

Mitochondrium, Peroxysom

Prof. Dr. Pál Röhlich

ÁOK 2018/2019 I. Semester:
12-13, Sept. 2018

Energiestoffwechsel

Das Leben braucht Energie, ohne Energie stirbt die Zelle in wenigen Sekunden.

Wichtigste energiebrauchende Leistungen:

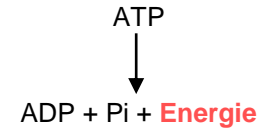
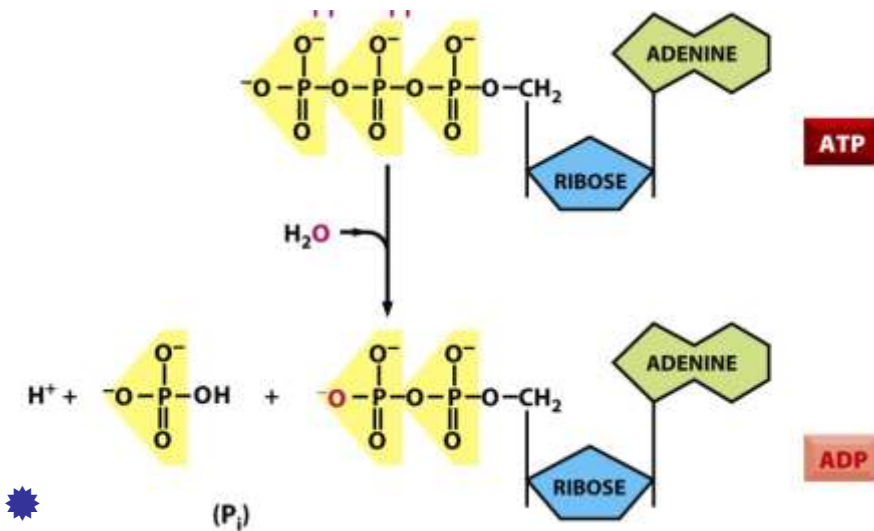
- **Biosynthese**
- **aktiver Membrantransport** (Pumpentätigkeit durch die Membran)
- **Mechanische Leistung** (Muskelkontraktion, Zilienschlag, intrazellulärer Transport, usw.)

Quelle der Energie (in Tieren): **Nährstoffe**. Speichern Energie in ihren kovalenten Bindungen, mit ihrem Abbau (katabolische Reaktionen) wird Energie frei (siehe Chemie, Biochemie).

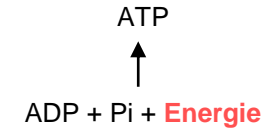
Energie in den Nährstoffen. Sonnenenergie als wichtigste Energiequelle: photosynthetische Pflanzen verwenden die Lichtenergie organische Moleküle aus CO_2 und Wasser aufzubauen (Nährstoffe). Tierische (und teilweise auch die pflanzliche Zelle) bauen die Nährstoffe ab Energie freizusetzen, die Endprodukte sind **CO_2** und **Wasser**.

Abbau der Nährstoffe ist ein komplizierter, mehrstufiger Prozess. Kopplung der exergonischen und endergonischen Prozessen. Die direkte Kopplung der vielen energiebrauchenden Prozessen mit der katabolischen Reaktionen wäre in Raum und Zeit sehr umständig, stattdessen verwendet die Zelle ein energietragendes, mobiles Molekül, welches mit Energie aufgeladen werden kann und an der gebrauchten Stelle die Energie abgeben kann. Ein am meisten verwendetes Molekül ist **Adenosintriphosphat (ATP)**. Mit der Abspaltung der letzten Phosphatgruppe in ATP kann die Energie jede Zeit und an der Stelle des Bedarfes freigesetzt werden. ATPase Aktivität des energiebrauchendes Moleküls. ATP als „Batterie“ (oder „Zahlungsmittel“).

ATP



Energieausnahme
(ATP-Spaltung)



Aufladung
(ATP-Synthese)

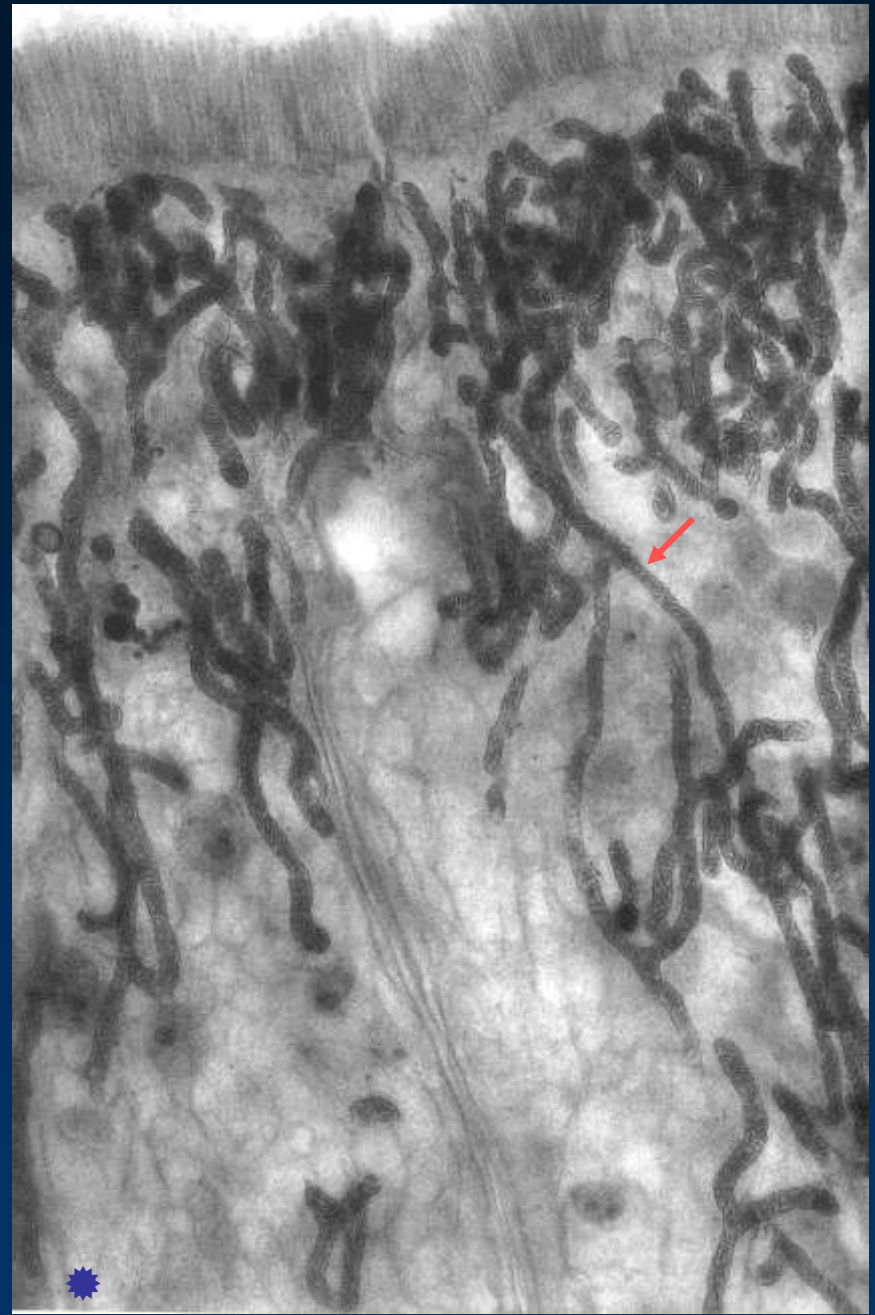
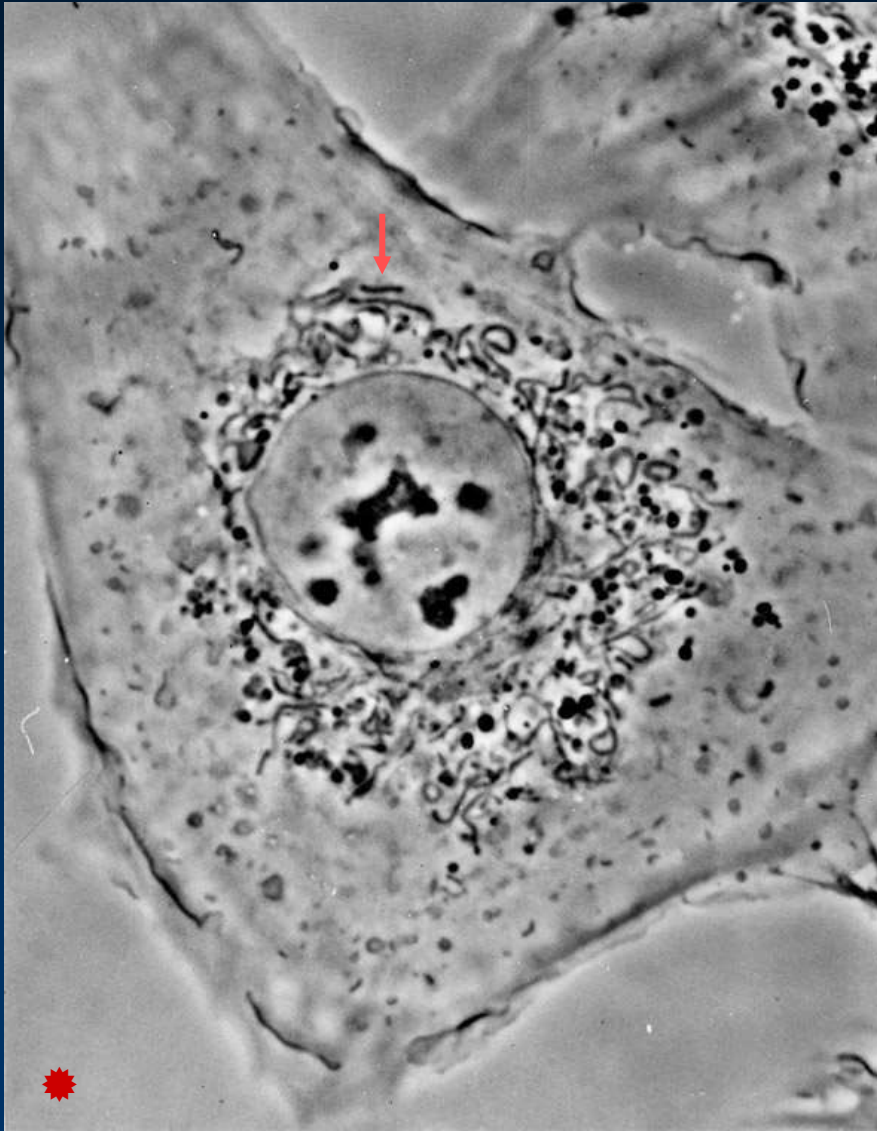
Zwei grundlegende Möglichkeiten der ATP-Synthese:

- 1. Substratkettenphosphorylierung:** Energie vom Nährstoff wird unmittelbar für ATP Synthese verwendet (z.B. in Glykolyse 2ATP/Glukose). Unökonomisch.
- 2. Mit Zwischenschaltung einer Elektronentransportkette.** Energiereiche Elektronen (die vom Abbau der Nährstoffe stammen) sind entlang einer Kette von Proteinkomplexen weitergegeben, der letzte Elektron-Akzeptor ist Sauerstoff. Bei jedem Schritt des Transportes verlieren sie an Energie, diese wird als Protongradient gespeichert und für ATP-Synthese verwendet. Etwa 30 ATP Moleküle/Glukose!

Wichtigstes Zellorganell der ATP-Synthese ist das

Mitochondrium

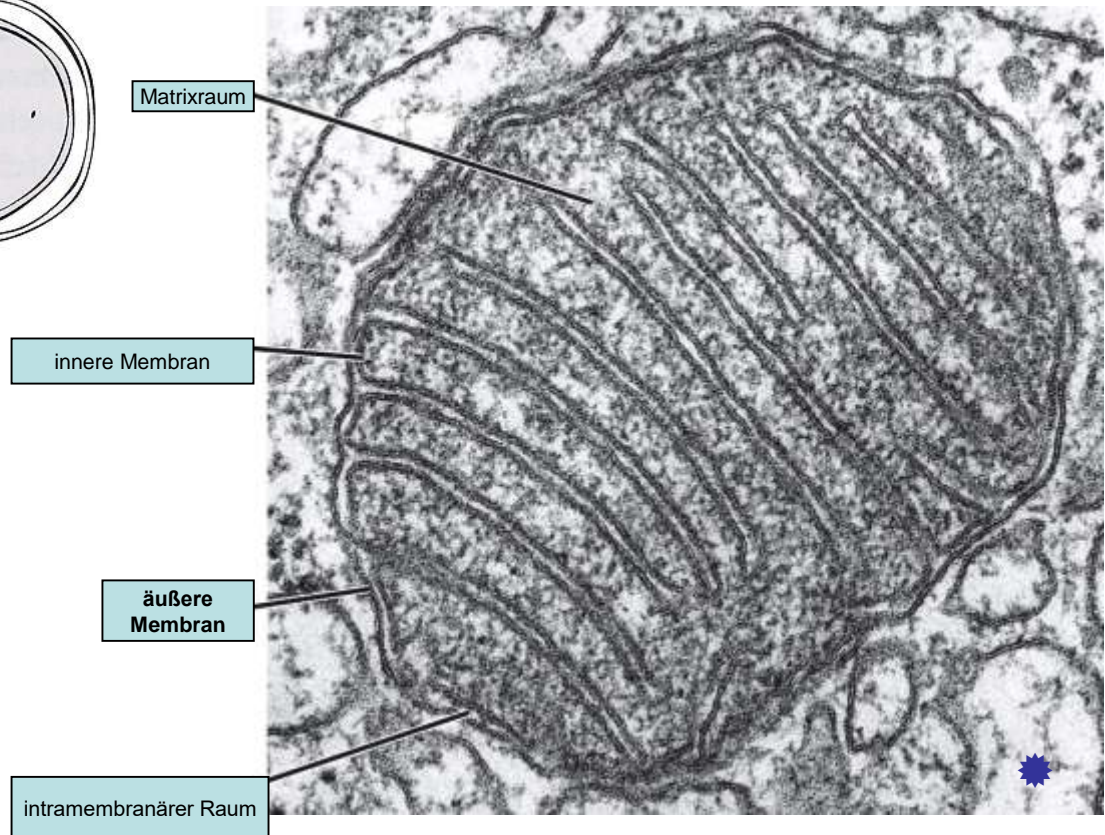
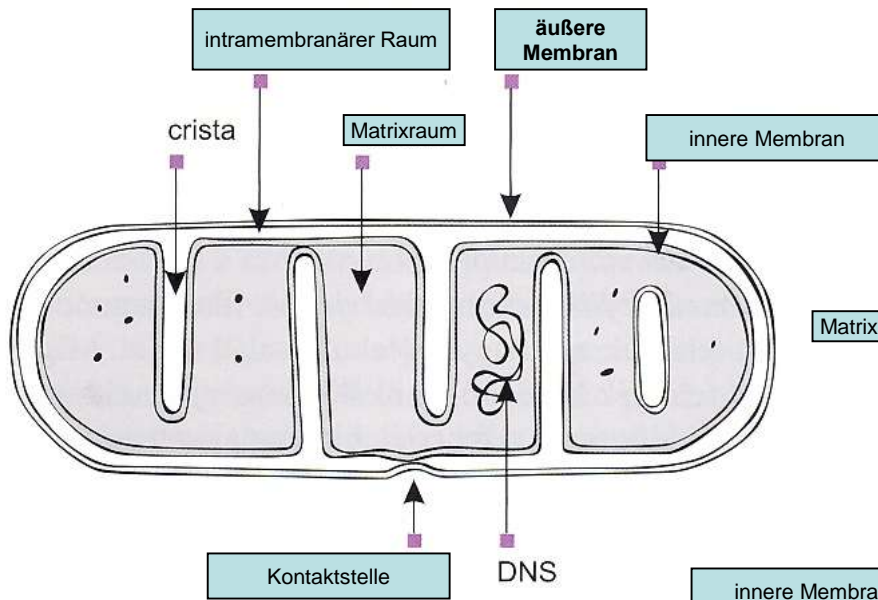
Mitochondrien im Licht- und Elektronenmikroskop



Lebende Zelle im Phasenkontrastmikroskop.

Mitochondrien in Darmepithelzelle. EM Bild.

Aufbau des Mitochondriums

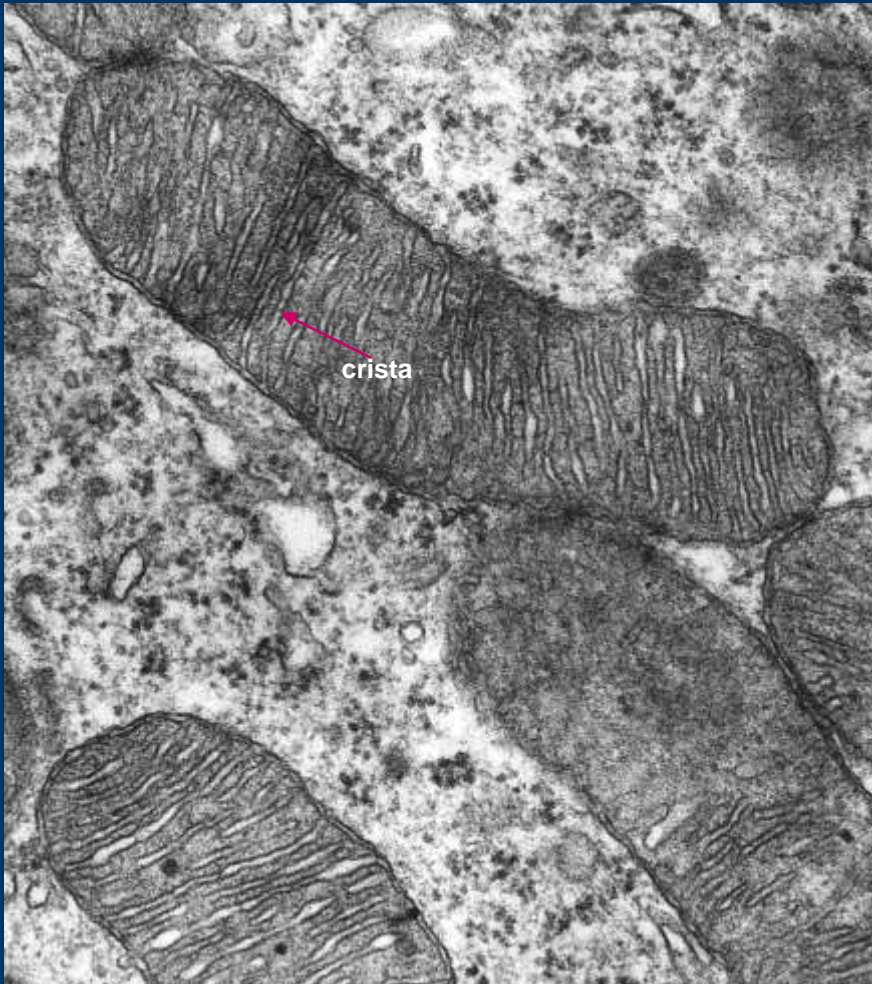


EM Bild eines Mitochondriums

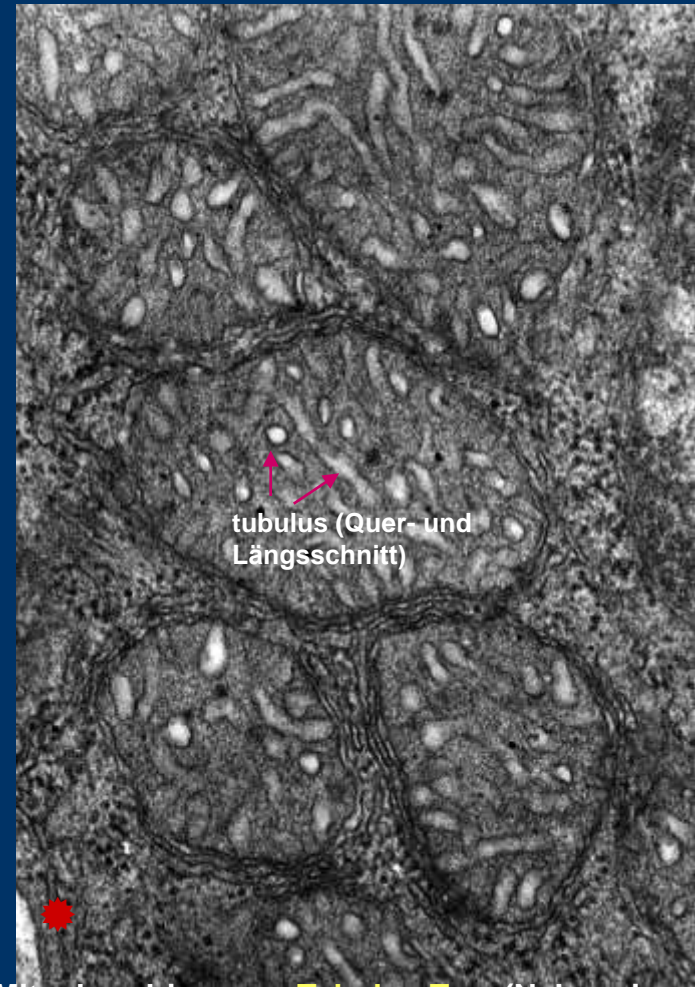
Breite: etwa 0,5 μm , Länge variiert 5-50 μm

Mitochondrien vom crista-Typ und vom tubulus-Typ

Die innere Mitochondrienmembran ist stark vergrößert durch leistenförmige Einfaltungen (*cristae mitochondriales*) oder durch röhrenförmige Einstülpungen (Tubuli, in Steroidhormon-produzierenden Zellen).



Mitochondrien vom **Crista-Typ** (Leberzelle), EM Bild.

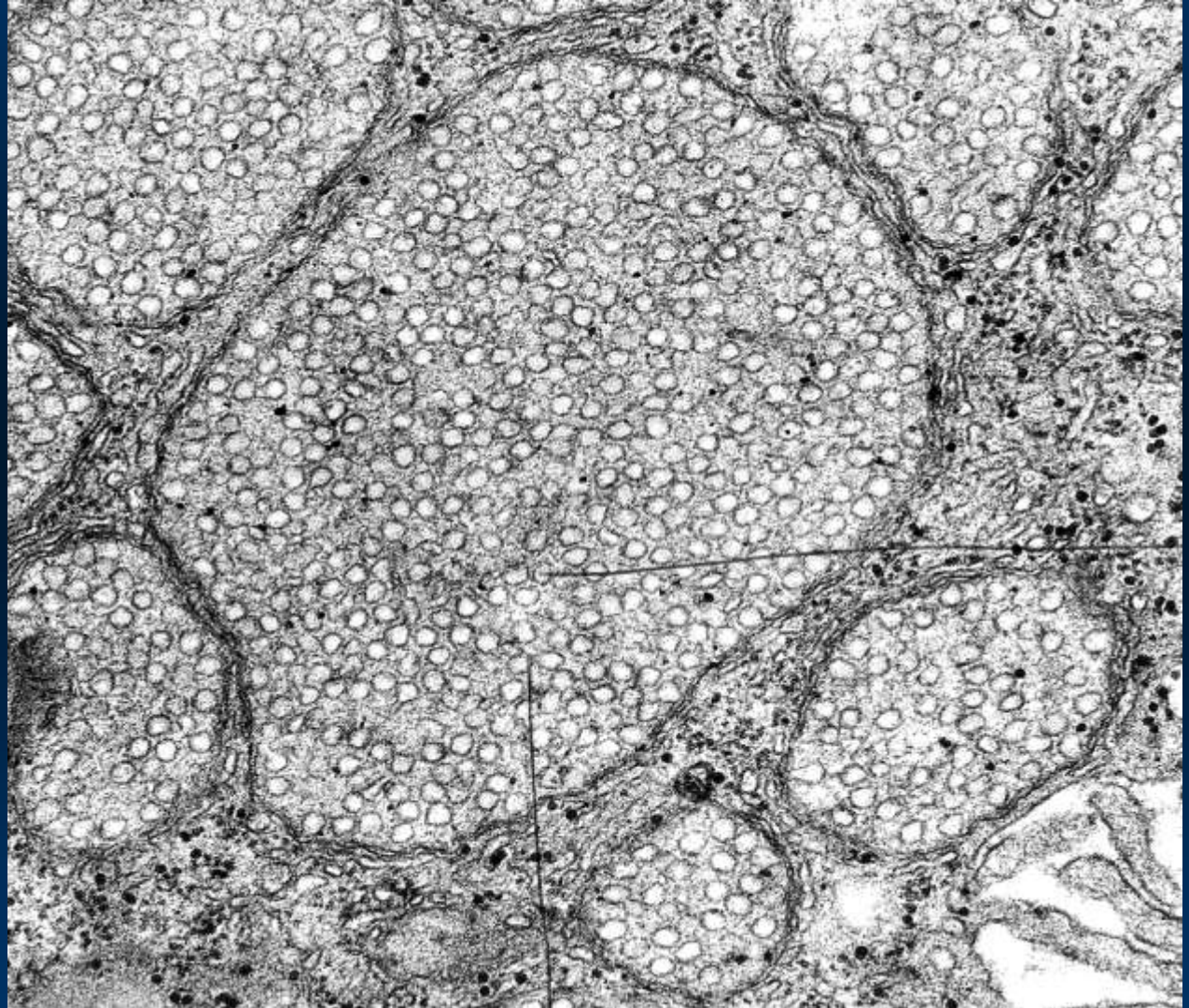


Mitochondrien vom **Tubulus-Typ**. (Nebennierenzelle). EM Bild.

Mitochondrien vom Vesikel-Typ

Die innere Membran bildet
kleine, geschlossene
Vesikeln.

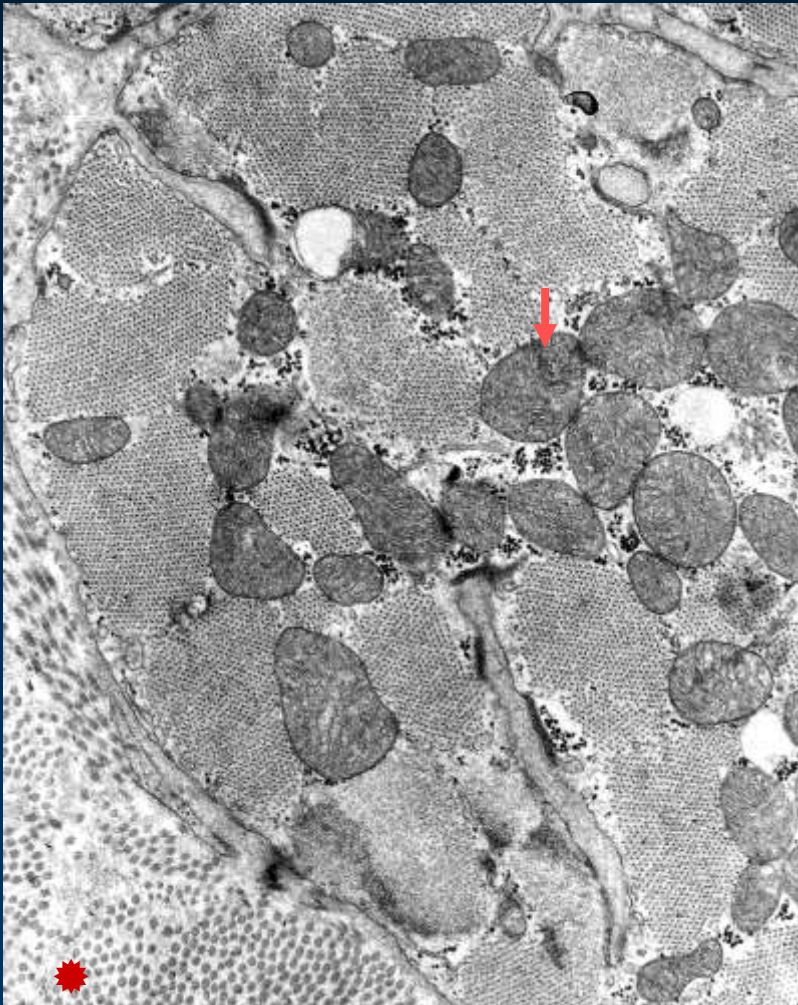
Aus einer Zelle der
Nebennierenrinde (zona
fasciculata). Solche
Mitochondrien sind
ausschließlich hier zu finden.
EM Bild.



Zahl der Mitochondrien: hängt vom ATP-Bedarf des Zelltyps ab. z.B.

In der **Herzmuskelzelle** viele, große, cristareiche Mitochondrien (regelmäßige Kontraktionen lebenslang!),
dagegen **glatte Muskelzelle** mit wenigen, kleinen Mitochondrien (zeitweilige Kontraktionen, kleiner ATP-Bedarf).

Eine Leberzelle kann über Tausend Mitochondrien enthalten.



Herzmuskelzelle in Querschnitt, EM Bild

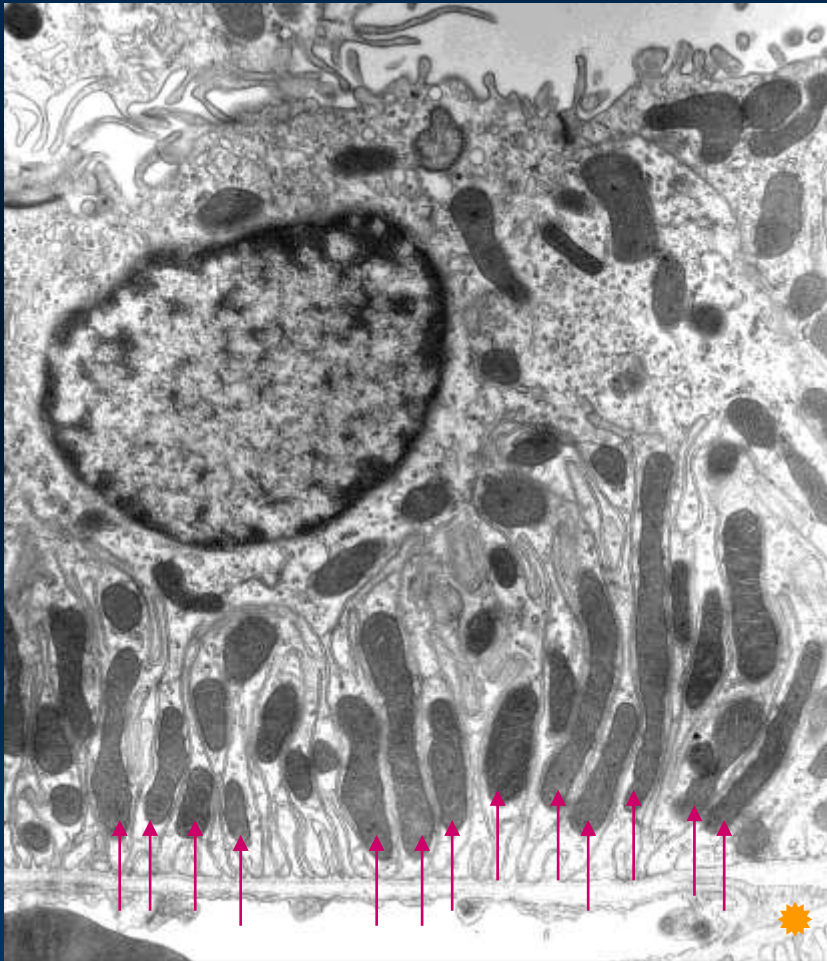


Glatte Muskelzelle in Querschnitt, EM Bild.

Verteilung der Mitochondrien in der Zelle.

Ungeordnet in den meisten Fällen, nicht selten entlang Mikrotubuli.

An preferentiellen Stellen in bestimmten Zelltypen:



Nierenepithelzellen

Große Anzahl von Mitochondrien zwischen den basalen Einstülpungen der Plasmamembran. Der intensive Transport in dieser Membran (viele Na^+K^+ -Pumpen!) benötigt viel ATP in der Nähe.

Spermium

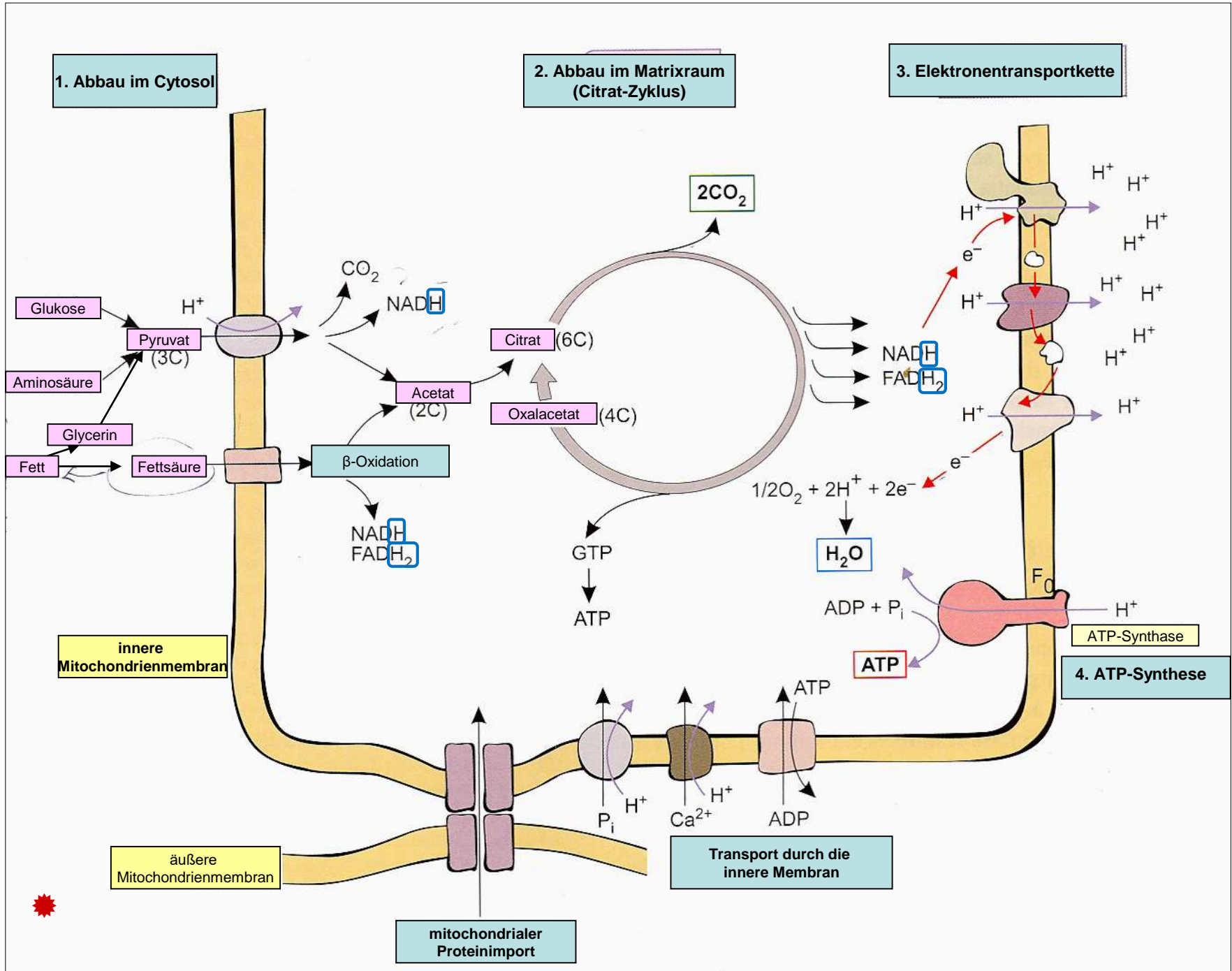
im Mittelstück („Spiralhülle“). Die Flagellenbewegung braucht viel ATP!



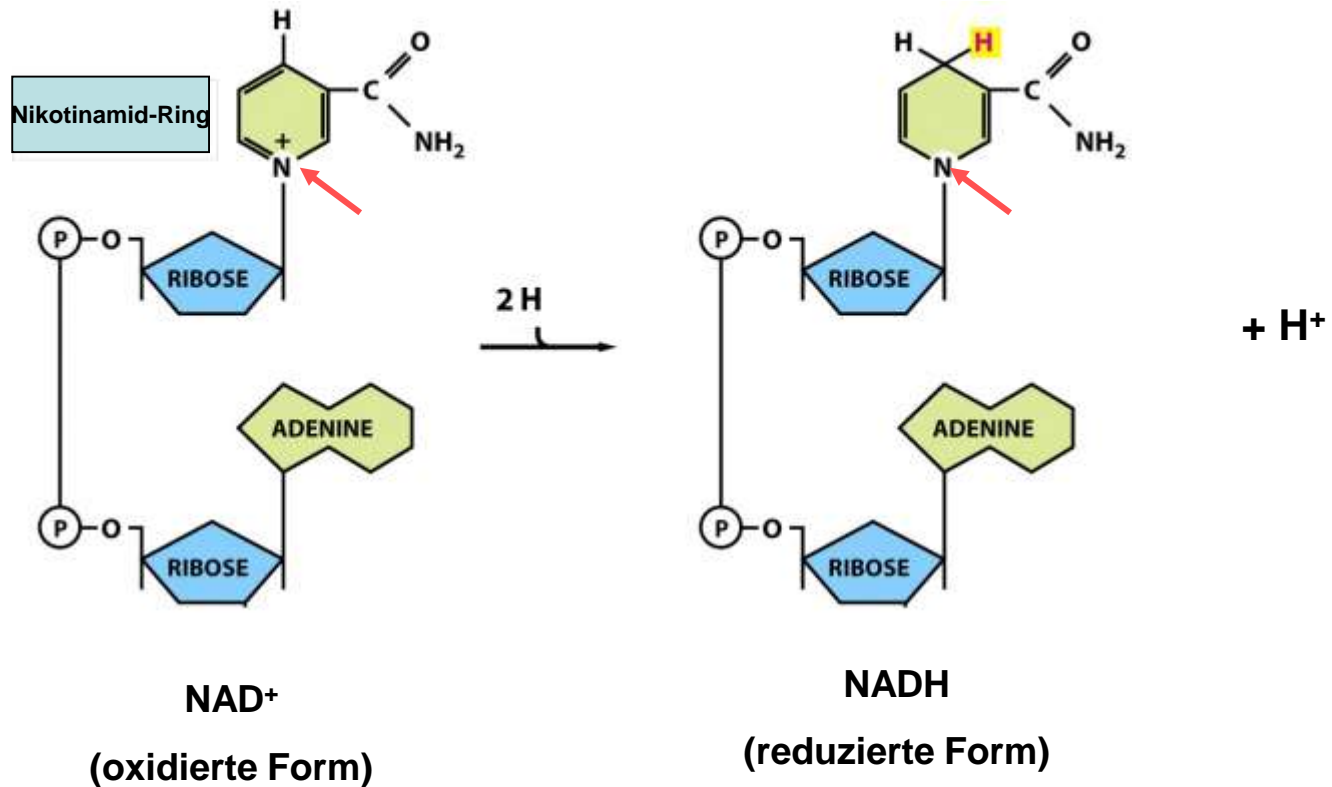
mitochondriale Hülle

Die wichtigsten Schritte der ATP Synthese im Mitochondrium

(stark vereinfacht)



NAD⁺, als H-Transporter



Nikotinamid-Adenin Dinukleotid

Der andere H-Transporter: Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD)

Elektronentransportkette (Atmungskette)

Proteinkomplexe: bestehen aus vielen Untereinheiten (insgesamt etwa 40). Jeder Komplex kann Elektronen aufnehmen und abgeben, bei jedem Schritt vermindert sich die freie Energie des Elektrons. Der Energieunterschied wird verwendet Protonen in den Intermembranraum auszupumpen (Komplexe funktionieren als Protonenpumpen). Der Durchlauf von 2 Elektronen (Elektronenpaar) durch die Elektronentransportkette kann insgesamt 10 Protonen auspumpen.

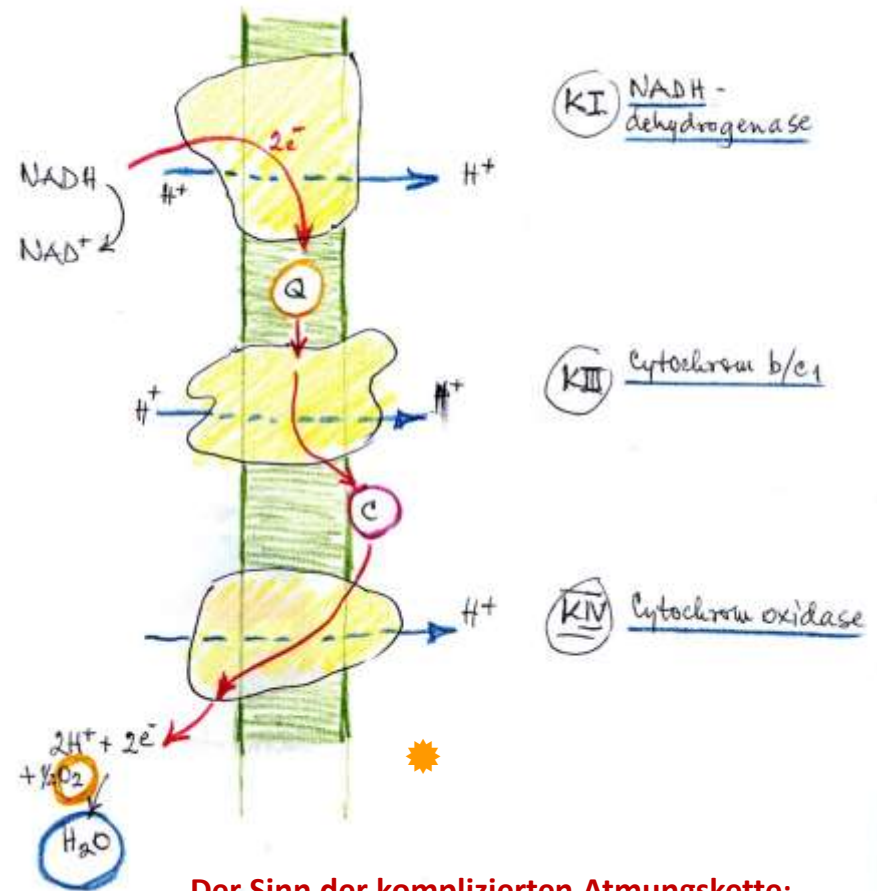
Mobile Elektronentransporter

Ubiquinon (Q): hydrophobes Molekül, pendelt im inneren der Membran zwischen KI und KIII.

Cytochrom C: kleines hydrophiles Protein, transportiert Elektronen zwischen KIII und KIV an der äußeren Oberfläche der Membran.

Am Ende der Kette: Elektronen mit niedriger Energie fallen in den letzten Elektron-Akzeptor, **Sauerstoff** ein. Sie bilden zusammen mit Protonen ein **Wassermolekül**.

Sauerstoff-Bedarf im Mitochondrium (und auch im Organismus: Atmung!). Ohne Sauerstoff kommt die Kette zum Stillstand und es wird kein ATP synthetisiert.



Der Sinn der komplizierten Atmungskette:

Energieunterschiede, die an den Ebenen der einzelnen Komplexe freigesetzt sind, werden in Form potentieller Energie, als **Protonengradient** akkumuliert (**Elektrochemischer Gradient**):

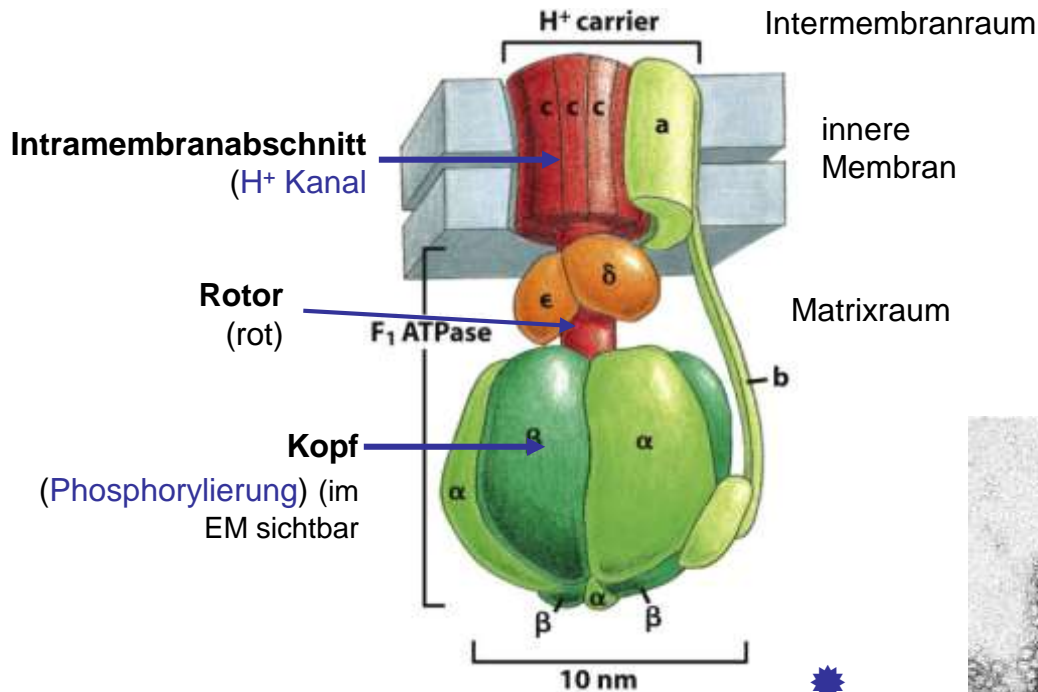
Druck der Protonen nach innen wegen Konzentrationsunterschied

Saugen der Protonen nach innen wegen Spannungsunterschied

ATP Synthese

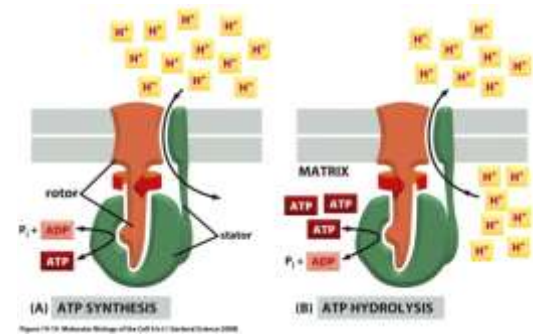
Der kontrollierte Rückfluß der Protonen vom Intermembranraum in den Matrixraum setzt Energie frei und dies kann für die ATP-Synthese benutzt werden.

Der Proteinkomplex **ATP-Synthase** ist in die innere Mitochondrienmembran eingebaut und koppelt eine Phosphatgruppe an ADP (Adenosindiphosphat) mit der Energie freigesetzt durch den Rückfluß der Protonen. Synthese: 1 ATP/3 Protonen, 100 ATP/s

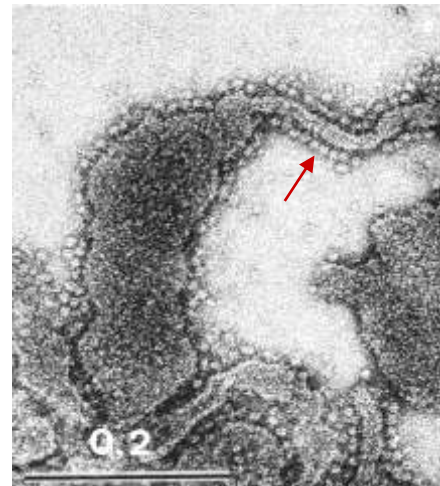


ATP-Synthase

Konservativ in der Evolution: schon bei Bakterien!



ATP Synthase kann umgekehrt, als Protonpumpe auch funktionieren (mit Energie von ATP-Spaltung).



Köpfe der ATP-Synthasen (F₁-Partikeln) sind als kleine, runde Partikeln entlang der Membran im Elektronenmikroskop sichtbar. Isolierte innere Membranen aus einem aufgebrochenen Mitochondrium, Negativkontrast.

Lokalisation der Funktionen

Innere Membran: stark impermeabel, Elektronentransportkette, ATP-Synthese, Transportproteine

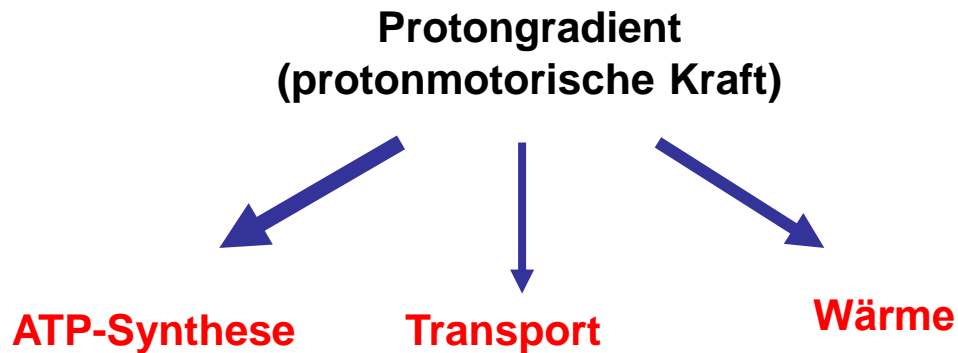
Matrix: Enzyme der **Abbausysteme**, Moleküle des **Genexpressionssystems** des Mitochondriums

Äußere Membran: in der Membran befinden sich offene, nicht-spezifische Kanäle (mitochondriale **Porine**), „poröse Membran“, Durchlassungsgrenze: 5 kD

Energie vom Protonengradient

Der Protonengradient treibt folgende Prozesse

1. **ATP-Synthese**
2. **Aktiver Transport** in das Mitochondrium: Transportermoleküle in der inneren Mitochondrienmembran, sekundär aktiver Transport (Cotransport). Zusammen mit den Protonen wird Pyruvat, Phosphat, Ca^{2+} eingeschleust.
3. **Wärmeproduktion** Nebenprodukt der Energietransformationen, unnützlich (nützlich im braunen Fettgewebe).



Energieausbeutung von Nährstoffen: 40%! (in Autos 25%).

Mitochondrium, als Wärmeproduzierendes Organell

Normale Funktion: Proton-Gradient \rightarrow Proton Rückfluß durch ATP-Synthase \rightarrow ATP Synthese

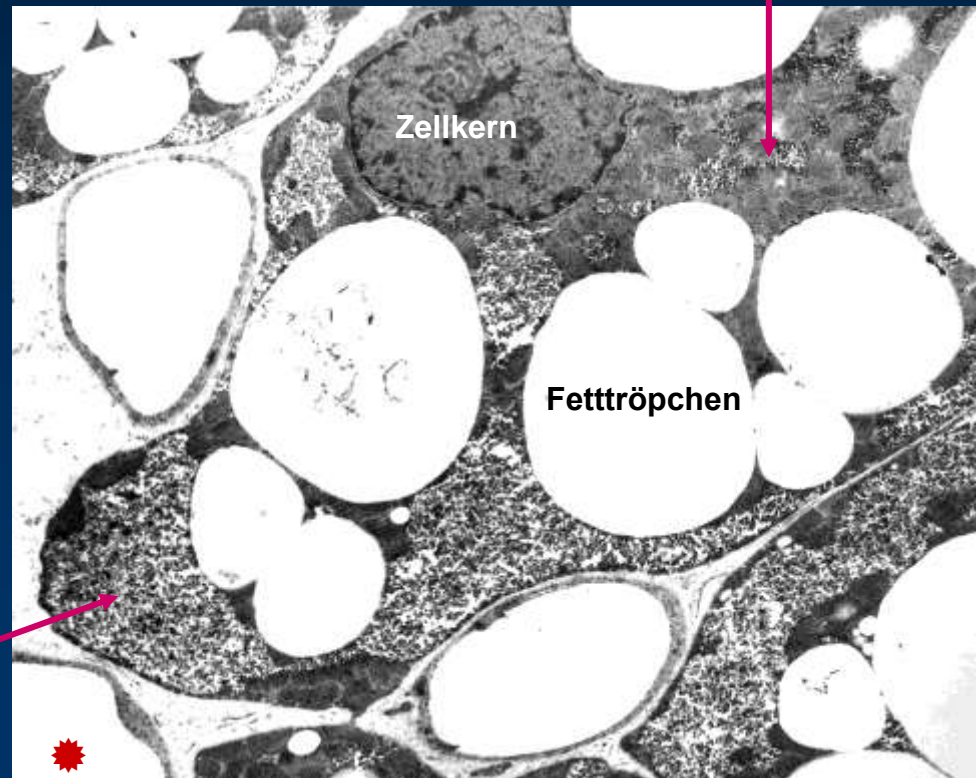
Wärmeproduzierende Funktion in braunen Fettzellen: Proton-Gradient \rightarrow Proton Rückfluß durch ein Proton-Kanal \rightarrow freigesetzte Energie in Wärmeenergie umgewandelt (Elektronentransportkette und ATP-Synthase entkoppelt).

Braune Fettzelle:

Viele Mitochondrien, Mehrzahl von ihnen wärmeproduzierend (Protonkanäle in der inneren Membran, aus **Thermogenin** Protein aufgebaut), im Cytoplasma viele Lipidtröpfchen und Glykogen-Granulen (Energiequellen). Die braune Farbe stammt von der braunen Farbe der Cytochrome in Komplexen der Atmungskette.

Rolle: Wärmeproduktion im Unterhaut-Fettgewebe bei Neugeborenen und bei Tieren mit Winterschlaf.

Mitochondrien



Zellkern

Fetttröpfchen

Glykogen-Granulen

EM Bild einer braunen Fettzelle

Eigene Genexpression (semiautonomes Organell)

Eigene Genexpression (aber nicht genügend für selbständiges Leben)!

mtDNS: 5µm lange, ringförmige DNS (in mehreren Kopien), keine Histonproteine und kein Chromatin. Gene für: 2 rRNS, 22 tRNS, 13 Proteine (Proteine in der Atmungskette und ATP-Synthase, 5% aller mitochondrialen Proteine). Die cirkuläre DNS kann im EM sichtbar gemacht werden.

rRNA, Ribosomen: kleiner, als Ribosomen im Cytoplasma

mRNA: nur ein Promoter, Enzyme spalten den Transkript in einzelne mRNA Moleküle, genetische Kodierung wenig modifiziert

Proteinimport vom Cytosol:

Überwiegende Mehrzahl der mitochondrialen Proteine sind im Zellkern kodiert (90 für die mitochondriale Replikation, Transkription und Translation, 100 für die meisten mitochondrialen Funktionen) und im Cytosol synthetisiert.

Transportmechanismus der Proteine vom Cytosol in das Mitochondrium: mitochondriale Lokalisationssignale an den Proteinen, die im Cytosol synthetisierten Proteine sind in ungefaltetem Zustand durch Kontaktstellen zwischen innere und äußere Membran mit Hilfe von Translokasen durchgeschleust...



Isolierte mtDNS aus einer Leberzelle. EM Aufnahme.

Endosymbiose

Das Genexpressionssystem und viele molekulare Eigenschaften des Mitochondriums ähneln denen der prokaryotischen Zellen.

Weitverbreitete Theorie:

Während der Evolution hat die ureukaryotische Zelle prokaryotische Zellen aufgenommen, die durch Symbiose spezielle Organellen (die Mitochondrien) der eukaryotischen Zelle geworden sind. Großteil der mitgebrachten Gene wurde in die Kern-DNS eingebaut, und nur wenige sind im Mitochondrium geblieben, deshalb sind die Mitochondrien vom Zellkern abhängig und für ein selbstständiges Leben nicht fähig (**semiautonom**).

Das mit dem Mitochondrium mitgebrachte katabolische System, Atmungskette und ATP-Synthase waren große Vorteile für die Zelle, die von jetzt ab die Energie in den Nährstoffen viel ökonomischer verwerten konnte (z.B. etwa 36 ATP mit Hilfe des Mitochondriums statt 2 ATP durch Glykolyse im Cytosol).

Weitere mitochondriale Funktionen

Ca-Speicherung: Ca-Ionen können in die Mitochondrien eingepumpt werden (Proton-getriebene Ca^{2+} -Pumpen in der inneren Membran), dies hält die cytosolische Ca^{2+} -Konzentration (neben Ca-Pumpen im glatten ER und in der Plasmamembran) sehr niedrig. Bedeutung: Ca^{2+} wirkt als sekundäre Bote in Signalübermittlungswegen und kann nur bei niedrigen cytosolischen Ca^{2+} -Konzentrationen als effektives Signal funktionieren.

Teilnahme in der Apoptose: cytochrom C, freigesetzt von Mitochondrien, kann durch Adapterproteine die Caspase-Kaskade aktivieren (siehe Apoptose).

Teilnahme in der Synthese von Steroidhormonen Ein Teil der Enzyme für die Synthese ist in die Mitochondrien eingebaut, solche Mitochondrien sind meistens vom Tubulus- oder Vesikel-Typ.

Wärmeproduktion: in brauner Fettzelle

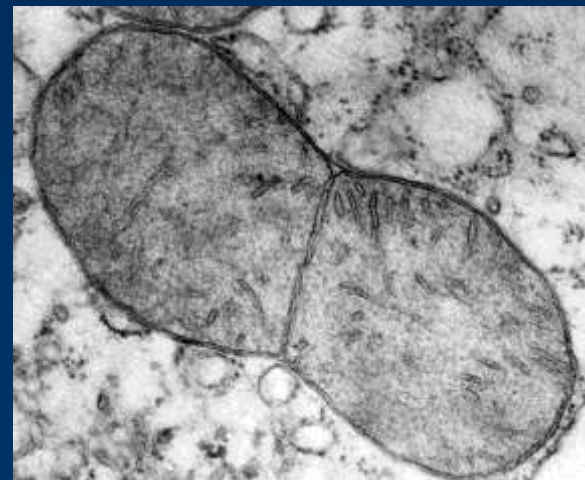
Mitochondrien und Vererbung

Mütterliche Erblinie: bei der Befruchtung dringen väterliche Mitochondrien in die Eizelle nicht ein, wenn doch, werden sie abgebaut. Alle Mitochondrien in den Zellen stammen von der Mutter.

Mitochondriale Erbkrankheiten: Mutationen der mtDNS führen zu Defekten in den mitochondrialen Funktionen und betreffen Gewebe und Organe reich an Mitochondrien (Gehirn, Muskel, Niere, usw.). Keine Mendelsche Vererbung!

Vermehrung der Mitochondrien: durch Wachstum und Teilung

Mitochondrium kann nur vom Mitochondrium entstehen. Mitochondriale DNS ist repliziert, das Mitochondrium schnürt sich in der Mitte ein und teilt sich.



Peroxisomen

Struktur:

Peroxisomen im Elektronenmikroskop sind 0,1-1 µm große, membranbegrenzte Zellorganellen, mit einem feingranulären Inhalt (peroxisomale Enzyme). In einigen Tierarten enthalten Peroxisomen auch Proteinkristalle aus Uratoxidase. Leberzellen, Nierenzellen sind reich an Peroxisomen.

Funktion: Oxidatives Organell

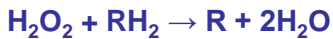
Oxidative Enzyme (insgesamt etwa 40 verschiedene, z.B. Fettsäureoxidasen, D-Aminosäureoxidasen, ...).

$\text{RH}_2 + \text{O}_2 \rightarrow \text{R} + \text{H}_2\text{O}_2$ (Wasserstoffperoxid, toxisch für die Zelle!).

Kann durch **Katalase** weiter gespaltet werden:



oder durch Oxidierung eines weiteren organischen Moleküls:

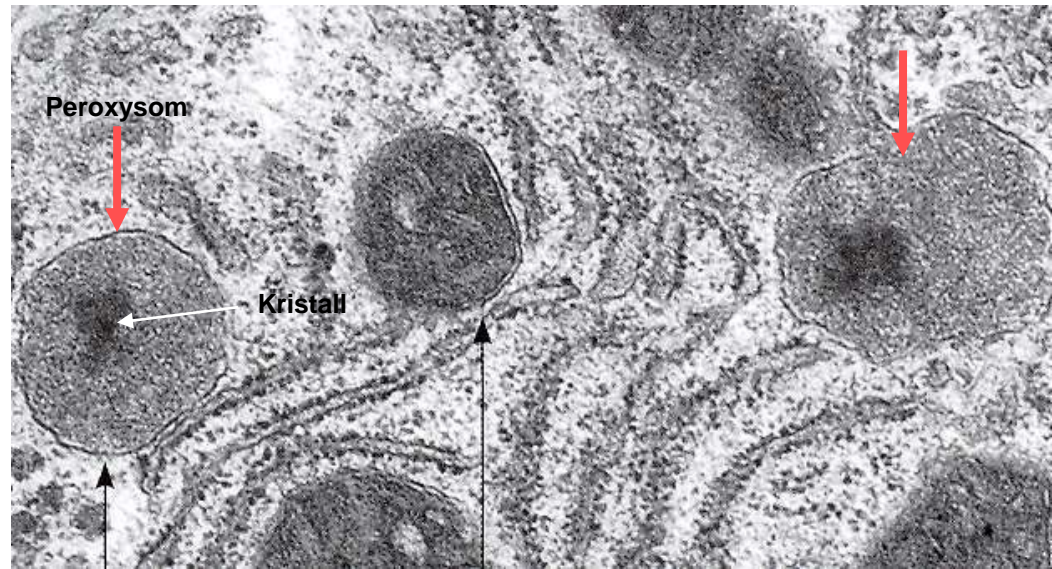


Einige organische Substrate:

Fettsäuren (beträchtlicher Teil der β -Oxidation der Fettsäuren, vor allem langer, verzweigter Fettsäureketten, geschieht hier). Keine ATP-Synthese! Die entstandene Acetat, gebunden an CoA, kann für Biosynthese wieder benutzt werden.

Phenol, Ameisensäure, Formaldehyd, Äthylalkohol (25% des letzteren ist hier in Acetaldehyd umgewandelt).

Peroxisomen in Leberzelle, Ratte, EM Bild



Biogenese

Peroxisomale Enzyme sind vom Cytosol durch die Membran importiert (peroxisomale **Transfersignale**, z.B. Ser-Lys-Leu, diese werden von Receptorproteinen (**Peroxine**) in der peroxisomalen Membran erkannt und die Proteine werden durch die Membran transferiert.

Erbkrankheiten: Importmechanismus oder Synthese der Enzyme sind defekt, die Funktion fällt aus.

Zellweger Syndrom: Importmechanismus funktioniert nicht, leere Peroxisomen, schwere neurologische Störungen, Leber- und Nierendefekte, Fehlbildungen, früher Tod.

Kapitel in den Lehrbüchern:

Lehrbuch der molekularen Zellbiologie, 3. Auflage, Kapitel 14.1, 14.2, 14.3.7, 14.5.1

Lüllman-Rauch: Histologie, 2. Auflage, Kapitel 5.4

Quellen der Illustrationen:

- ✿ Röhlich: Szövettan, 4. Auflage, Semmelweis Verlag, Budapest
- ✿ Alberts – Johnson – Lewis – Raff – Roberts – Walter: Molecular biology of the cell. 5. Auflage, Garland Science
- ✿ Eigene Präparate, Aufnahmen oder Zeichnungen
- ✿ Junqueira – Carneiro: Histologie, 6. Auflage, Springer
- ✿ Kleinig und Sitte: Zellbiologie, Fischer Verlag, Stuttgart