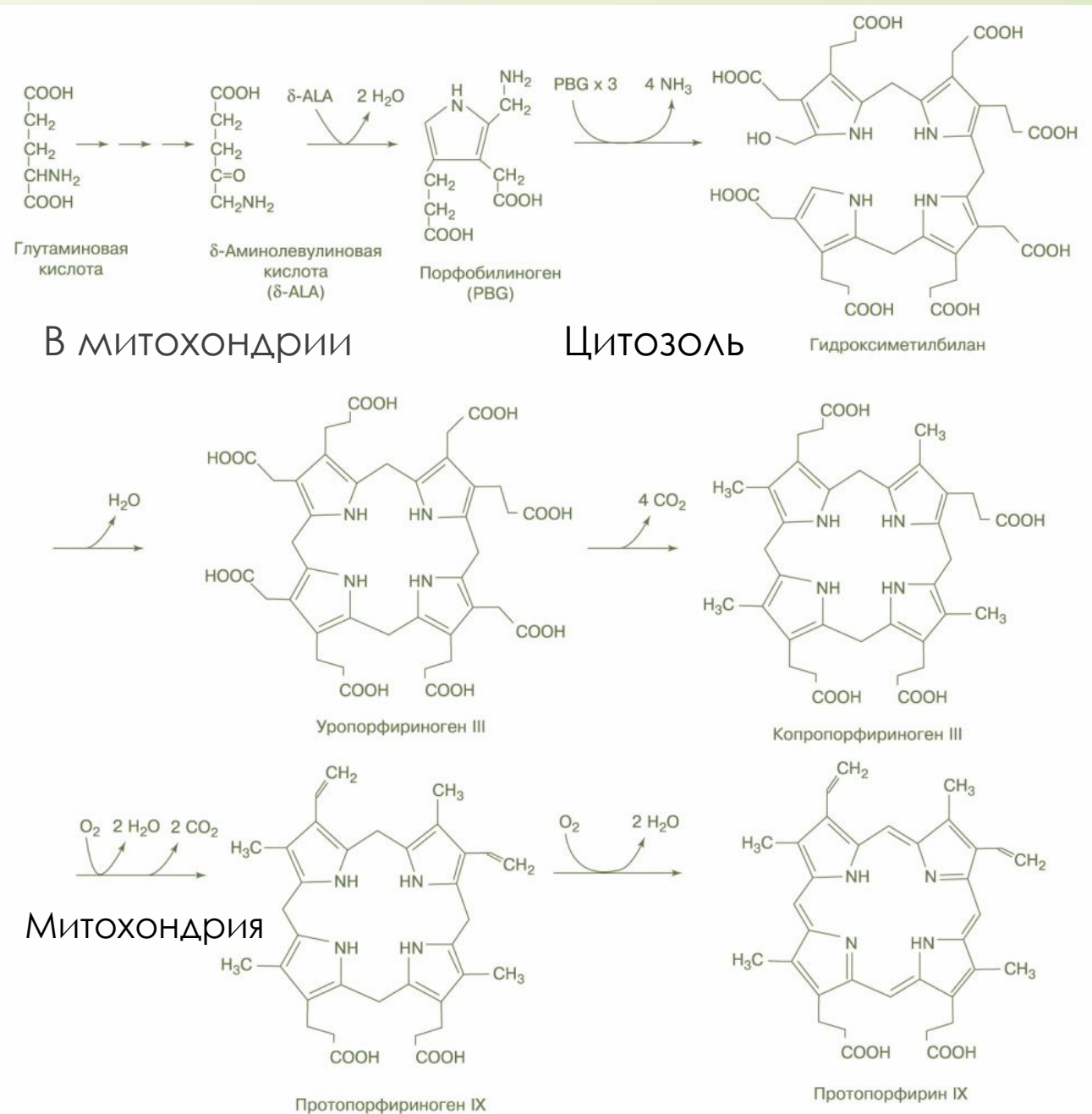
2.3. Синтетическая активность митохондрий

Необходимо упомянуть о синтетической активности митохондрий. В этих органеллах может происходить **синтез стероидов**. Сначала холестерин транспортируется в митохондрии, где он подвергается цитохром P450_{ssc}-зависимому превращению в прегненолон. Покидая митохондрию, он подвергается последующим превращениям в цитоплазме клетки. Они включают превращение прегненолона в прогестерон, а затем в 17-альфа-гидропрогестерон и, наконец, 11-дезокортизол. Продукт реакции транспортируется внутрь митохондрии и образует кортизол.



Аналогичная компартиментализация есть и при **биосинтезе гема**, который начинается в митохондриальном матриксе в цикле Кребса. Дельта-аминолевулинат перемещается в цитозоль, где преобразуется до копропорфириногена IX, который поступает в митохондрии.

На заключительном этапе фермент феррохелатаза катализирует включение атома железа в протопорфирин IX, и это приводит к образованию протогемы IX.



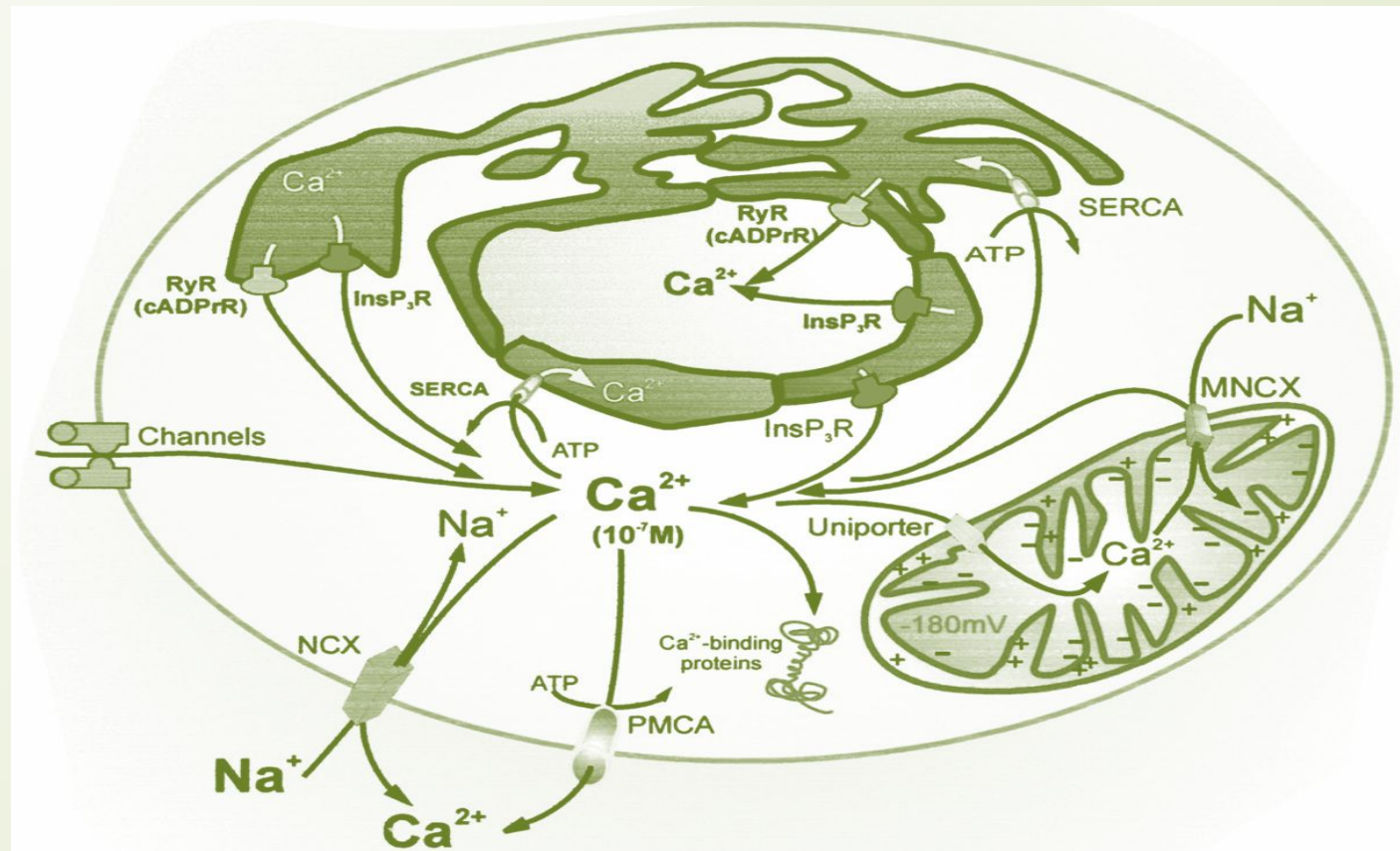
Синтез железо-сернистых кластеров. Железо-серный метаболизм жизненно необходим для функционирования клеток и является одним из ключевых процессов, протекающих в митохондриях.

Фратаксин-это белок, кодируемый в ядре, но локализованный в митохондриях. Он играет заметную роль в хранении ионов железа в клетках человека. Он является источником железа для поврежденных железо-сернистых белков. Роль железо-сернистых кластеров: они выполняют решающую роль в дыхании митохондрий, где они участвуют в сборке, стабилизации и функционировании дыхательных комплексов I, II и III. Кроме того, железо-серные кластеры выполняют важные функции в цикле Кребса, процессинге ДНК и апоптозе.



2.4. Кальциевый гомеостаз

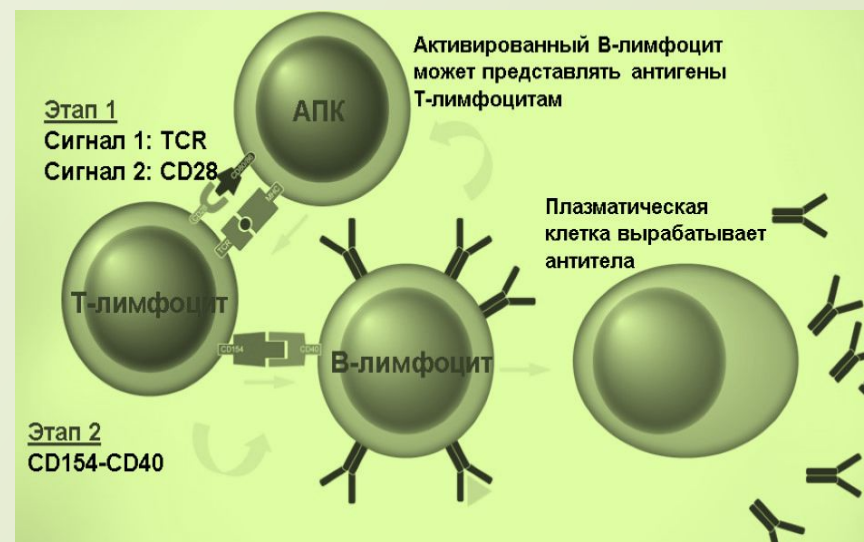
Центральным механизмом в реализации иммунного ответа является кальциевая сигнализация. Митохондрии играют важную роль в гомеостазе Ca^{2+} в лимфоцитах, как и в мышечных. Они имеют огромный потенциал для его быстрого накопления.



В последние годы все большее исследователей изучает митохондрии как кальциевые депо клетки в плане реализации специфических функций иммунокомпетентных клеток, так как белки этой сложной системы регуляции кальциевого гомеостаза могут рассматриваться в качестве молекул-мишеней для направленной регуляции активности лимфоцитов в норме и при патологических процессах (воспаление, иммунодефициты).

Иммунологический синапс представляет собой важный кальций-зависимый процесс, который осуществляется во время активации лимфоцитов. Особая роль при этом принадлежит митохондриям, так как способность митохондрий поглощать Ca^{2+} оказывает влияние на формирование кальциевых сигналов и их распространение. Во время активации лимфоцитов митохондрии локализуются вблизи иммунологического синапса, образуют сложный структурный комплекс, «ассоциированную мембрану».

Поглощая ионы из внутриклеточной среды, данные органеллы, накапливают их в матриксе митохондрий и высвобождают в цитозоль. Так митохондрии регулируют уровень Ca^{2+} , действуя в качестве буферов, активируют или ограничивают действие кальциевых сигналов в клетке, а именно, контролируют уровень Ca^{2+} в цитозоле, изменяя частоту кальциевых сигналов и снижая амплитуду распространяющихся волн.





Заключение

Таким образом, исследовав строение, функции митохондрий, необходимые для нормальной жизнедеятельности организма, выяснилось, какая важная роль этих органелл в работе тканей, органов организма человека. Основными функциями митохондрий являются: обеспечение энергозависимых процессов в клетках за счет интенсивного синтеза АТФ на внутренней мембране митохондрий. В тоже время митохондрии обладают белоксинтезирующей способностью, обеспечивая синтез ряда ферментов системы цитохромов, а также играют важную роль в процессе дифференцировки клеток за счет наличия в митохондриях ДНК, рибосом и разных видов РНК. Дыхательная цепь – это главная система превращения энергии в митохондриях. Здесь происходит последовательное окисление и восстановление элементов дыхательной цепи.

Список литературы

1. Бра М. Митохондрии в программированной гибели клетки: различные механизмы гибели. М. Бра, Б. Квинан, С.А. Сузин // Биохимия. — 2005. - Т. 70, № 2. - С. 284-293.
2. Gulbins E. Role mitochondria in apoptosis / E. Gulbins, S. Drechers, J. Bock // Exp. Physiol. -2003. - Vol. 88. - P. 85-90.
3. Д. Б. Зоров*, Н. К. Исаев, Е. Ю. Плотников, Л. Д. Зорова, Е. В. Стельмашук, А. К. Васильева, А. А. Архангельская и Т. Г. Хряпенкова. Журнал «Биохимия» том 72 2007г. ОБЗОР: «Митохондрия как Бифроны Януса».
4. Н.П. Судаков, С.Б. Никифоров, Ю.М. Константинов, С.А. Лепехова. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2007, №1 (53). Роль митохондрий в реализации механизмов программированной гибели клетки.
5. Владимиров Ю.А. Дизрегуляция проницаемости мембран митохондрий, некроз и апоптоз / Ю.А. Владимиров // Дизрегуляционная патология - М.: Медицина, 2002. - С. 127-156.