

## Study of the structure of “live” functioning mitochondria

At FLNP, in collaboration with the A.N. Belozersky Institute of Physical and Chemical Biology (Moscow State University), for the first time, small-angle neutron scattering (SANS) experiments were conducted on live functioning mitochondria. A mitochondrion is a cell organelle found in almost all eukaryotic organisms. Dysfunction of mitochondria leads to fatal diseases.

The mitochondrion consists of two membranes that divide its space into three compartments: matrix, intermembrane space and intercris-ae space (Fig. 1). The inner mitochondrial mem-

brane consists of 80% proteins and 20% lipids. This membrane has a large area and forms numerous folds called cristae. The SANS method allows one to easily change the sample environment, such as buffer composition, active additives that affect mitochondrial function, and temperature.

It was shown that under certain conditions the inner mitochondrial membrane forms ordered structures with a fixed distance between the membranes. Under normal (isotonic) conditions, the cristae of rat liver mitochondria have a “bag-like” shape, no ordering is observed. However, when the

matrix swells (when placing mitochondria in a hypotonic medium), mitochondrial cristae form double-membrane structures with a fixed distance between the membranes (Fig. 2) [1]. It should be noted that under these conditions, mitochondria produce energy more efficiently, respiratory proton pumps and ATP synthetase work as a single membrane enzymatic complex. Apparently, the reorganization of the structure of the cristae is interrelated with the structural organization of the entire system of oxidative phosphorylation of mitochondria [2, 3].

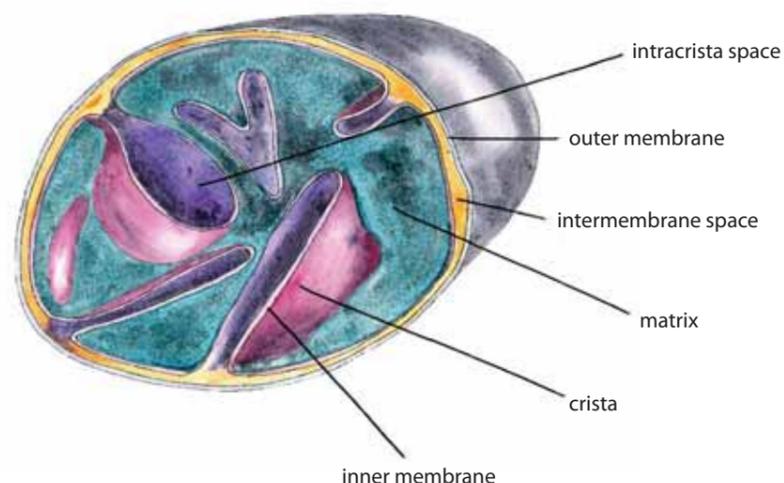
In contrast to liver mitochondria, heart mitochondria already have highly ordered cristae under normal conditions (Fig. 3A). Obviously, this is due to the high energy demand of the heart tissue and, as

a consequence, a high load on the mitochondria. As conditions change from normal to hypotonic, changes occur in the packing of cristae. The analysis of the data suggests the possibility of two variants of packing of the inner membrane: the formation of an inverted hexagonal phase by the membrane (Fig. 3B) or the formation of a multilamellar structure with two characteristic distances (Fig. 3C) [1].

The existence of two structural (and functional) states of mitochondria studied in this work opens up new possibilities for the search for mitotrophic drugs that selectively interact with such structures that can occur *in vivo* during swelling of mitochondria, which is often observed in certain diseases and under stress.

Fig. 1  
Structure of a mitochondrion.

Рис. 1  
Строение митохондрии.



## Исследование структуры «живых» митохондрий

В ЛНФ совместно с Институтом физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского (Московский государственный университет) впервые были проведены эксперименты по малоугловому рассеянию нейтронов (МУРН) на живых функционирующих митохондриях. Митохондрия — клеточная органелла, присутствующая практически во всех эукариотических организмах. Нарушения в работе митохондрий приводят к фатальным заболеваниям.

Митохондрия образована двумя мембранами, которые разграничивают её пространство на три компартмента: матрикс, межмембранное пространство и внутрикристное пространство (рис. 1). Внутренняя митохондриальная мем-

брана на 80% состоит из белков и на 20% - из липидов. Эта мембрана имеет большую площадь, поэтому образует много складок, которые называются кристами. Метод МУРН позволяет легко менять условия среды, такие как состав буфера, активные добавки, влияющие на функции митохондрий, а также температуру.

Было показано, что в определенных условиях внутренняя митохондриальная мембрана формирует упорядоченные структуры с фиксированным расстоянием между мембранами. В нормальных (изотонических) условиях кристы митохондрии печени крысы имеют «мешкообразную» форму, упорядочения не наблюдается. Однако при набухании матрикса (путем помеще-

Fig. 2. Structure of a liver mitochondrial crista under conditions of matrix swelling (hypotonic conditions), and heart mitochondrial cristae in normal (isotonic) conditions and hypotonic conditions.

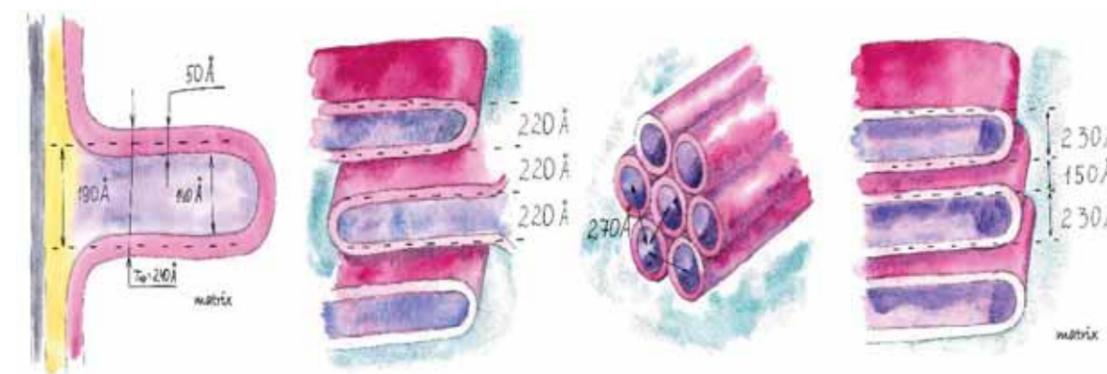


Рис. 2. Строение кристы митохондрии печени в условиях набухания матрикса (гипотонических условиях), и кристы митохондрий сердца в нормальных (изотонических) условиях и гипотонических условиях.

ния митохондрий в гипотоническую среду) кристы митохондрий формируют двухмембранные структуры с фиксированным расстоянием между мембранами (рис. 2) [1]. Стоит отметить, что в этих условиях митохондрии вырабатывают энергию более эффективно, дыхательные протонные помпы и АТФ-синтетаза работают как единый мембранный ферментативный комплекс. Видимо, реорганизация структуры крист взаимосвязана со структурной организацией всей системы окислительного фосфорилирования митохондрий [2, 3].

В отличие от митохондрий печени, митохондрии сердца уже в нормальных условиях имеют высокоупорядоченные кристы (рис. 3А). Очевидно, это связано с высокой энергетической потребностью сердечной ткани и, следовательно, высокой нагрузкой на митохондрии. При

переходе к гипотоническим условиям происходят изменения в упаковке крист. Интерпретация данных говорит о возможности двух вариантов упаковки внутренней мембраны: формирование мембраной инвертированной гексагональной фазы (рис. 3Б) или образование мультимембранной структуры с двумя характерными расстояниями (рис. 3В) [1].

Существование исследованных в работе двух структурных (и функциональных) состояний митохондрий открывает новые возможности поиска митотропных активных препаратов, избирательно взаимодействующих с такими структурами, которые могут возникать *in vivo* при набухании митохондрий, часто наблюдаемом при определенных заболеваниях и при стрессовых воздействиях.