

odpowiedzi immunologicznej. Wiąże się to z obecnymi w ich krwioobiegu matczynymi immunoglobulinami przeciw tym antygenom, a przez to brakiem zapotrzebowania na produkcję własnych przeciwciał. Patrząc krótkoterminowo, dla młodych jest to zjawisko pozytywne, ponieważ ogranicza ich koszty związane z uruchomieniem odpowiedzi immunologicznej w okresie krytycznym dla ich rozwoju. Pozwala im w inny sposób spożytkować zasoby, które w przeciwnym wypadku musiałyby zostać przeznaczone na obronę organizmu. Jednak długofalowym skutkiem efektu bloku jest zmniejszenie własnej odporności młodych w późniejszym życiu. Dzieje się to, ponieważ w pewnym momencie opieka matki, w postaci jej przeciwciał w krwioobiegu młodych, przestaje funkcjonować. Zanik matczynych immunoglobulin jest naturalną kolejną rzeczą i u różnych gatunków

następuje w trochę innym czasie. Jednak problemem staje się fakt, że młode nie wytworzyły swoich własnych przeciwciał przeciwko konkretnym antygenom, a przez to nie wykorzystywały początkowego etapu życia na utworzenie pamięci immunologicznej.

Patrząc na ogrom korzyści płynących z transferu matczynych przeciwciał, wydają się one przysłańc ewentualne negatywne skutki. Pokazują, że samica może mieć bardzo duży wpływ na jakość swoich dzieci. Fenotyp potomstwa nie zależy jedynie od otrzymanej kombinacji genów i środowiska w jakim rozwija się dany osobnik, ale również od fenotypu matki lub środowiska, w którym ona żyje. Ten wpływ przejawiający się między innymi poprzez przekazywanie młodym matczynych przeciwciał, może zapewnić potomstwu lepszy start.

Edyta Podmokła jest doktorantką w Instytucie Nauk o Środowisku, UJ; jej promotorem jest prof. Mariusz Cichoń. Zajmuje się badaniem pasożytami krwi u sikory modrej jak również efektami matczynymi, a szczególnie przekazywaniem matczynych przeciwciał. Instytut Nauk o Środowisku, Zespół Ekologii Populacyjnej. E-mail: edyta.podmokla@uj.edu.pl.

MOLEKULARNA SZYNA ELEKTRYCZNA W BIOLOGICZNYCH UKŁADACH ENERGETYCZNYCH

Rafał Pietras, Ewelina Cieluch, Monika Czaplą (Kraków)

Przyzwyczajeni do różnorodności otaczającego nas świata organizmów żywych, patrząc przykładowo na pieczarkę i krokodyła, często nie zdajemy sobie sprawy, że pozornie tak różne formy życia zbudowane są z dokładnie takich samych „cegielek”, do których zaliczamy aminokwasy, tłuszcze, cukry i kwasy nukleinowe. Podobnie jak z cegły jesteśmy w stanie wybudować zarówno domek jednorodzinny, pałac, most i wiele innych rzeczy, tak z wymienionych wyżej elementów budulcowych przyroda jest w stanie skonstruować wszystkie zamieszkujące naszą planetę organizmy. Chociaż każdy z wymienionych składników jest niezbędny do życia i pełni w komórce charakterystyczną dla siebie funkcję, najbardziej wszechstronne i zróżnicowane właściwości wykazują zbudowane z aminokwasów białka. Różnorodność ta dotyczy zarówno ich budowy jak i pełnionych funkcji, wśród których można wymienić: katalizę enzymatyczną, funkcje transportowe – np. przenoszenie tlenu, skurcz mięśni, regulację przebiegu procesów biochemicznych, rolę w procesach immunologicznych i wiele, wiele innych.

Od ponad 100 lat naukowcy doszukują się analogii działania białek do znanych nam z codzienności urządzeń mechanicznych. Wszystko zaczęło się w 1901 r.

kiedy to profesor farmakologii Franz Hofmeister porównał komórkę do fabryki, która wykorzystując odpowiednie narzędzia i maszyny, z nieprzetworzonych materiałów uzyskuje produkty niezbędne do życia. Jako przykład takiej biologicznej maszyny można przytoczyć odpowiedzialną za wytwarzanie w mitochondriach wysokoenergetycznego związku ATP – syntazę ATP (F_0 - F_1 ATPazę), enzym który działa podobnie jak turbina w silniku Wankla (silniku z tłokiem obrotowym) spotykanym przykładowo pod maską Mazdy RX8. Funkcjonowanie tej turbiny molekularnej w uproszczeniu polega na tym, że protony przepływające przez kanał we fragmencie F_0 , wprawiają go w ruch obrotowy względem nieruchomego fragmentu F_1 , który zawiera miejsce katalityczne. Energia tego przepływu pozwala na cykliczną zmianę konformacji w obrębie fragmentu F_1 , umożliwiając syntezę cząsteczek ATP. Inne białko, mitochondrialny kompleks I, przypomina z kolei tłokowy silnik parowy, w którym energia transferu elektronów wykorzystywana jest przez białko do przesuwania jego struktur w górę i w dół, co pozwala na pompowanie protonów w poprzek błony mitochondrialnej.

Interesujących przykładów maszyn biologicznym jest znacznie więcej. Kolejnym z nich jest cytochrom

bc_1 (inaczej kompleks III lub oksydoreduktaza ubichinol:cytochrom c), w którym wyodrębnić można element mechaniczny w postaci jednej z podjednostek kompleksu, która podczas cyklu katalitycznego enzymu wykonuje ruch podobny do ruchu ramienia dźwigu przenoszącego różne materiały z miejsca na miejsce. Ponadto, jak wykazały najnowsze badania naszego zespołu, białko to zawiera elementy analogiczne do tych występujących w maszynach elektrycznych.

Cytochrom bc_1 – wszędobyłskie białko

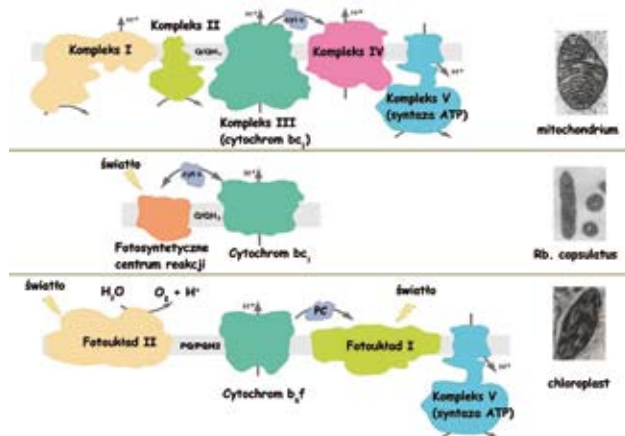
Z pozoru można by sądzić, że białko łączące w sobie elementy maszyny elektrycznej i mechanicznej występuje wyłącznie u złożonych organizmów. Nic bardziej mylnego, gdyż cytochrom bc_1 spotykamy praktycznie u wszystkich organizmów żywych. Znajdziemy go zarówno w błonach organizmów jednokomórkowych (np. bakterii), jak i błonach mitochondrialnych organizmów wielokomórkowych (ryc. 1). Odpowiednik kompleksu bc_1 – cytochrom b_6f występuje także u roślin (ryc. 1). Jego obecność zarówno u bakterii jak i u innych organizmów tłumaczy zaproponowana w 1970 roku przez Lynn Margulis teoria endosymbiozy. Głosi ona, że organella cytoplazmatyczne, takie jak mitochondria i chloroplasty występujące w komórkach eukariotycznych, powstały

w zamian substancje odżywcze i ochronę przed czynnikami środowiskowymi. Z biegiem czasu „pożarte” komórki bakteryjne utraciły zdolność do życia poza ciałem gospodarza przekształcając się w znane nam dziś organella komórkowe, a pełnione przez nie funkcje stały się niezbędne dla metabolizmu komórki gospodarza.

Cytochrom bc_1 – ogniwo łańcucha transportu elektronów

Transfer elektronów jest niezbędnym elementem, jednym z ważniejszych, procesów dla życia na Ziemi, takich jak fotosynteza i oddychanie tlenowe. W procesach tych ma miejsce odpowiednio: konwersja energii świetlnej, bądź energii chemicznej z utleniania składników odżywczych, na energię zgromadzoną w ATP – cząstce, która napędza komórkowe procesy wymagające nakładów energetycznych. Konwersja energii jest możliwa dzięki sprzężeniu transferu elektronów z transportem protonów w poprzek błony. Wygenerowana w ten sposób tzw. siła protonomotoryczna zużywany jest przez komórkę do syntezy ATP. Transfer elektronów zachodzi w układach przekaźników elektronów zgrupowanych w tzw. łańcuchy. Łańcuchy transportu elektronów utworzone są przez różne białka (ryc. 1), które zwykle są jednocześnie przenośnikami elektronów i pompami protonowymi. Zarówno u bakterii, jak i w komórkach eukariotycznych, cytochrom bc_1 (a u roślin cytochrom b_6f) stanowi centralny element łańcucha transportu elektronów (ryc. 1).

Mitochondrialny łańcuch transportu elektronów (ryc. 1) jest zespołem kofaktorów uszeregowanych według wzrastających potencjałów oksydoredukcyjnych. Kofaktory umieszczone są w czterech wielopodjednostkowych kompleksach białkowych (kompleksy od I do IV) zanurzonych w wewnętrznej błonie mitochondrialnej. Między kompleksami swobodnie dyfundują małe przenośniki elektronów. Jednym z nich jest błonowy, dwuelektronowy przenośnik koenzym Q10 (ubichinon/ubichinol w skrócie Q/QH₂), a drugim rozpuszczalny w wodzie jednoelektronowy przenośnik cytochrom c . Mitochondrialny kompleks III stanowi centralne miejsce komunikacji między tymi dwoma swobodnie dyfundującymi pulami nośników elektronów. Jednocześnie ma swój udział w tworzeniu siły protonomotorycznej, powstającej w wyniku przenoszenia protonów w poprzek błony w wyniku reakcji przyłączania i odłączania protonów od koenzymu Q10, które zachodzą po dwóch różnych stronach błony. Wspomniana wcześniej, syntaza ATP, nazywana często kompleksem V, jest ostatnim enzymem



Ryc. 1. Schematy łańcucha transportu elektronów pochodzące z: mitochondrium, bakterii *Rhodospirillum rubrum* oraz chloroplastu. Zaznaczony na turkusowo cytochrom bc_1 stanowi centralną część każdego z tych łańcuchów. [Źródła zdjęć: mitochondrium; <https://www.uni-rostock.de/fakult/medfak/anatomie/EM-Bilder.html>, chloroplast; <http://www.nrc-cnrc.gc.ca/eng/education/biology/gallery/chloroplast.html>, *Rhodospirillum rubrum*; http://ecoserver.imbb.forth.gr/microbiology/IMAGES/Rhodospirillum_rubrum.jpg]

w toku ewolucji z prokariotycznych endosymbiontów. Według tej teorii ówczesne komórki bakteryjne po wchłonięciu ich przez komórki eukariotyczne, nie ulegały strawieniu, lecz przekształcały się w endosymbionty zaopatrujące eukarionty w energię w drodze oddychania tlenowego lub fotosyntezy. Otrzymywały

biorącym udział w szeregu reakcji przekształcających energię z pokarmów na energię zgromadzoną w ATP.

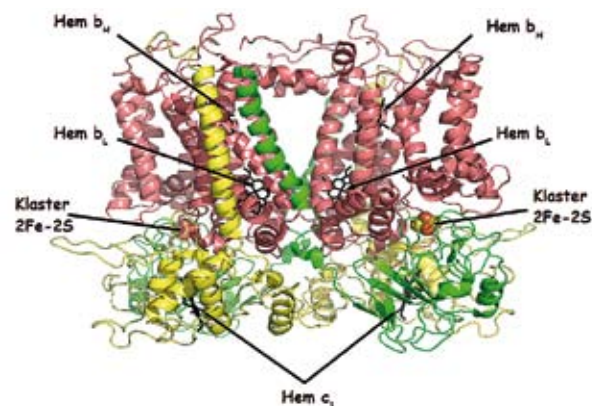
Cytochrom bc_1 z bakterii *Rhodobacter capsulatus* – białko modelowe

W skład fotosyntetycznego łańcucha transportu elektronów u purpurowych bakterii niesiarkowych *Rhodobacter (Rb.) capsulatus* (ryc. 1) wchodzi jedynie cytochrom bc_1 i bakteryjne centrum reakcji, w którym dochodzi do wzbudzenia elektronu dzięki absorbowanej przez białko energii świetlnej. Podobnie jak w mitochondrialnym łańcuchu transportu elektronów między oboma białkami przemieszczają się dwa rodzaje swobodnie dyfundujących przenośników elektronów. Po wyizolowaniu z bakterii tzw. chromatoforów, czyli pęcherzyków błon zawierających ten prosty łańcuch, możliwa jest analiza działania kompleksu bc_1 po wzbudzeniu błyskiem światła centrum reakcji. Zaktywowane w ten sposób centrum reakcji dostarcza substratów dla cytochromu bc_1 , którymi są zredukowany ubichinon i utleniony cytochrom c . Możliwość sterowania aktywnością cytochromu bc_1 powoduje, że bakterie *Rb. capsulatus* są dogodnym systemem modelowym do badań nad mechanizmem działania tego białka. Niewątpliwą zaletą opisywanych bakterii jest to, że z łatwością można je hodować w warunkach tlenowych i beztlenowych oraz w skuteczny i prosty sposób izolować z nich zarówno chromatofory, jak i czyste białko. Niezwykle istotny jest fakt, że bakterie *Rb. capsulatus* posiadają najmniej rozbudowaną i przez to łatwiejszą do badania formę kompleksu bc_1 wykazującą strukturalną i funkcjonalną homologię do jego mitochondrialnych odpowiedników. Dzięki opracowanemu systemowi manipulacji genetycznych na bakteriach *Rb. capsulatus* w szybki i łatwy sposób możliwe jest wprowadzanie do kompleksu mutacji punktowych. Co więcej dzięki temu, że bakterie w warunkach fotosyntetycznych mogą przeżyć tylko i wyłącznie w obecności działającego kompleksu bc_1 , prawie natychmiast można wskazać te mutacje, które całkowicie blokują funkcjonowanie białka. Umożliwia to stwierdzenie, które aminokwasy są niezbędne dla prawidłowego działania kompleksu.

Budowa cytochromu bc_1

Kompleks bc_1 jest białkiem błonowym. Występuje w postaci homodimeru zbudowanego z dwóch identycznych części (monomerów) ułożonych symetrycznie. W najprostszej formie, takiej jak u bakterii fotosyntetyzujących (*Rb. capsulatus*), każdy

z monomerów składa się tylko z trzech podjednostek katalitycznych – cytochromu b , cytochromu c_1 oraz białka żelazowo-siarkowego (w skrócie białko Fe-S) – stanowiących stały element struktury tego kompleksu również u innych organizmów. Hydrofobowy rdzeń całego kompleksu – cytochromu b – zbudowany jest z ośmiu przebiegających błonę helis połączonych ze sobą regionami pętlowymi. W jego obrębie znajdują się dwa miejsca katalityczne Q_o i Q_i (gdzie zachodzi utlenianie i redukcja chinonów) oraz dwa kofaktory w postaci hemów b_H i b_L . Cytochrom c_1 pod względem budowy możemy podzielić na dwie części: skierowaną do środowiska pozabłonowego głowę z wbudowanym kofaktorem w postaci hemu c oraz błonową kotwicę, za pomocą której białko łączy się z podjednostką b . Podobna w budowie jest trzecia podjednostka – białko Fe-S, gdzie również możemy wyodrębnić dwie części: zawierającą kofaktor (klastr 2Fe-2S) głowę oraz ułożoną w błonie kotwicę. Warto zauważyć, że podjednostki b i c można prosto przypisać danemu monomerowi, natomiast białko Fe-S oddziałuje swoimi częściami z oboma monomerami. Podczas gdy kotwica białka Fe-S związana jest z jednym monomerem, główka tego samego białka kontaktuje się z podjednostkami b i c_1 drugiego monomeru (ryc. 2).

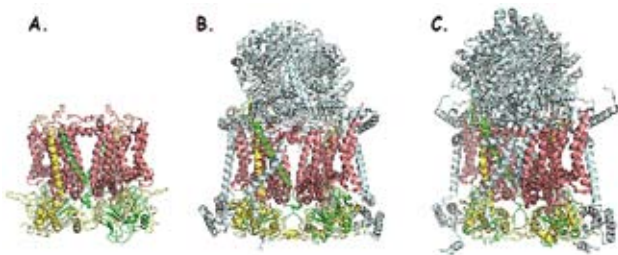


Ryc. 2. Struktura dimeru cytochromu bc_1 z bakterii *Rb. capsulatus* [Struktura 1ZRT zaczerpnięta z bazy PDB <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>]. Cytochrom b – oznaczono kolorem różowym, cytochrom c_1 – żółtym, białko Fe-S – zielonym.

Kompleks bc_1 występujący w mitochondriach organizmów eukariotycznych, charakteryzuje się bardziej skomplikowaną budową (ryc. 3). Przykładowo drożdżowy i wołowy monomer cytochromu bc_1 , oprócz opisanych trzech podjednostek katalitycznych, zawiera 8 dodatkowych podjednostek, których funkcja nie jest jeszcze w pełni poznana. Niemniej jednak wiadomo, że te dodatkowe elementy nie zawierają kofaktorów oksydoredukcyjnych, dlatego postuluje się, iż nie biorą one udziału w cyklu katalitycznym enzymu.

Działanie cytochromu bc_1 na przykładzie kompleksu bakterii *Rb. capsulatus*

Słyszając o transporcie elektronów najczęściej na myśl przychodzi nam prąd płynący w przewodzie elektrycznym. Jednak to nie jedyne miejsce gdzie zachodzi taki proces. Podobny przepływ, choć rządzący się innymi prawami, ma miejsce w każdej żywej komórce. Oczywiście nie odbywa się on przy udziale płataniny kabli, lecz przy pomocy specjalnych białek, które to ułożone w odpowiedni sposób tworzą opisane wcześniej łańcuchy transportu elektronów.



Ryc. 3. Przykłady struktur cytochromu bc_1 pochodzące z różnych gatunków [zaczerpnięte z bazy PDB – <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>]: bakterii *Rb. capsulatus* [1ZRT] (A), drożdży [1KMO] (B), wołu [1L0L] (C). Trzy podstawowe podjednostki: cytochrom b – różowy, cytochrom c_1 – żółty, białko Fe-S – zielony obecne są we wszystkich trzech wariantach białka. Dodatkowe podjednostki cytochromu drożdżowego i wołowego, nie pełniące funkcji katalitycznej, oznaczono kolorem jasnoniebieskim.

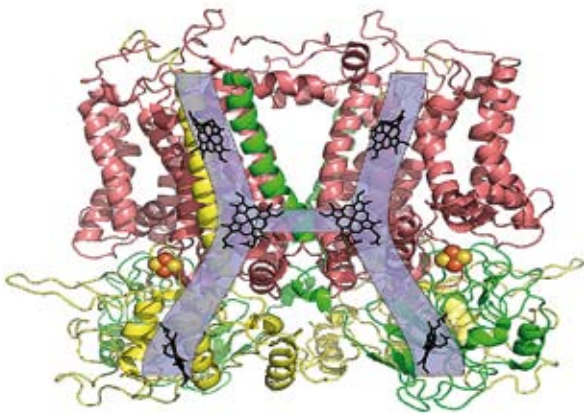
Proces przenoszenia elektronów przez kompleks bc_1 , któremu towarzyszy translokacja protonów w poprzek błony lipidowej jest dosyć skomplikowany. Powstaje więc pytanie: w jaki sposób elektron jest przenoszony przez białko? Oczywiście wewnątrz kompleksu białkowego nie ma zainstalowanych przewodów elektrycznych, a przekaz elektronu zachodzi poprzez odpowiednio rozmieszczone w obrębie całego kompleksu kofaktory (ryc. 2) – czyli wyspecjalizowane niebiałkowe grupy mające w tym przypadku, dzięki obecności zmieniającego stopień utlenienia żelaza, zdolność do pobierania i oddawania elektronu. To właśnie kofaktory wyznaczają drogi, po których transportowane są elektrony. W obrębie kompleksu bc_1 znajduje się kilka takich przekaźników tworzących dwa łańcuchy kofaktorów. Hemy b_L i b_H tworzą łańcuch kofaktorów o niskim potencjale (łańcuch b). Klaster 2Fe-2S i hem c tworzą drugi łańcuch kofaktorów cytochromu bc_1 – łańcuch o wysokim potencjale (łańcuch c).

Proces przekazu elektronów przez kompleks bc_1 ma początek w jednym z miejsc katalitycznych zwanym Q_o , znajdującym się w obrębie podjednostki cytochromu b . Dochodzi w nim do pobrania dwóch elektronów z ubichinolu. Jeden z elektronów zostaje przekazany na białko Fe-S, które przemieszcza się

z pozycji bliskiej miejscu Q_o w pobliże cytochromu c_1 umożliwiając w ten sposób przekazanie elektronu dalej i zabezpieczenie przed powrotem elektronu do miejsca Q_o . Następnie elektron z cytochromu c_1 trafia na swobodnie dyfundujący poza błoną cytochrom c . Drugi z elektronów, z miejsca katalitycznego Q_o , poprzez układ hemów b_L i b_H przekazywany jest do drugiego miejsca katalitycznego cytochromu b – miejsca Q_i . Bierze tam udział w regeneracji cząsteczki ubichinolu, przez co zostaje ona zwrócona do obiegu. Podsumowując, bifurkacja czyli innymi słowy reakcja rozdzielania dwóch elektronów pochodzących z ubichinolu w miejscu Q_o , powoduje redukcję jednej cząsteczki cytochromu c i połowiczną redukcję ubichinonu w miejscu Q_i . Aby w pełni zredukować ubichinon w miejscu Q_i potrzebne są dwa pełne cykle pracy kompleksu bc_1 . Dodatkowo w czasie tych reakcji zachodzi uwalnianie protonów z ubichinolu po jednej stronie błony (czyli w miejscu Q_o) i pobieranie protonów na ubichinon po drugiej stronie błony (czyli w miejscu Q_i).

Ponieważ cytochrom bc_1 zbudowany jest z dwóch identycznych monomerów w świecie nauki powstały, wywołujące szereg dyskusji, pytania: jak dokładnie wygląda wędrówka elektronów przez cytochrom bc_1 , czy monomery działają niezależnie od siebie, czy może wzajemnie kontrolują swoje działanie oraz czy możliwy jest przekaz elektronu między monomerami? Pytania te przez długi okres czasu pozostawały bez odpowiedzi z powodu braku odpowiedniego modelu białkowego do badań. Trudność w skonstruowaniu takiego modelu stanowił fakt, że odpowiadające sobie podjednostki białkowe w dimerze powstają na matrycy tego samego genu. Taki sposób ekspresji białka skutkuje tym, że wprowadzając mutację do genu otrzymujemy ją automatycznie w obu odpowiadających sobie podjednostkach. W celu przebadania dróg wędrówki elektronu w kompleksie bc_1 potrzebny był model białkowy umożliwiający wprowadzanie mutacji w sposób asymetryczny, czyli tylko do jednego z monomerów. Udało się to w wyniku skonstruowania odpowiedniego systemu genetycznego, w którym gen kodujący podjednostkę cytochromu b został podwojony i połączony. W wyniku ekspresji zdublowanego genu w miejsce dwóch oddzielnych podjednostek b powstają dwie połączone ze sobą podjednostki, tworzące jedno duże białko fuzyjne. Skonstruowanie takiej formy umożliwiło przerwanie symetrii białka poprzez wprowadzanie w kontrolowany sposób mutacji wyłączających poszczególne kofaktory w obrębie tylko jednej z podjednostek b białka fuzyjnego. Dało to możliwość niezależnego eliminowania określonej drogi przekazu elektronów w obrębie jednego

lub drugiego monomeru. Dzięki temu możliwa stała się analiza wszystkich szlaków przekazu elektronów w kompleksie bc_1 . W wyniku przeprowadzonych eksperymentów okazało się, że cytochrom bc_1 przypomina rozdzielnie elektryczną, w której ułożenie dróg transportu elektronów kształtem przypomina literę H (ryc. 4).



Ryc. 4. H-kształtny układ dróg transportu elektronów w cytochromie bc_1 .

Kofaktory każdego z monomerów stanowią połowę litery H, w skład której wchodzi utworzona przez hemy b_L i b_H górna odnoga oraz przez klaster 2Fe-2S i hem c dolna odnoga. Okazało się, że elektrony mogą przemieszczać się swobodnie po wszystkich odnogach litery H, także między dwoma monomerami, wykorzystując do tego mostek utworzony przez hemy b_L pochodzące z obu monomerów. Udowodniono również, że wyłączenie jednej bądź dwóch gałęzi w dowolnej kombinacji nie powoduje wyłączenia całego enzymu. Układ w kształcie litery H, po którym transportowane są elektrony możemy porównać do działania szyny elektrycznej, będącej powszechnym składnikiem wielu urządzeń elektrycznych.

Gdy maszyna przestanie działać...

Choroby mitochondrialne

Prawidłowo pracujące maszyny molekularne są niezbędne do funkcjonowania organizmów. Nieprawidłowości w ich działaniu, bądź naruszenie ich struktury, które mogą być wynikiem działania różnych niekorzystnych warunków środowiska, mogą doprowadzić do dramatycznych skutków. W komórkach istnieje szereg zabezpieczeń przed produktami nieprawidłowego działania białek. Również same białka w drodze ewolucji zostały wyposażone w przeróżne mechanizmy zabezpieczające je przed uszkodzeniami, czy też alternatywne drogi działania zapobiegające utracie funkcji lub minimalizujące skutki ich nieprawidłowej pracy.

Mechanizmy zabezpieczające białka przed nieprawidłową pracą są nadal w wielu przypadkach słabo

poznane. Wciąż nie wiemy, jak cytochrom bc_1 zabezpiecza się przed tzw. „krótkimi spięciami” czy „wyciekami” elektronów z drogi, po której normalnie przemieszczają się one przez białko. Każdy taki „wyciek” elektronu może doprowadzić do powstania wolnych rodników, które uszkadzają nie tylko kompleks bc_1 , ale również pozostałe elementy komórki. Kolejną zagadką jest wciąż przyczyna, dla której występuje on jako dimer. Wiadomo już, że elektron może przemieszczać się w obrębie jednego monomeru i pomiędzy monomerami wchodzącymi w skład dimeru kompleksu bc_1 po ścieżkach w kształcie litery H. Przed naukowcami stoi wyzwanie udowodnienia, że opisane rozmieszczenie dróg transportu elektronu zostało zaprojektowane po to, aby w razie uszkodzenia jednej części białka elektron mógł przemieścić się inną drogą, podtrzymując działanie kompleksu i zarazem blokując ucieczkę elektronu i powstawanie wolnych rodników. Zdarza się jednak, że nawet w tak dobrze zabezpieczonych maszynach coś zawiedzie. U człowieka takie uszkodzenia mogą doprowadzić do różnych, bardzo poważnych chorób, jak również do śmierci. Wszelkie uszkodzenia kompleksu bc_1 prowadzą do chorób klasyfikowanych jako choroby mitochondrialne.

Choroby mitochondrialne, jak wskazuje ich nazwa, wynikają z różnych zaburzeń w funkcjonowaniu mitochondriów. Organella te występują we wszystkich komórkach ciała poza krwinkami czerwonymi i są odpowiedzialne za generowanie większości energii potrzebnej do podtrzymywania życia i wzrostu organizmów. Kiedy coś zawodzi w ich działaniu, komórki otrzymują coraz mniej energii, co może doprowadzić do ich uszkodzeń, a nawet śmierci. Jeśli zaburzenia są rozległe, konsekwencje ponosi cały organizm. Zwykle w jednej komórce znajduje się kilkaset mitochondriów, a każde z nich zawiera kilka cząsteczek swojego kolistego DNA (mtDNA). Mitochondria ssaków i ptaków oraz zawarte w nich DNA mitochondrialne dziedziczone są prawie wyłącznie w linii matczynej i pochodzą z oocyty. Przed podziałem komórki, mitochondria również się dzielą, replikując wcześniej swój genom. Podczas podziału komórki mitochondria rozdzielane są losowo do komórek potomnych. Nawet gdy materiał genetyczny mitochondrium jest uszkodzony, nie musi trafić do każdej komórki potomnej właśnie ze względu na losowość rozdziału mitochondriów. Nie wszystkie białka mitochondrialne kodowane są w genomie mitochondrialnym, część z nich kodowana jest w genomie jądrowym, dlatego choroby mitochondrialne powodowane są przez mutacje dotyczące zarówno DNA mitochondrialnego jak i jądrowego. Mutacje te zaburzają normalną

pracę białek i RNA znajdujących się w mitochondriach.

Problem chorób mitochondrialnych komplikuje dodatkowo fakt, że przemiany energetyczne, które w nich zachodzą nie są jedynymi procesami, nad którymi mitochondria sprawują pieczę. Zaangażowane są również w takie procesy jak sygnalizacja komórkowa, wzrost i śmierć komórki, czy też kontrola cyklu komórkowego. W dodatku w zależności od tkanki, w której występują mogą być różnie wyspecjalizowane. Przykładowo w wątrobie utylizują amoniak w cyklu mocznikowym. W związku z tym, że mitochondria pełnią tak wiele różnych funkcji, co więcej funkcje te zmieniają się w czasie rozwoju, dojrzewania tkanek i przystosowywania się do środowiska, to wszystko sprawia, że choroby mitochondrialne są tak różne i powodowane nawet tą samą mutacją mogą dawać różne objawy w zależności od tkanki, a nawet i pacjenta. Zaburzenia w pracy mitochondriów powodują najczęściej szkód w tkankach o wysokim zapotrzebowaniu na ATP na przykład w mózgu, sercu, wątrobie, mięśniach szkieletowych, siatkówce. W zależności, które komórki są uszkodzone, choroby te mogą mieć różne symptomy, takie jak utrata kontroli motorycznej, osłabienie mięśni i ich ból, słaby wzrost, choroby serca, wątroby, cukrzyca, problemy z widzeniem, słyszeniem, opóźnienie umysłowe.

DNA mitochondrialne ma dużo wyższe tempo mutacji niż DNA jądrowe. Przypuszcza się, że odpowiedzialne są za to czynniki takie jak: brak systemu naprawczego mtDNA, brak histonów, które organizują strukturę DNA i duża ilość wolnych rodników w mitochondriach. Większość chorób mitochondrialnych wiązana z cytochromem bc_1 dotyczy jego uszkodzeń w obrębie podjednostki b (podjednostka niezbędna do prawidłowego złożenia się białka i jego działania) czyli jedynej z 11 podjednostek kodowanej przez mtDNA. Pozostałe podjednostki kodowane są przez jądrowe DNA, dlatego są mniej podatne na mutacje, co nie znaczy, że takie mutacje na nich nie występują. Całe spektrum mutacji prowadzących do utraty czy zmiany sensu informacji genetycznej powoduje dramatyczne skutki dla pacjenta. Mogą doprowadzić do tego, że białko wogóle nie będzie wbudowywane do błony mitochondrium lub jego aktywność będzie znacznie ograniczona. Dodatkowo samo białko z różnych przyczyn może być źródłem wolnych rodników, które mogą powodować mutacje DNA, jak również uszkadzać różne struktury komórkowe w tym sam

kompleks bc_1 . Z czym to się wiąże? Najlepiej obrazują to opisane już choroby powiązane z mutacjami w obrębie cytochromu b takie jak encefalopatia, kardiomiopatia, nietolerancja na wysiłek fizyczny, osłabienie mięśni, LHON - dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego Lebera i wiele innych schorzeń, które często występują jako zespoły chorób. Choroby te zwykle dziedziczone są od matki ze względu na sposób dziedziczenia mitochondriów. Mogą objawić się w różnym wieku pacjenta, co wynika z nagromadzenia defektywnych cząsteczek DNA w określonych tkankach w miarę rozwoju organizmu. Nie mniej jednak istnieją przypadki, w których choroba nie jest efektem odziedziczenia uszkodzonych mitochondriów lecz skutkiem spadku wydajności łańcucha transportu elektronów i nagromadzenia uszkodzeń w mitochondriach w ciągu życia. Mutacje cytochromu b zidentyfikowano nie tylko u pacjentów z typowymi chorobami mitochondrialnymi, ale również u pacjentów z różnymi nowotworami np. piersi, okrężnicy, jajnika.

Pozornie mogłoby się wydawać, że cytochrom bc_1 jest jedynie elementem większej układanki jaką jest łańcuch transportu elektronów. W rzeczywistości jest on jednak białkiem przypominającym skomplikowaną maszynę o precyzyjnym mechanizmie działania, której dysfunkcja prowadzi do poważnych dla całego organizmu konsekwencji. Dlatego też poznanie mechanizmu jego funkcjonowania jest niezwykle ważne nie tylko z punktu widzenia badań podstawowych, ale także może przyczynić się do opracowania nowych terapii, które w przyszłości będą mogły być użyte w walce z chorobami spowodowanymi usterką tego kompleksu.

Przykład cytochromu bc_1 pokazuje, jak bardzo zaawansowane pod względem budowy i funkcji mogą być budujące nasz organizm białka. Nie dziwi więc fakt porównywania ich do urządzeń mechanicznych i elektrycznych. Przyglądając się jednak analogii w budowie i działaniu białek oraz maszyn trudno oprzeć się wrażeniu, że nowatorskie rozwiązania, których człowiek używa do konstrukcji skomplikowanych urządzeń, zostały już kiedyś „wymyślone” i gdzieś „zastosowane”.