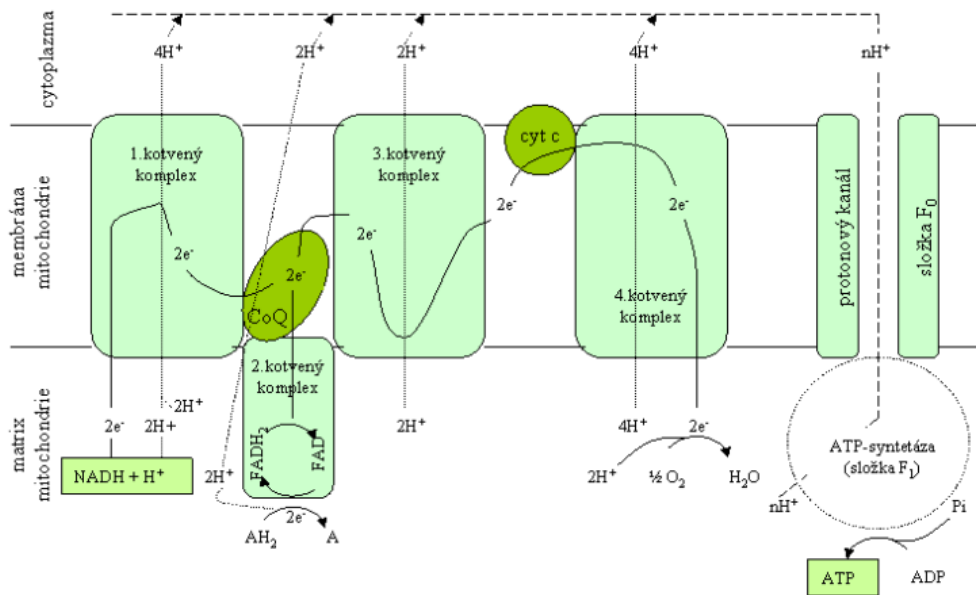


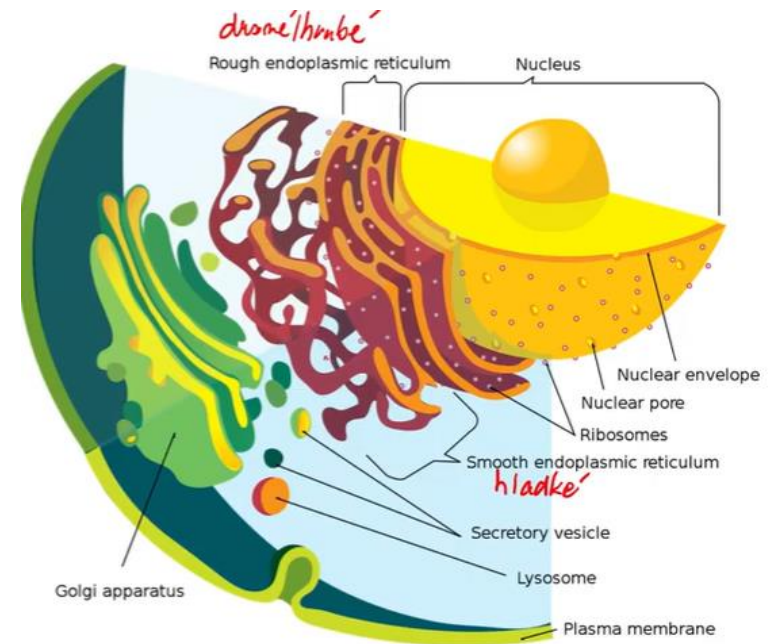


MU – 3. října 2022

ORGANELY (1.přednáška)

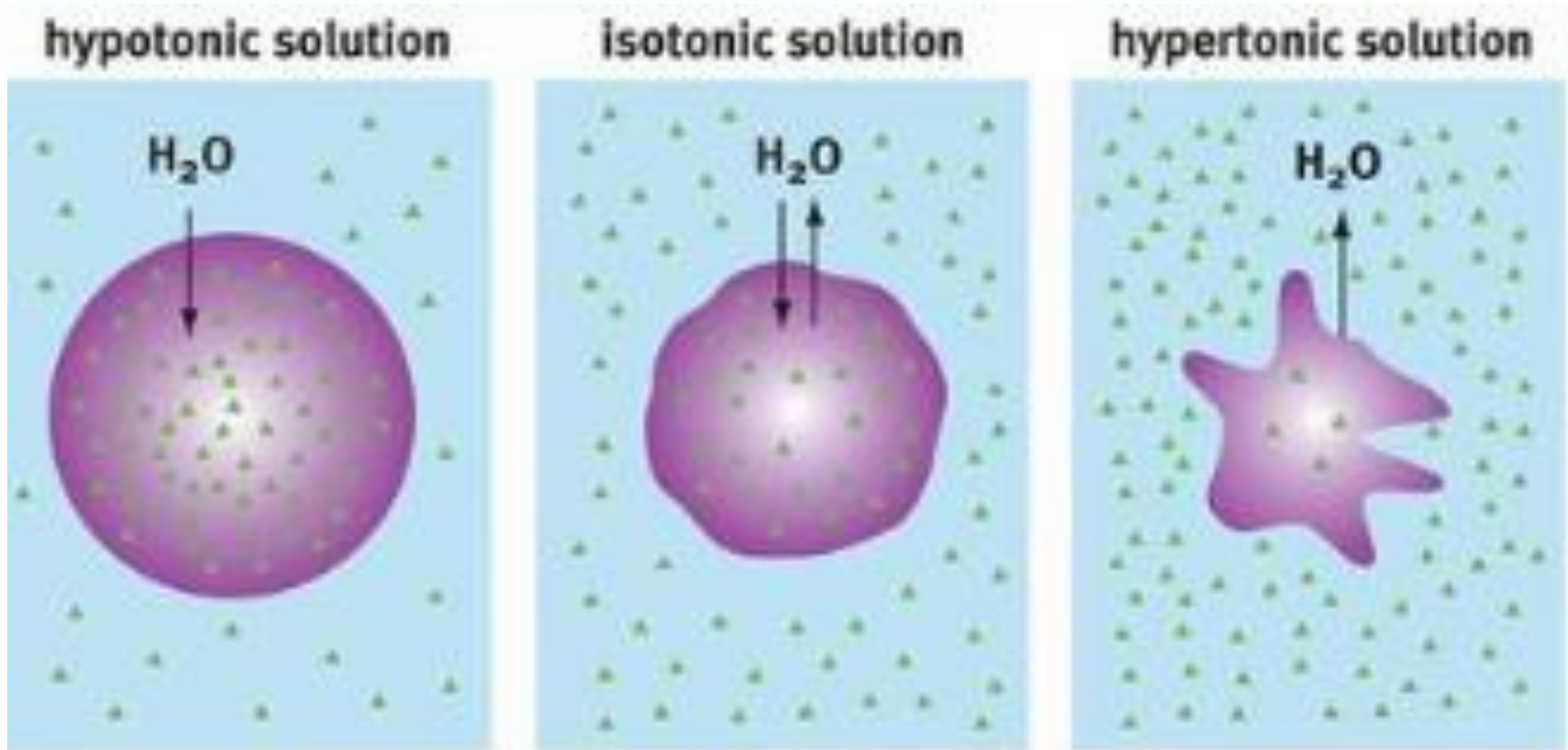


Obr 1. Dýchací řetězec



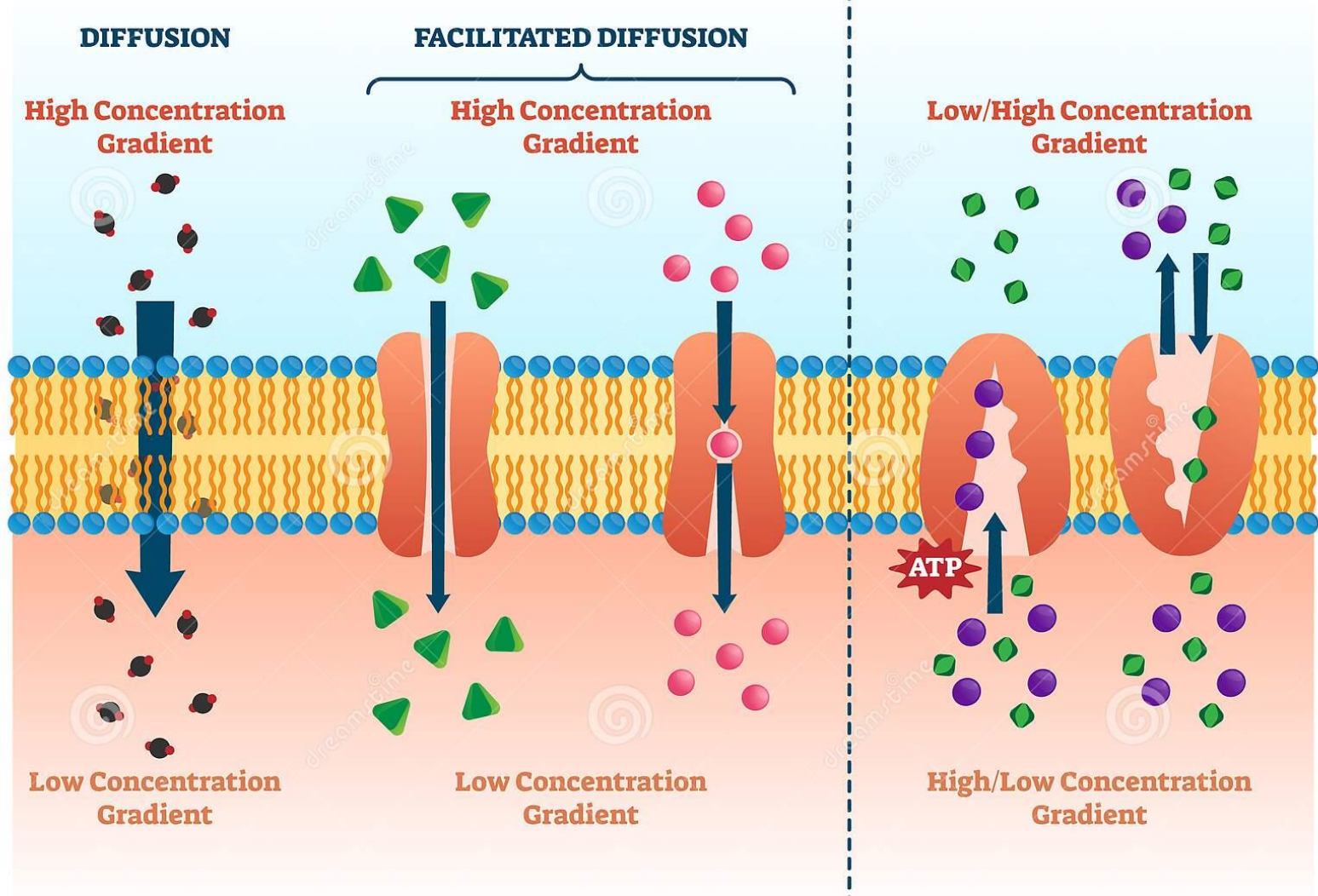
Mgr. Josef Skopalík, Ph.D.

Základ difuze a osmozy na biologických membránách



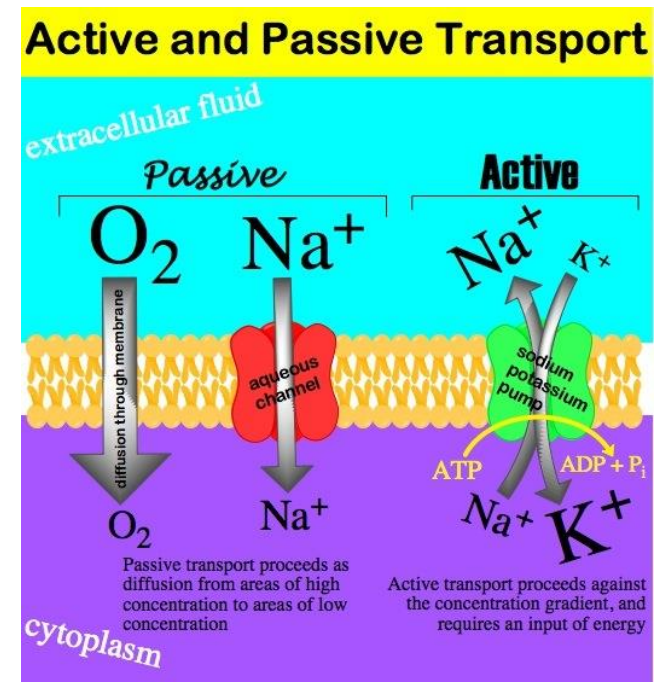
PASSIVE TRANSPORT

ACTIVE TRANSPORT

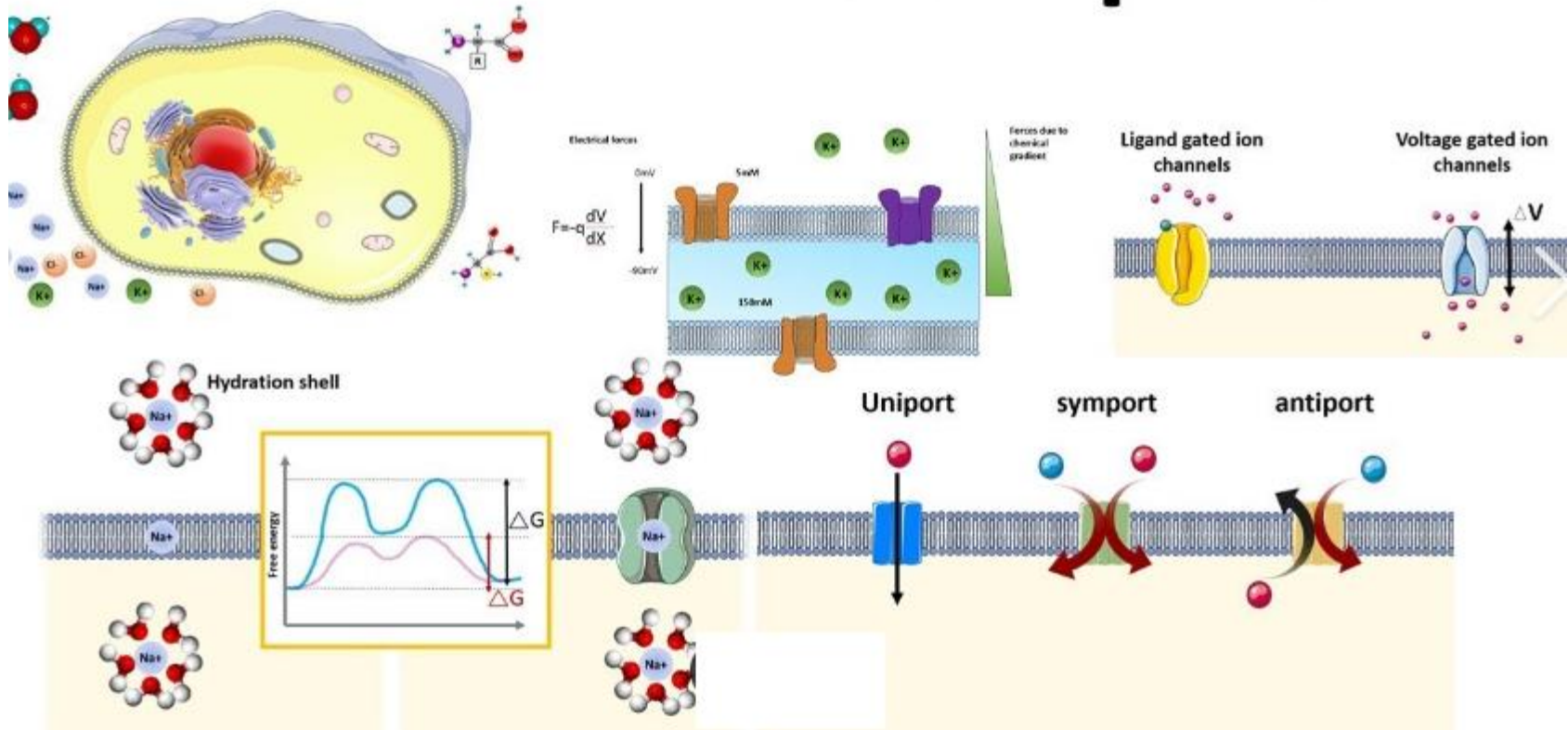


Organely udržují různé koncentrace látek v různých částech buňky. Nejvíc důležité je udržování gradientů koncentrace iontů na protilehlých stranách membrány.

Ve správný okamžik pak buňka může spustit influx nebo transport



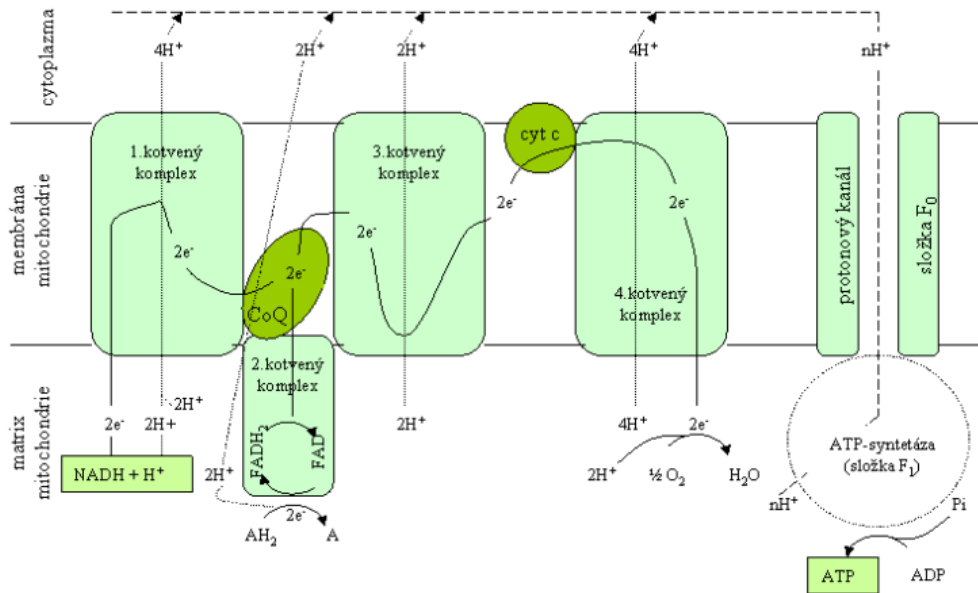
Celkový přehled typů přenašečů



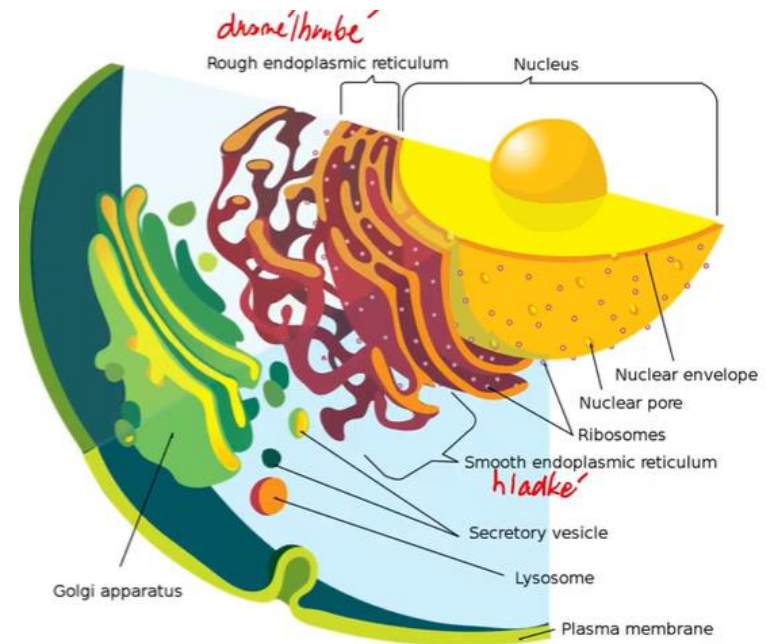


MU – 3. října 2022

ORGANELY (1.přednáška)

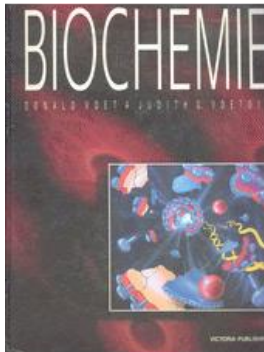


Obr 1. Dýchací řetězec



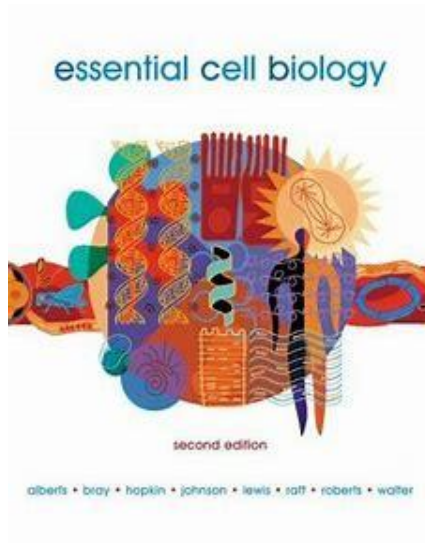
Mgr. Josef Skopalík, Ph.D.

Podrobné učebnice, kam stojí za to občas kouknout:



Voet, Voetová BIOCHEMIE

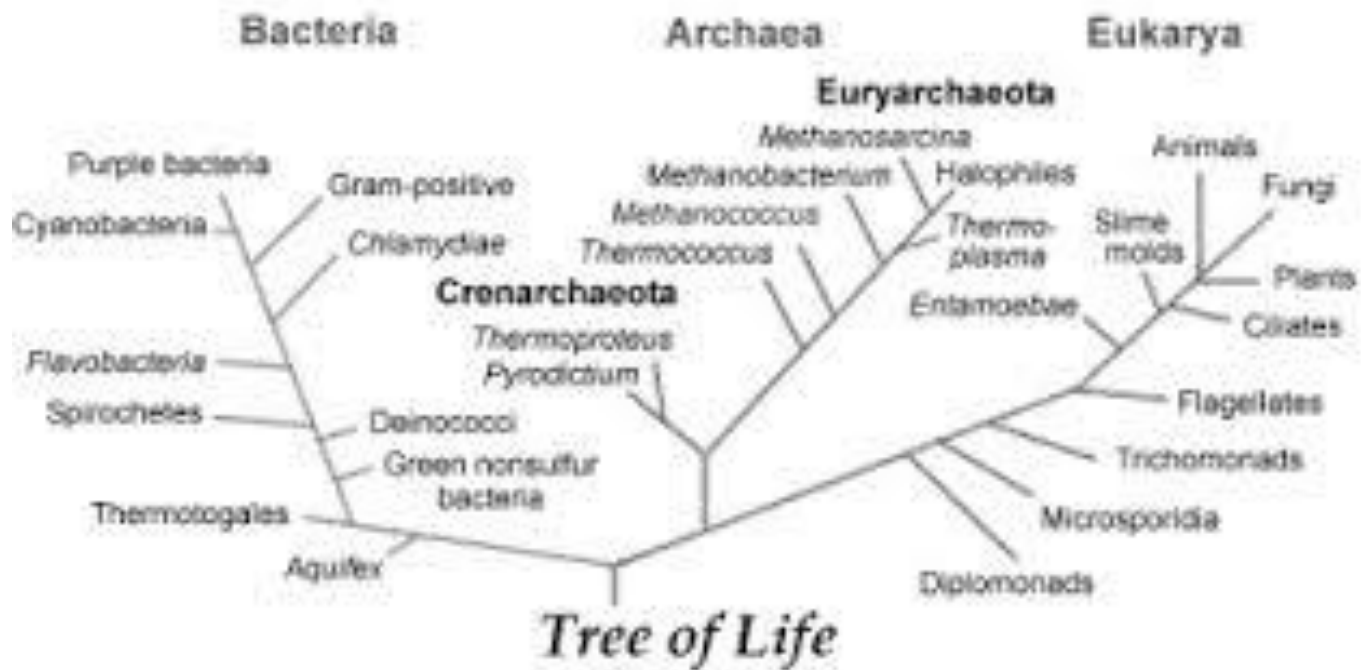
--hlavně pro přehledy k dýchacím
řetězcům a metabolickým drahám



Alberts ESSENTIAL CELL BIOLOGY

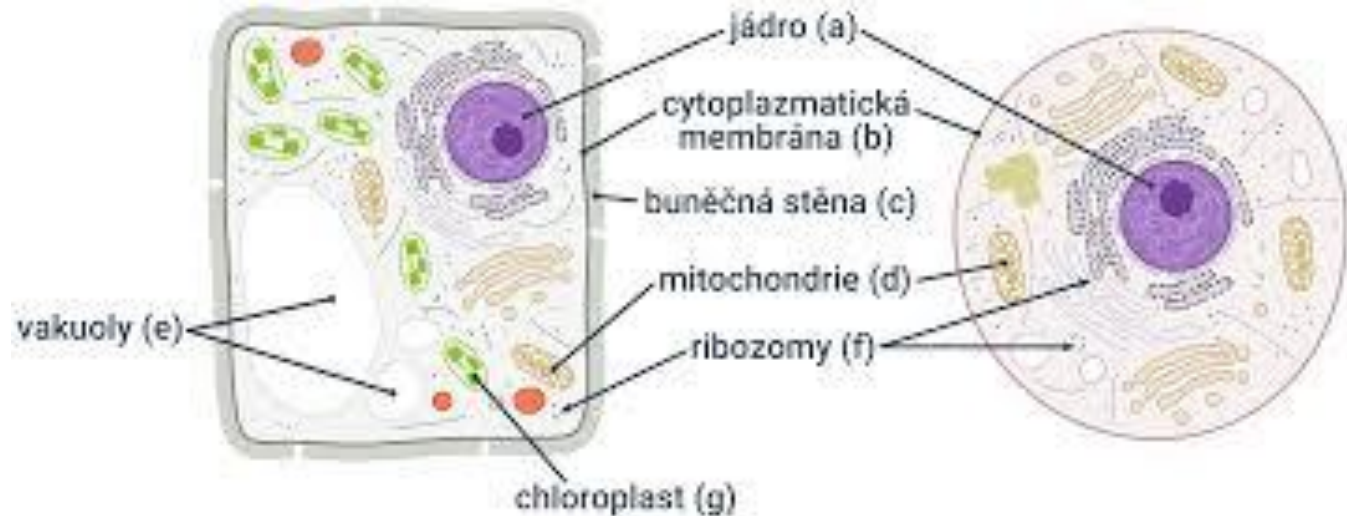
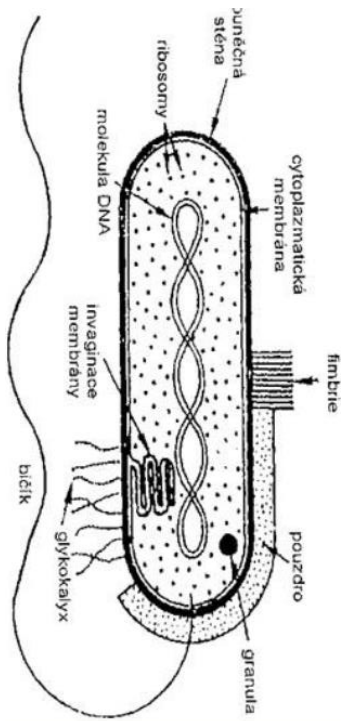
- Hlavně schémata organel, buněčné
signalizace, buněčného cyklu, apoptozy
a biologie rakoviny

- Opakování



Celkový přehled organel

(srovnání prokaryota, rostliny, živočichové)



My si probereme podrobně organely jen u živočišné buňky.

...pro srovnání:

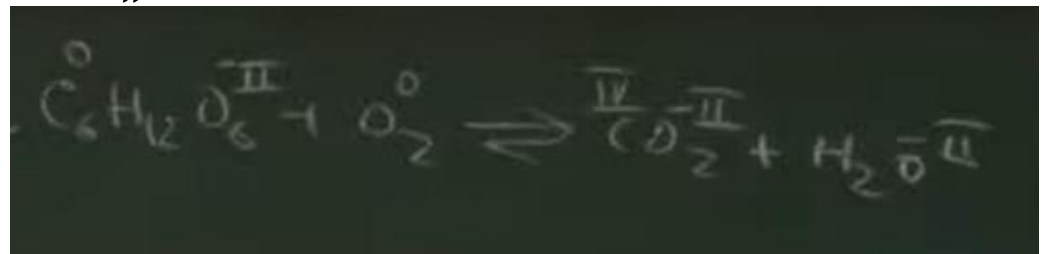
organely/buňka	živočišná	rostlinná	hub	prokaryotická
buněčná stěna	-	+ (celuloza)	+ (chitin)	+
plazmatická membrána	+ (cholesterol)	+	+	+
jádro + jadérko	+	+	+	-
nukleoid	-	-	-	+
ribozomy	+	+	+	+
plastidy	-	+	+	-
mitochondrie	+	+	+	-
GA	+	+	+	-
ER	+	+	+	-
lyzozomy	+	-	+	-
vakuoly	-	+	+	-
zásobní látky	glykogen, lipidy	škrob	glykogen, lipidy	glykogen

- „Filozofická otázka“ : proč vlastně buňka potřebuje organely? Proč to není jeden „hrnec polívky“ bez kompartmentů?

Každý biochemický proces je výhodné udržet ve specifickém prostředí a za určité koncentrace.

Šlo by to i bez nich, energetické a metabolické přeměny by nebyly tak efektivní nebo by byly pomalé a nebo by některé vůbec biochemicky nemohly probíhat. Odpadní látky by také zbytečně interagovali s DNA a jinými užitečnými molekulami uvnitř buňky.

Třeba tahle oxidace cukru, co se učí souhrným vzorcem na střední škole, avšak jen tak samovolně neproběhne ve vodném prostředí jednom „hrnci“:



Zjednodušená analogie buňka-město

In brief,

Mitochondria → power plant: provides energy.



Lysosome → Soldier: destroys



Endosome → Delivery guy: packages stuff and deliver them



ER → R.E.R → Translator: translate protein for secretion



↓
S.E.R → Doughnut: Fat synthesis



Golgi → Sorter: modify cellular products, sort them & direct the delivery

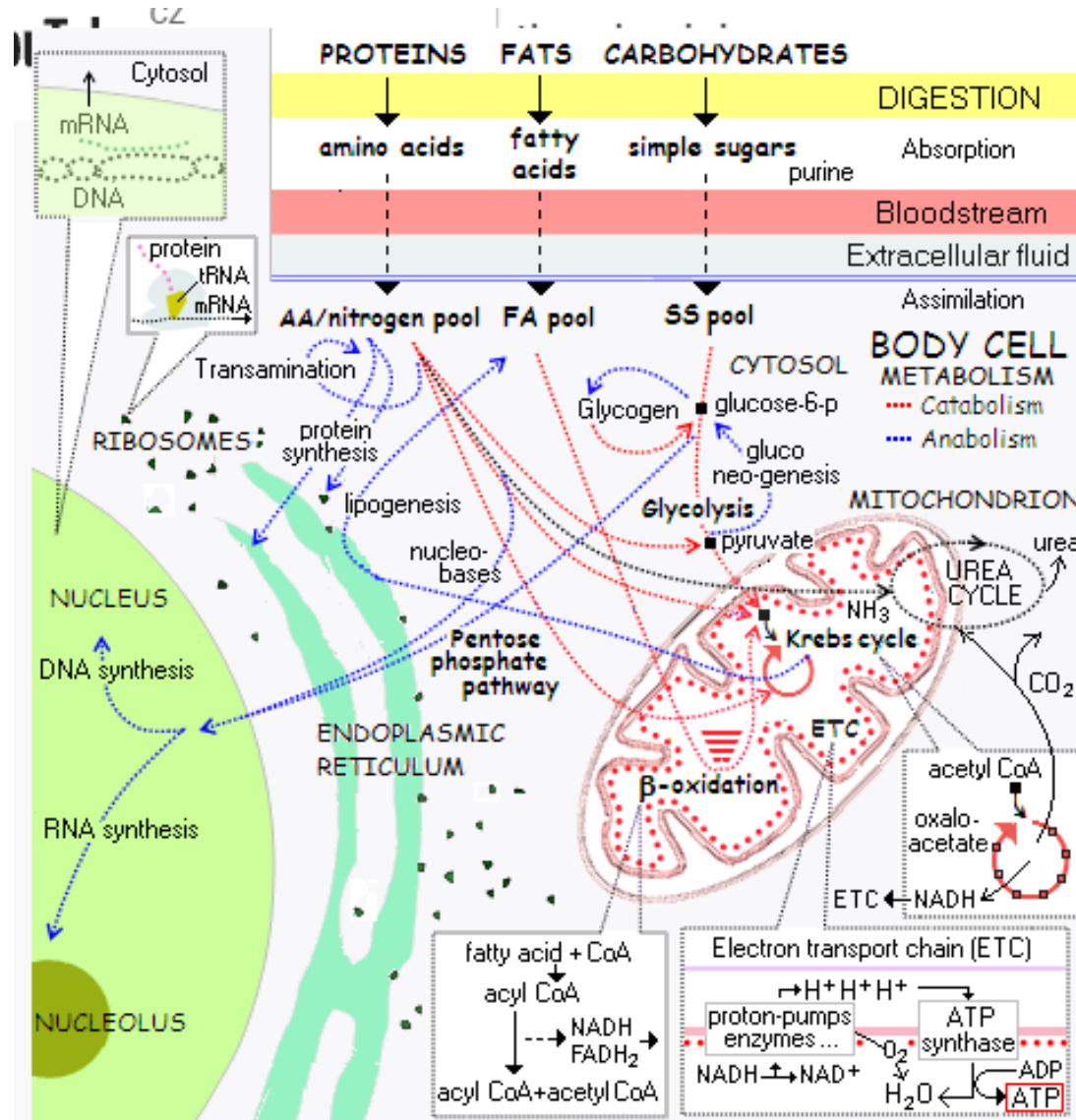
peroxisomes → Gym trainer → destroys fat



Cell nucleus – major of the city

Zjednodušená metabolická síť

(K tomuto schématu se určitě budete mnohokrát vracet)



MITOCHONDRIE

- Při snídani nabral cyklista 1000 kilokalorií ze 400 gramů rýže, omelety ze tří bílků a jednoho žloutku a čtyř palačinek s džemem. Během etapy dlouhé 185 kilometrů spořádal i 14 energetických gelů, dvě lahve energetického nápoje a čtyři rýžové koláčky
 - celkem 2348 kilokalorií
- ...všechna tahle energie „projde“ a transformuje se v mitochondrii



MITOCHONDRIE

Některé nejdůležitější zapomínaná fakta o mitochondrii:

- RIBOZOMY — mitochondrie má vlastní proteosyntetický aparát
- DNA — vlastní genetická informace (nezávislá na jádře)
- ATP syntázy — „generátory“ energie (přesněji řečeno ATP
• vysokoenergetických molekul)

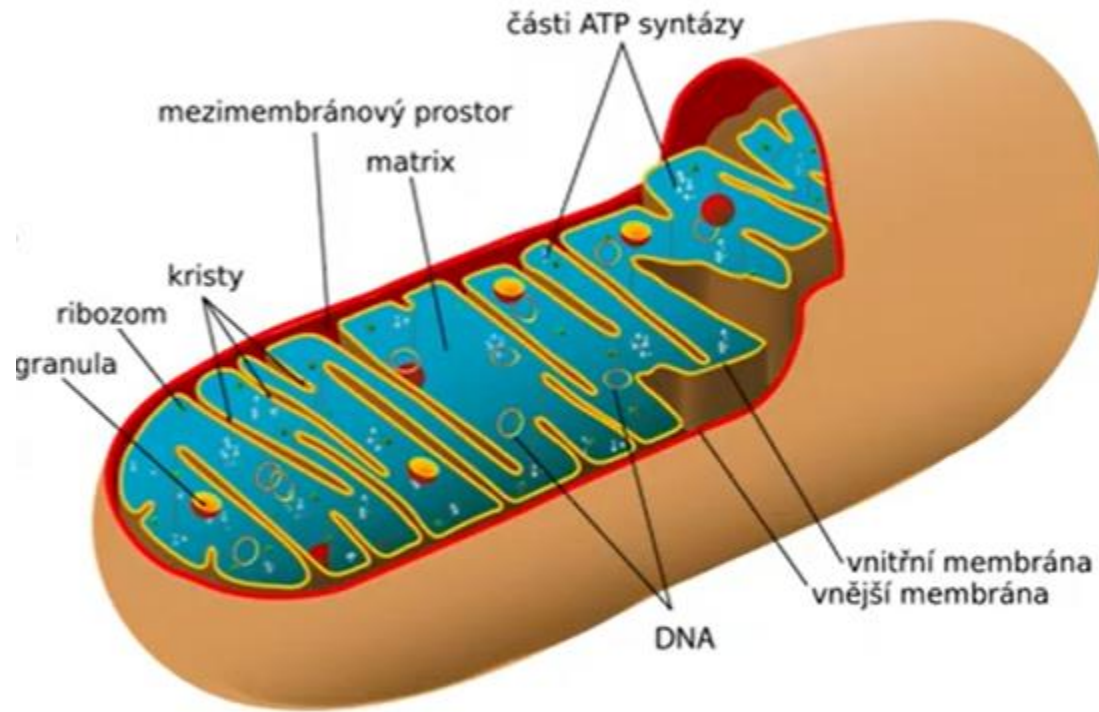
Měli by jste mít potuchu o :

Endosymbiotická teorie (evoluce mitochondrie jako invaze bakterie)

Buňka poskytuje živiny -- Mitochondrie poskytuje energii.

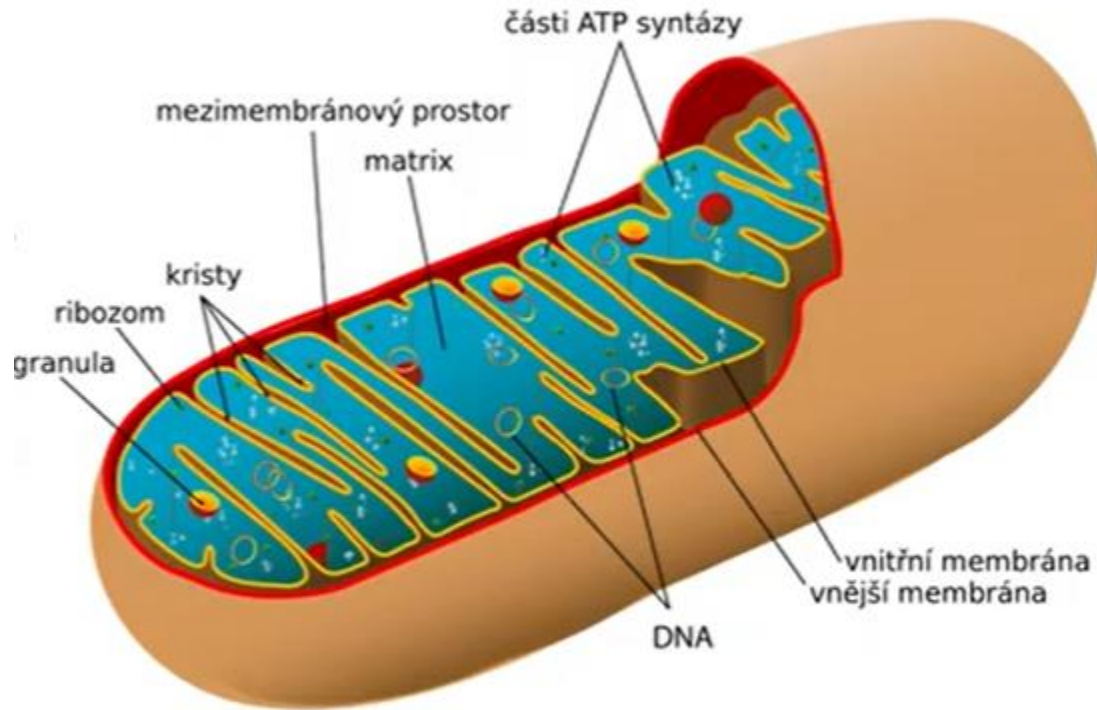
Mitochondrie se dělí nezávisle na buňce (podobně jako kdysi bakterie ve svém hostiteli)

Heteroplazmie (při dělení buněk v embryu **mitochondrie se dostanou z mateřské buňky tu více do srdce, tu více do oka, tu do plíc**) budeme o tom mluvit ještě v organelo-patologiích: Tedy u většiny nemocí způsobených mutací, příp. mutacemi v mtDNA nacházíme tzv. **heteroplasmii**, což znamená, že daná buňka obsahuje určité procento mutovaných a normálních molekul mtDNA. Od množství mutovaných molekul a také od postiženého orgánu se odvíjí tzv. **prahový efekt**.



https://cs.wikipedia.org/wiki/Mitochondrie#/media/Soubor:Animal_mitochondrion_diagram_cs.svg

- MATRIX – dýchací řetězec
- KRISTY – Krebsův cyklus



https://cs.wikipedia.org/wiki/Mitochondrie#/media/Soubor:Animal_mitochondrion_diagram_cs.svg

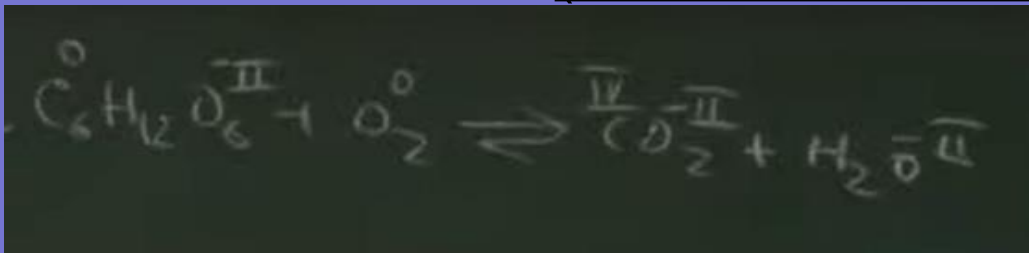
- Vnější memb. – dobře propustná (puriny)

Je tu tzv. TOM komplex (*translocase of the outer membrane*) přenášející proteiny z cytoplazmy do mezimembránového prostoru.

- Vnitřní memb. – špatně pr., přenašeče (asi 50 typů)

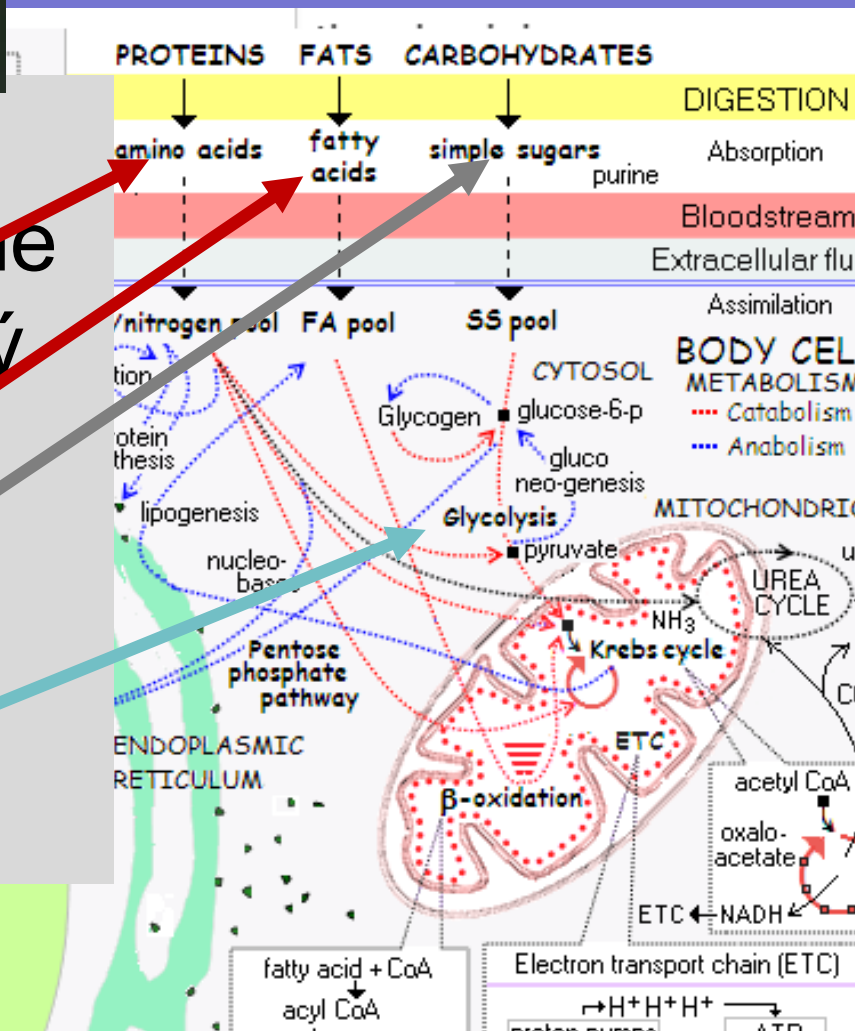
Biochemická vsuvka

(možná znáte ze střední školy)



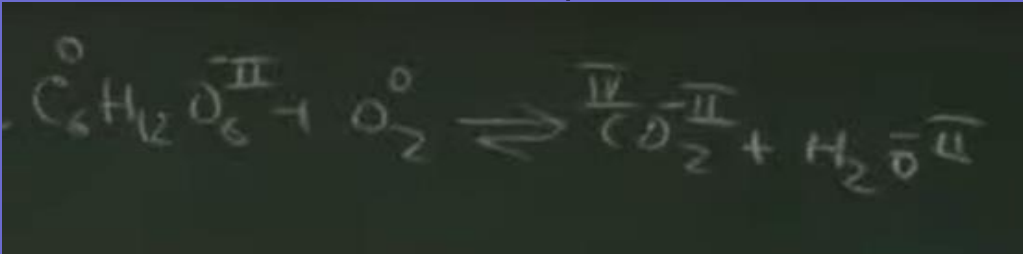
Proč jako centrální energetickou rovnicí píšeme tohle? Nejíme přeci jen bílý cukr?

Zjednodušeně řečeno : Všechny typy cukrů, bílkovin (amino acid) i tuků (fatty acid) lze přetransformovat na glukozu a ta pak přechází z krve do buňky a v **cytosolu** buňky začne její oxidace.



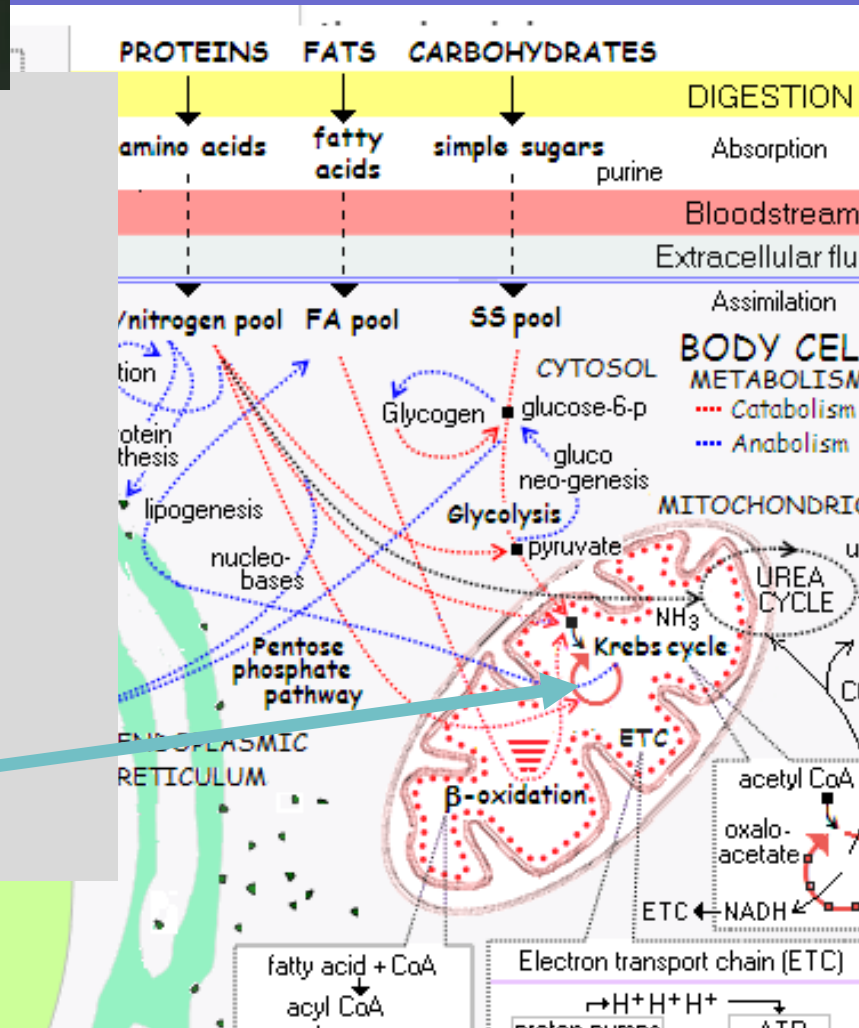
Biochemická vsuvka

(možná znáte ze střední školy)



A zjednodušeně řečeno : Všechny výstupy z předpříravných oxidací v cytosolu se pak přepraví do nitra mitochondrie

a **v mitochondrii se dokončí** jejich oxidace.



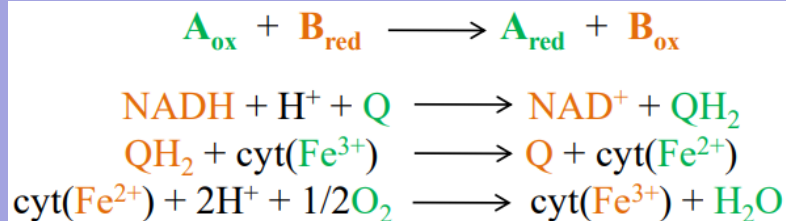
Biochemická vsuvka (praktická)

- JEDEN EXTREM „zasoby na zimu“ Pokud přijme tělo v porci jídla více energie, než tvé tělo právě potřebuje, sacharidy se uloží v játrech a svalech ve formě **glykogenu**. Játra a kosterní svalstvo jsou „sklady“ na sacharidy, které jsou plné glykogenu, a v případě potřeby dokáže tuto energii tvé tělo rychle využít. Pokud jsou plné a další sacharidy není kde uschovat, glukóza **zoxiduje a uloží se v těle ve formě tuku**. Tento proces se děje v těle neustále. Tělo spálí tuk, když potřebuje energii a pokud jí má příliš, tuk si vytvoří.
- DRUHÝ EXTREM „glukoza přímo infuzy do krve“ u pacienta na JIP

...a ještě poznámka (šílená)

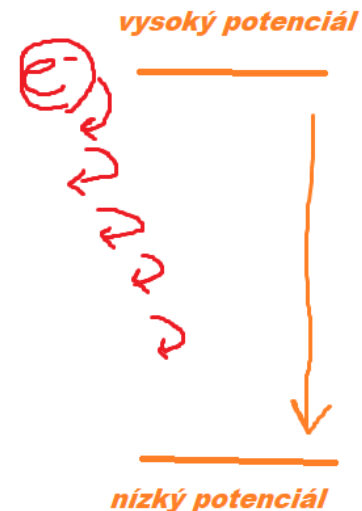
Podrobněji budete brát v biochemii

Tok elektronu při oxidaci lze kromě rovnic zapsat fyzikálně-chemicky takto:



E^0 ... standardní oxidačně – redukční **potenciál**

Redoxní systém	E^0 [V]
$\text{NAD}^+/\text{NADH} + \text{H}^+$	- 0,32
pyruvát/laktát	- 0,19
oxalacetát/malát	- 0,17
FAD/FADH_2	- 0,12
$2\text{H}^+/\text{H}_2$ (pH = 0)	0
fumarát/sukcinát	+ 0,03
ubichinon oxidovaný/redukovaný	+ 0,10
cytochrom c ($\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$)	+ 0,23
cytochrom a_3 ($\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$, $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$)	+ 0,39
$1/2 \text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$	+ 0,81



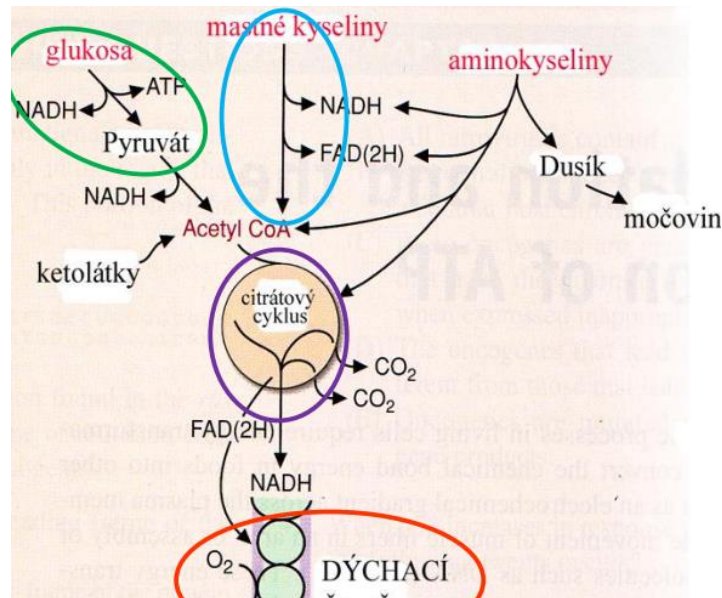
- **Co vlastně mitochondrie zvládá:**

- 1) Přes vnější membránu **transportuje** „předpřipravené komponenty“ které lze dále oxidovat („modifikovaný kus cukru“ ale případně „bílkoviny, tuku“ **viz 4 slajdy zpět**)
- 2) **Oxiduje** -- čili z těchto komponent s nízkým elektronegativním potenciálem „nechá kontrolovaně“ odejít elektron na kyslík (s vodíkovým iontem H^+ pak vytvoří v závěru vodu)
- 3) „jen tak mimochodem“ **přesouvání elektronu pohání aparáty** nazývané KOMPLEX I, II, III a IV, které **generují ATP nebo gradient H^+** . **Z toho se v e výsledku vyrobí ATP (základní energie pro tělo)**
- 4) **Vytransportuje ATP do cytosolu**, aby ji buňka mohla použít

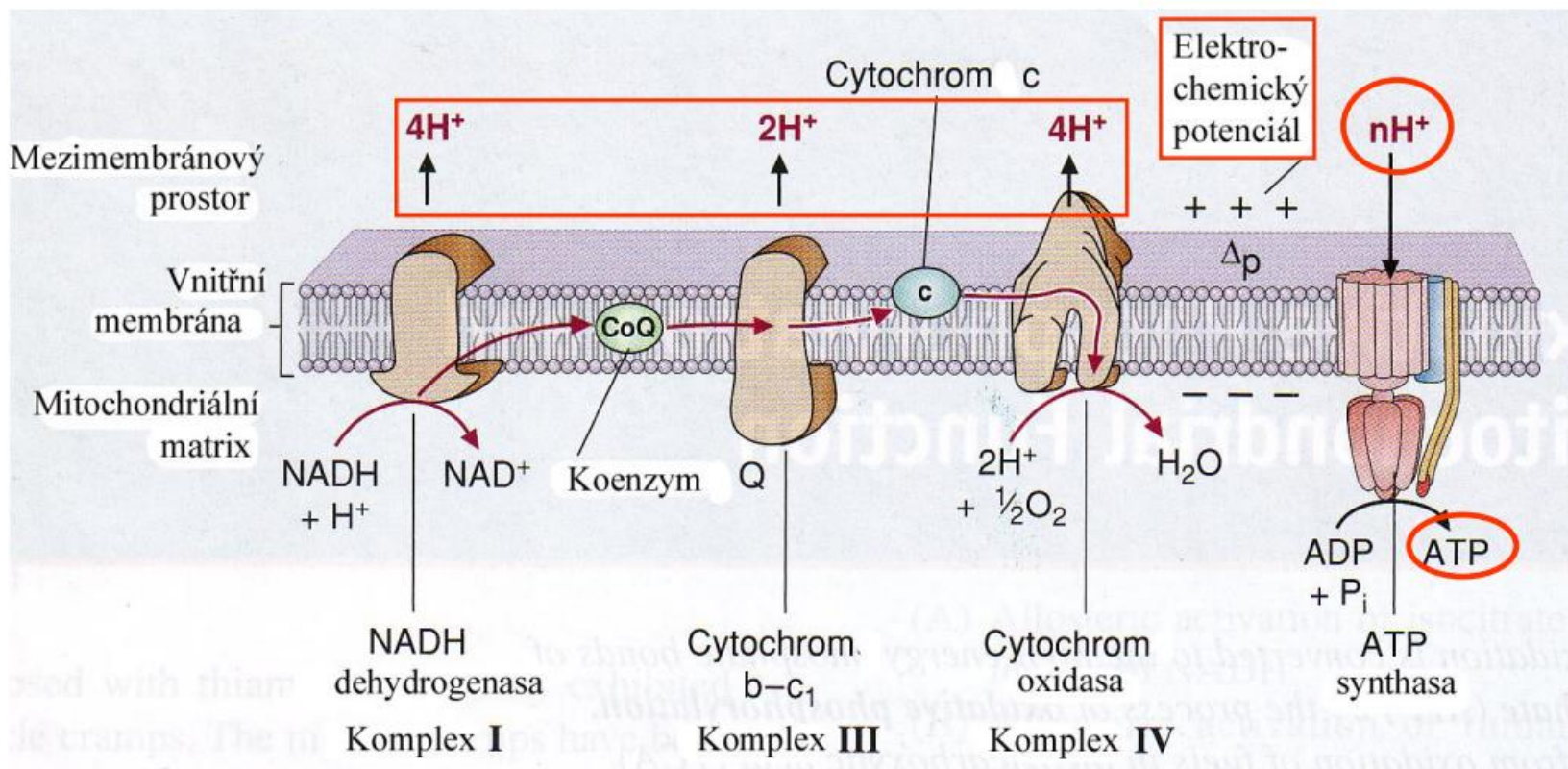
- **Ad 1) NADH** je do mitochondrie nejčastěji získáno díky absorpci Pyruvátu z cytosolu a modifikaci (ale variantně i transformací mastných kyselin – anglicky fatty acid, nebo transformací aminokyselin z rozkladu proteinů)
- Všechny tyto tři cesty na souhrnném chematu níže:

Cytosol:

Mitochondrie:

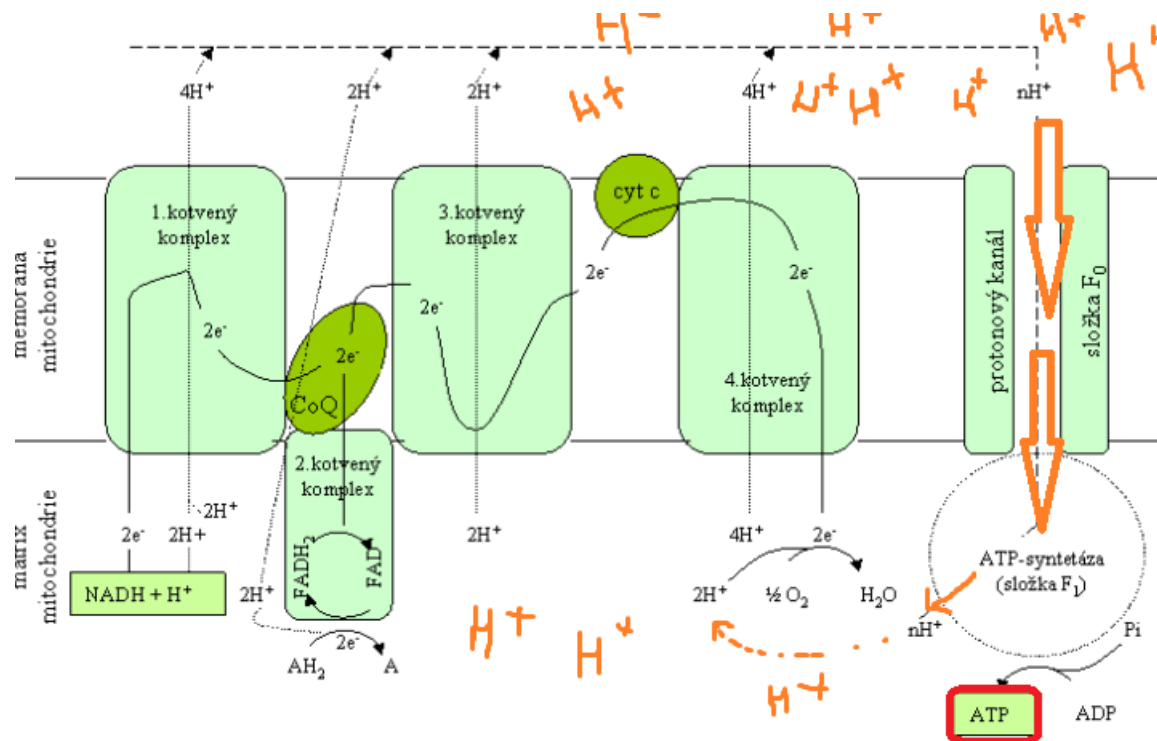


- Ad 2) Oxidace – neboli dýchací řetězec



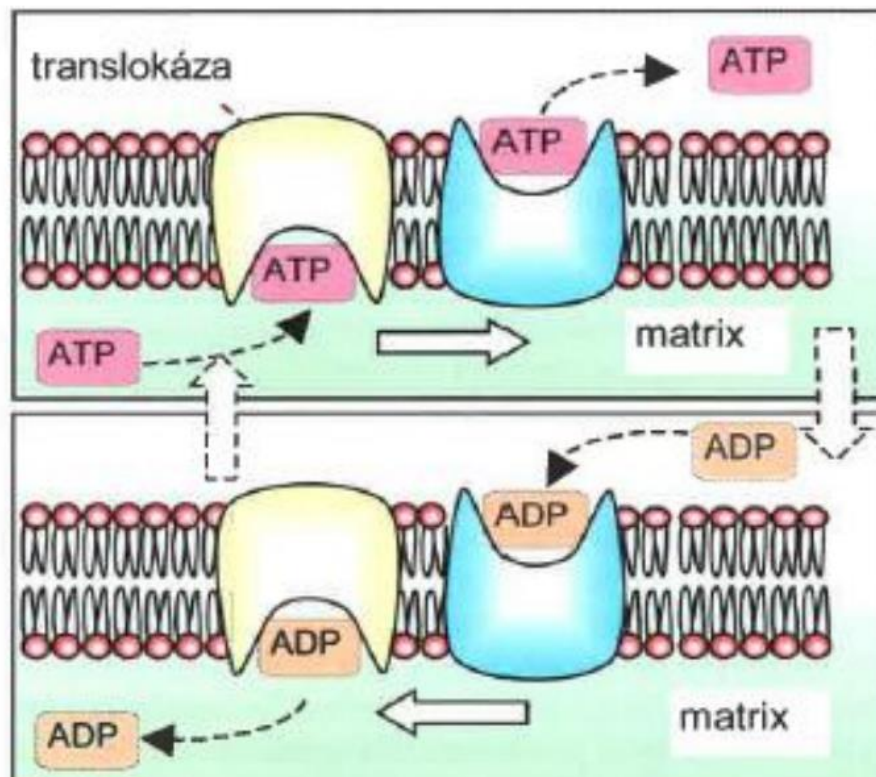
- Ad 3) gradient H^+ mezi horní a dolní stranou vnitřní membrány mitochondrie

(díky fyzikálním zákonům difuze, se pak z kompartmentu s vyšší koncentrací H^+ „tlačí“ do kompartmentu s nižší koncentrací). A tento „tok“ H^+ využívá ATP-asa



Ad 4)

Enzym: *ADP/ATP translokáza*



Poznámky bokem pro farmaceutickou praxi:

- Kyanid – okamžitě zničí elektronový řetězec a buňky okamžitě trpí nedostatkem
- Antibiotika – někdy inhibují mitochondrie

Ve zkumavce (nebo ve staré prokaryotě – bakterii)

1 molekula cukru => **2** molekuly ATP

V mitochondrii:

1 molekula cukru => **16** molekul ATP

Pár souvisejících pojmů pro praxi:

- Autotrofní buňky x Heterotrofní buňky
- Složení membrány:

Kolik % proteinů a lipidů ve vnější membráně buňky:

50 ku 50

Vnější a vnitřní mitochondriální membrána:

taky 50 ku 50 (ale není cholesterol)

Mitochondr. memb. vnější: Fosfatydl cholin

Mitochondr. memb. vnitřní: **kardiolipin** (díky tomu geometrie kryst)

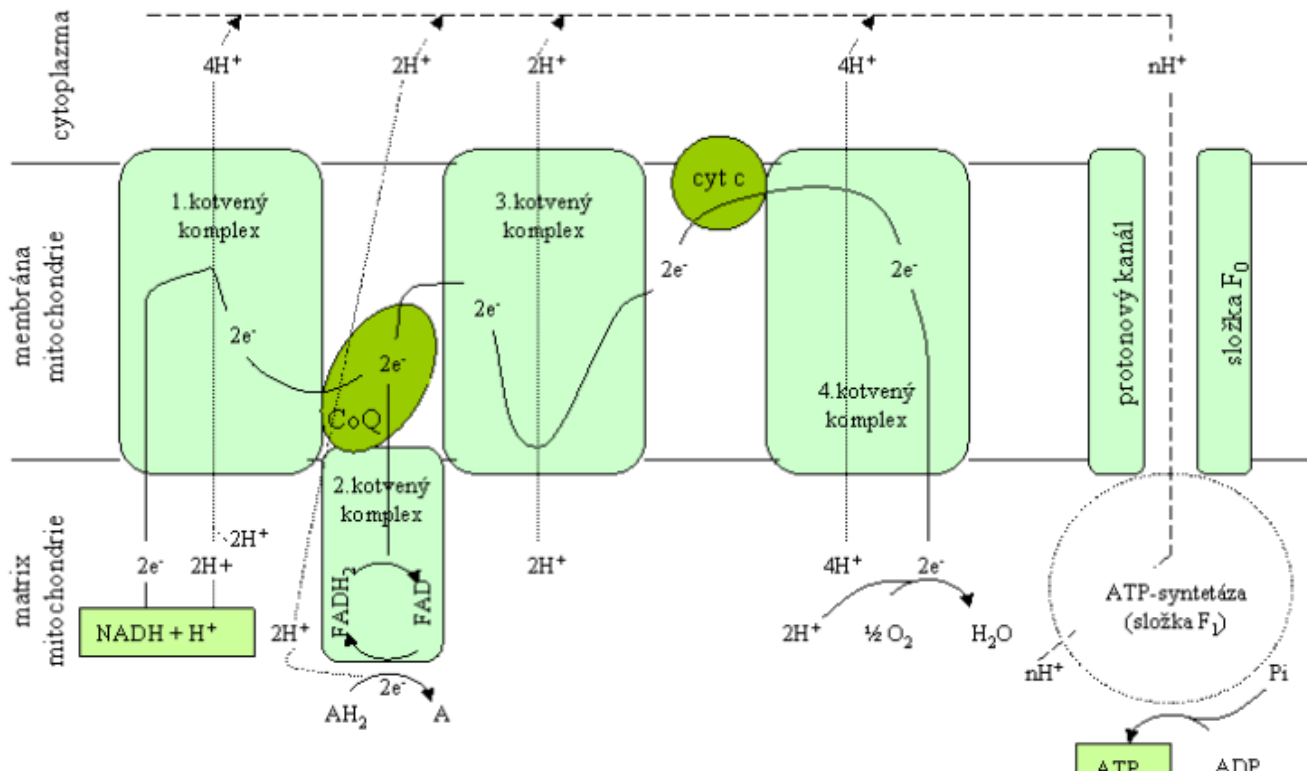
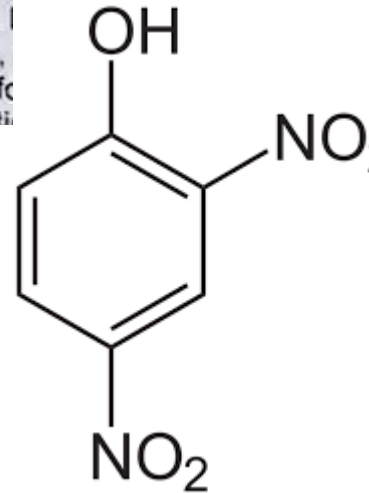
- **Odpřahující proteiny (UCP)**

(uncoupling proteins; UCP) patří do rodiny metabolických přenašečů vnitřní mitochondriální membrány.

Zdá se, že odpřahující proteiny jsou zapojeny do mnoha fyziologických a patologických procesů: adaptivní termogeneze, regulace oxidace mastných kyselin, podíl na zánětu, prevence tvorby reaktivních kyslíkových radikálů, regulační funkce u diabetu 2. typu, regulace tělesné hmotnosti, prevence aterosklerózy a stárnutí. **UCP1 se za normálních podmínek vyskytuje pouze v hnědé tukové tkáni**, kde hraje důležitou roli v netřesové termogenezi. **UCP2 je přítomný v řadě tkání (v kosterním svalu, bílé tukové tkáni, plicích a dalších buněčných populacích)**, UCP3 je exprimován hlavně v kosterním svalstvu, UCP4 a UCP5 se vyskytují zejména v centrálním nervovém systému, respektive v mozku.

• Odpřahující proteiny (UCP)

(uncoupling proteins; UCP) DNP ve 30. a 40. letech se začal vyrábět přípravek proti obezitě, bohužel o dříve později velká farmaceutická kauza == zjistilo se statistikou pacientů, že má za časem fatální dopad na Mitochoondrie v srdečním svalu !!!



Pokročilé počtení o UCP pro zájemce:

- UCP přírodní

[UCP termogenin \(např v hnědé tukové tkáni medvěda, zajišťujě termogenezi v zimním spánku\)](#)

[The uncoupling protein, thermogenin - PubMed \(nih.gov\)](#)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9597749/>

- DNP se vrací na scénu

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1552526016328540>

he pharmacological uncoupler 2,4-dinitrophenol (DNP), which was once prescribed to >100,000 people as a treatment for obesity, stimulates several adaptive cellular stress-response [signaling pathways](#) in neurons including those involving the brain-derived neurotrophic factor (BDNF), the transcription factor cyclic AMP response element-binding protein (CREB), and autophagy. Preclinical data show that low doses of DNP can protect neurons and improve functional outcome in animal models of Alzheimer's and [Parkinson's diseases](#), epilepsy, and cerebral [ischemic stroke](#).

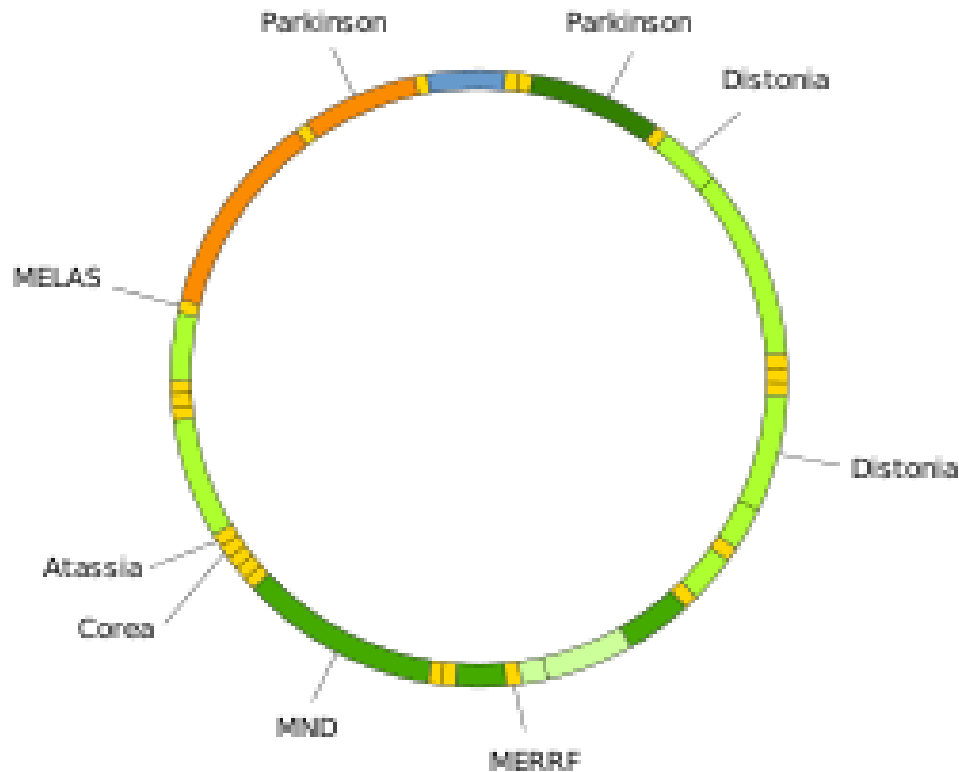
Pozor: Mitochondrie není jen „buněčná elektrárna“ o glukóze a ATP. Mitochondrie je důležitá pro:

Beta oxidace mastných kyselin (v matrix).

Spouští řízenou buněčnou smrt. (ostatní buňky okolo využijí „náhradní díly“).

Volné radikály a viry poškozují mitochondrie, vznikají senescentní buňky (produkují cytokiny – chronické záněty)

PATOLOGIE MITOCHONDRIE



Často mix symptomů, které se vyskytují – „šílené zkratky“. Naučte se na zkoušku alespoň zkratky názvů.

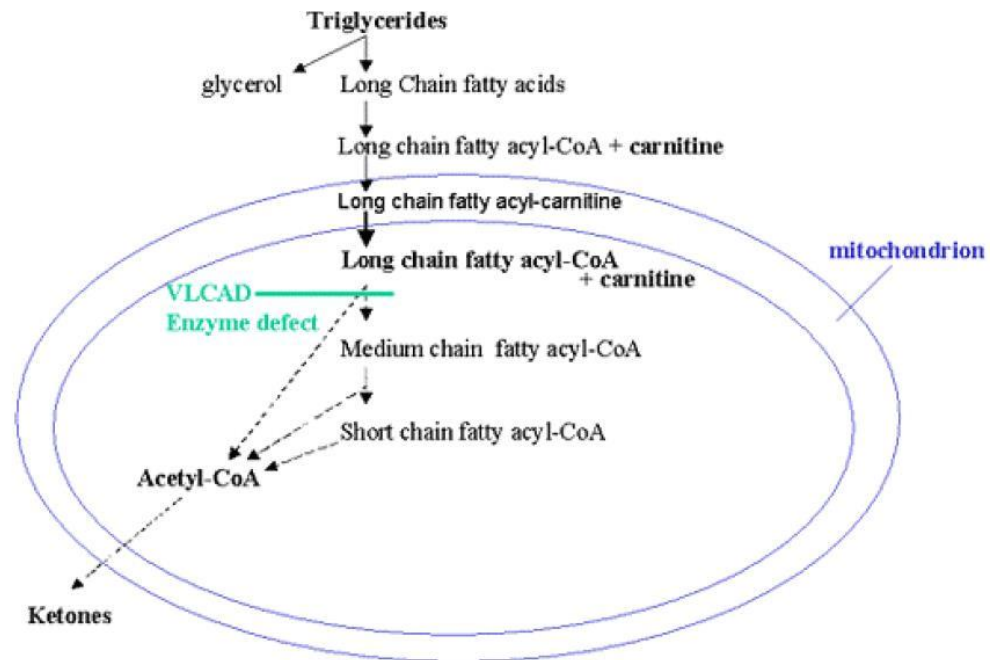
PATOLOGIE MITOCHONDRIE

- VLCAD

Příčinou je deficit dehydrogenázy acyl-CoA

Schematicky

V této kaskádě:



- Příznaky hypoglykémie a o nutnosti zabránit hladovění dítěte.
- I při mírně probíhajícím jiném běžném onemocnění je nutná neodkladná léčba pomocí i. v. glukózy
- **Potvrzení diagnózy:** Analýza acylkarnitinů v suché krevní kapce (kp, = v krvi) metodou tandemové hmotnostní spektrometrie (MS/MS) prokáže zvýšenou hladinu C14:1 acylkarnitinu (a mírné zvýšení jiných acylkarnitinů s dlouhým řetězcem). Diagnóza je potvrzena analýzou mutací v genu pro VLCAD a dalšími biochemickými testy.

- MELAS (encefalopatie + laktátová acidóza + „něco jako mrtvice“)

Efekt: Nedostatek ATP

Nadprodukce kyseliny mléčné (nedostatečně funguje krabsův cyklus)

Příčina: Více zmutovaných proteinů v mitochondrii.

- LHON

(Leperova hereditární optická neuropatie)
(dědičná postupná degenerace optického nervu)

Příčina: nedostatek ATP v buňkách sítnice

Připomeň si: na prvních slajdech jsme mluvili o Heteroplazmie (mitochondrie se dostanou z mateřské buňky tu více do srdce, tu více do oka, tu do plic)

LCHAD

vyskytuje se ve dvou formách:

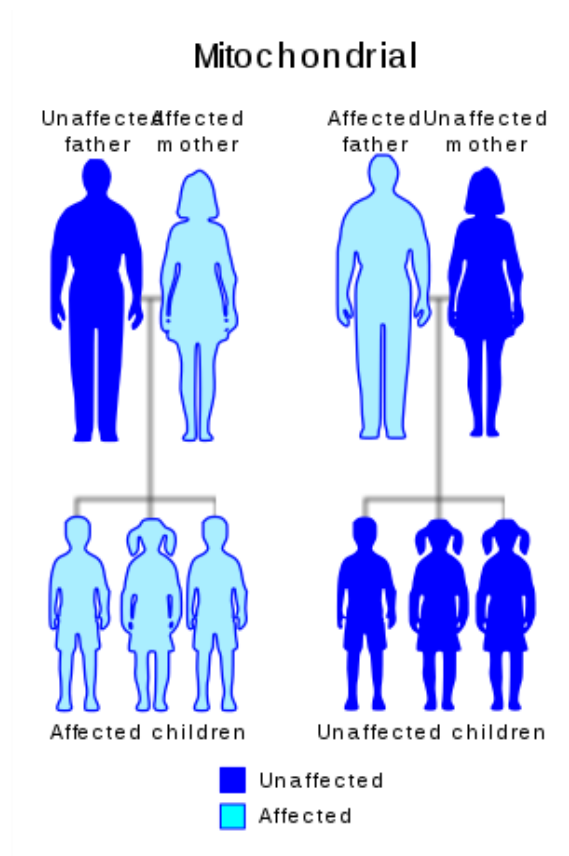
- izolovaný deficit, který je daleko častější.
- jako deficit mitochondriálního trifunkčního proteinu v kombinaci s deficitem 2-enoyl-CoA hydratázy a 3-ketoacyl-CoA thiolázy.

První příznaky se většinou objevují do 3 let. Nejčastější jsou ataky akutního jaterního onemocnění s nálezem hypoketotické hypoglykémie provokované hladověním, nebo jiným katabolickým činitelem

- LHON

is a mitochondrially inherited (transmitted from mother to offspring) degeneration of retinal ganglion cells (RGCs) and their axons that leads to an acute or subacute loss of central vision; it predominantly affects young adult males

LHON is transmitted only through the mother, as it is primarily due to mutations in the mitochondrial (not nuclear) genome, and only the egg contributes mitochondria to the embryo.



Leighův syndrom

- **mutace v jaderné DNA, ale také v DNA mitochondrií**
- Nejčastěji se jedná o **autozomálně recesivní dědičnost**. To znamená, že k tomu, aby se nemoc projevila, musí dítě dostat mutovaný gen od
- Projevy: Syndrom má širokou škálu projevů. První příznaky se objevují **během prvního roku života** dítěte. Mohou se však objevit i později. Postupně dochází k **zastavení mentálního vývoje a pohybových schopností dítěte**, později dojde ke ztrátě již naučených schopností (psychomotorická regrese). Děti se většinou nedožívají doby delší než 5 let. Jsou však výjimky, kdy nemoc nastupuje později

- Léčba mitochondriálních nemocí:

1) Nekauzální terapie (vitamíny, uprava glykemie, hormony...)

2) Kauzální terapie („výměna mitochondrií“

- Při in vitro oplodnění (nejčastěji zdravá dárkyně + jádro vajíčka

(Legální např v Velké Británii. Dítě pak má vlastně tři rodiče)

Moderní téma medicíny a etiky:

CRISPR – „nužky na genetickou informaci“

- (pro **jádro** docela funguje, nejde dostat u **mitochondrie** přes dvě membrány)

(Čína --- 2020 anti HIV zásah

Etické problémy:

- 1) Ustříhneme: Nemůžeme vědět co například CCR5 změni například na inteligenci (pokus s myší)
- 2) Nůžky nejsme schopni zacílit jen na dané místo DNA (co když ním to vystřihne jinde)



- Frekvence MITOCHONDRIÁLNÍCH NEMOCÍ v populaci 1:4000
- (ještě před 20-30 lety se ani v Evropě nevěnovala pozornost)

Mitochondrie a nádory

Důvody, proč jsou mitochondrie asi 10 krát náchylnější na poškození DNA více než DNA jaderná:

- mitochondriální DNA nemá takové **množství opravných systémů** jako jaderná DNA,
- **mitochondrií je v buňce mnoho** a jejich DNA se musí dělit stejně často jako se dělí buňka sama, **nedělí se však jen jedna mitochondrie, nýbrž všechny mitochondrie v buňce přítomné, tím stoupá pravděpodobnost vzniku chyby (v porovnání s dělením jednoho jádra),**
- mitochondriální DNA nemá histony,
- mitochondriální DNA **je velice blízko dýchacímu řetězci a tudíž i radikálům, které se při reakcích v dýchacím řetězci tvoří,** z toho důvodu je vyšší pravděpodobnost poškození její DNA těmito radikály

- **Mitochondrie spouští apoptozu**

- Mitochondriální DNA komunikuje s DNA v buněčném jádru a ovlivňuje některé buněčné procesy jako je zejména řízená buněčná smrt (apoptóza). Jeli buňka poškozená, jsou to právě mitochondrie, které vydají buněčnému jádru signál k likvidaci sama sebe a celé buňky.
- Tento proces má zásadní význam pro obnovování a zdraví celého organismu a umožňuje nám dlouhodobě přežít. Špatně fungující mitochondrie se manifestují jako poruchy v metabolismu a vedou k celé řadě civilizačních chorob. Není-li proces řízené buněčné smrti plně funkční, přežívají poškozené buňky, které se mohou začít nekontrolovaně množit a způsobit rakovinu.

Mitochondrie a nádory

Výzkum: CO JE DŘÍVE SLEPICE NEBO VEJCE ?

Mutace jádra až následně zkrat v metabolismu mitochondrie?

Nebo zkrat v metabolismu a až následně Mutace ?

