

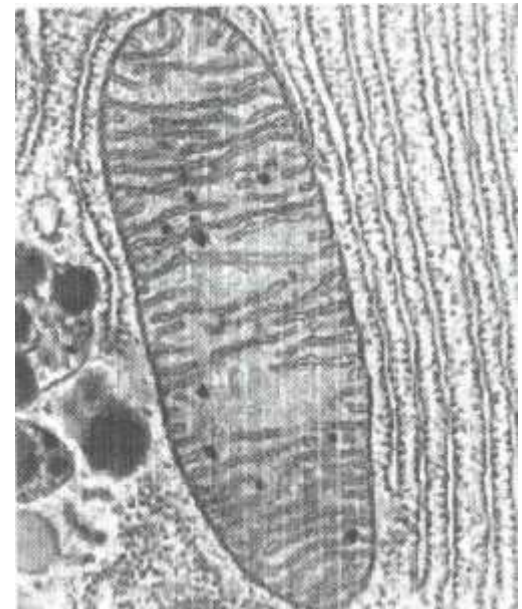
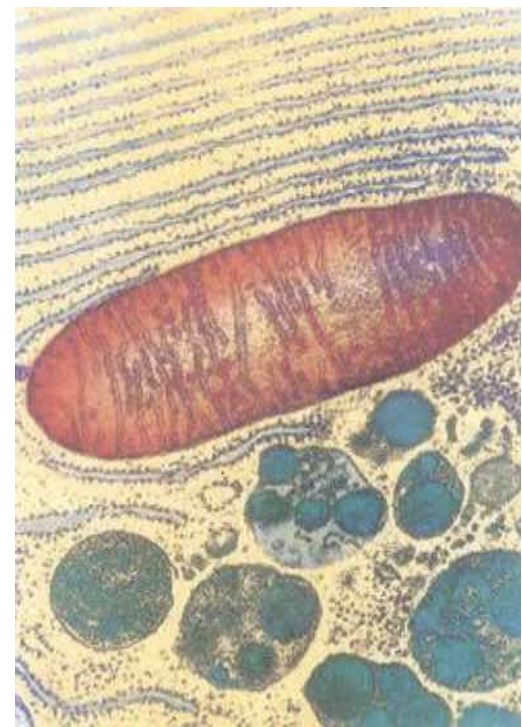


IL MITOCONDRIO

I MITOCONDRI

I mitocondri sono gli organuli responsabili della produzione di energia necessaria alla cellula per crescere e riprodursi. Queste reazioni, che nel loro insieme costituiscono il processo di **"respirazione cellulare"**, comportano il consumo di ossigeno e la produzione di anidride carbonica.

Il glucosio viene bruciato in presenza di ossigeno e l'energia liberata, immagazzinata e utilizzata sotto forma di ATP

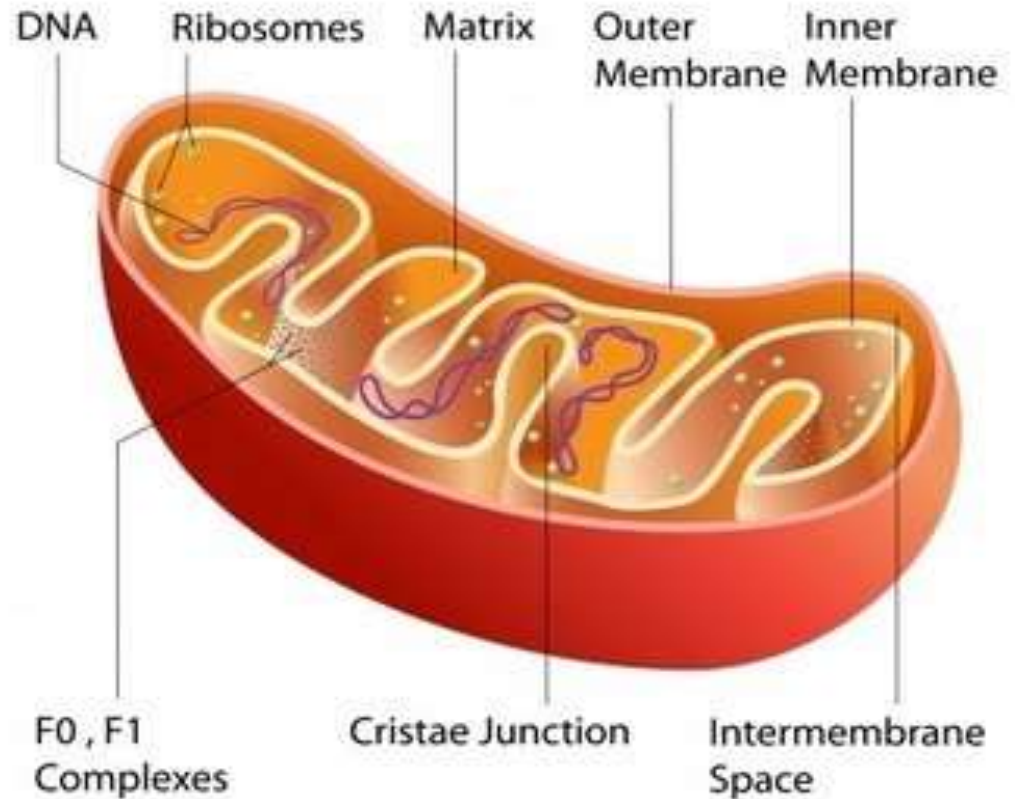


La struttura base dei mitocondri “animali” e “vegetali” e’ simile:

- una matrice interna,
- una membrana interna,
- uno spazio intermembranale,
- una membrana esterna.

Hanno forma sferico-ellissoide e dimensioni di circa $1\mu\text{m} \times 1-3\mu\text{m}$

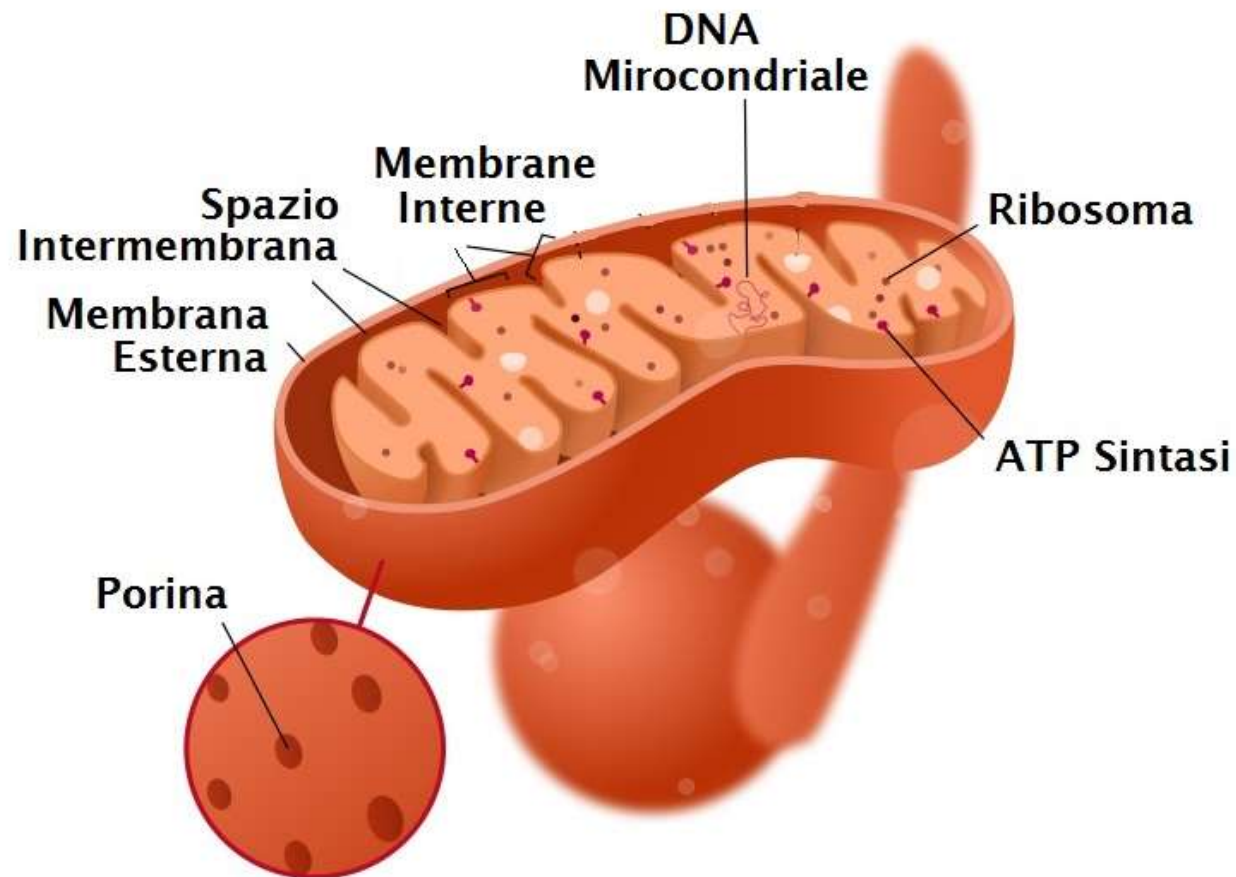
Il loro numero per cellula varia da centinaia a migliaia. Dipende dal tipo di cellula e dallo stadio di sviluppo



Distribuzione dei Mitocondri

- ❖ Tutte le cellule hanno mitocondri.
- ❖ La maggior parte dei mitocondri è localizzata in cellule ad alta richiesta energetica.
- ❖ Meno abbondanti in quelle cellule che lavorano in condizioni anaerobiche.

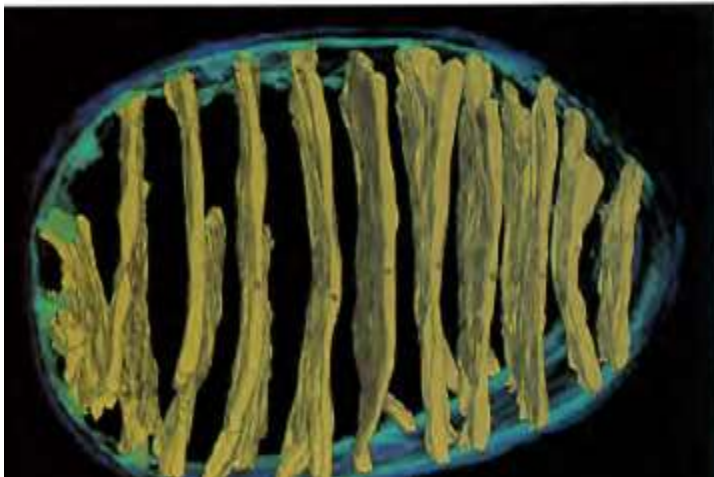
Il mitocondrio è delimitato da due membrane altamente specializzate che hanno funzioni diverse e che insieme creano due compartimenti mitocondriali separati



Doppia membrana:



- Membrana esterna Liscia
- Membrana interna ripiegata:
Creste mitocondriali



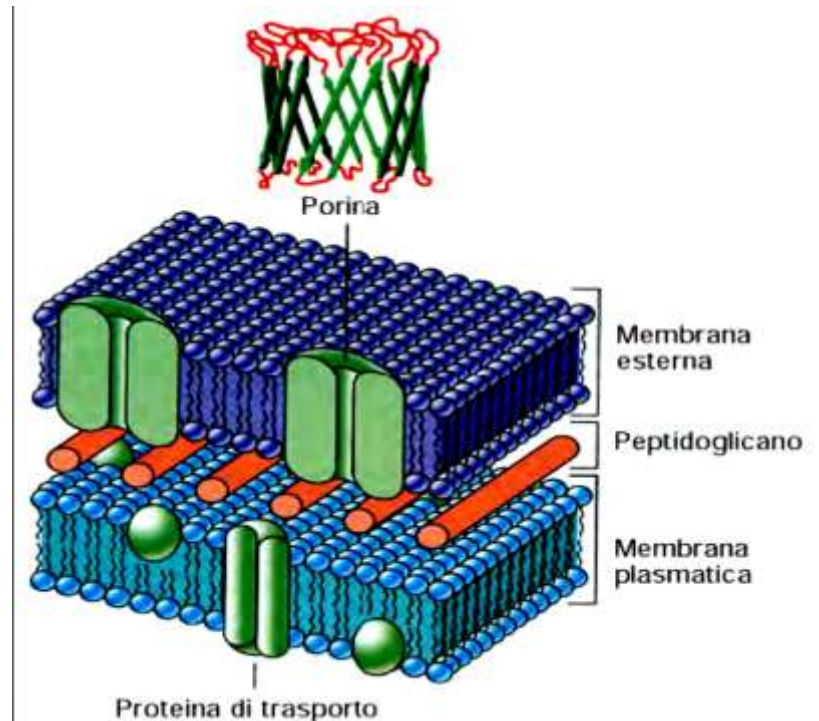
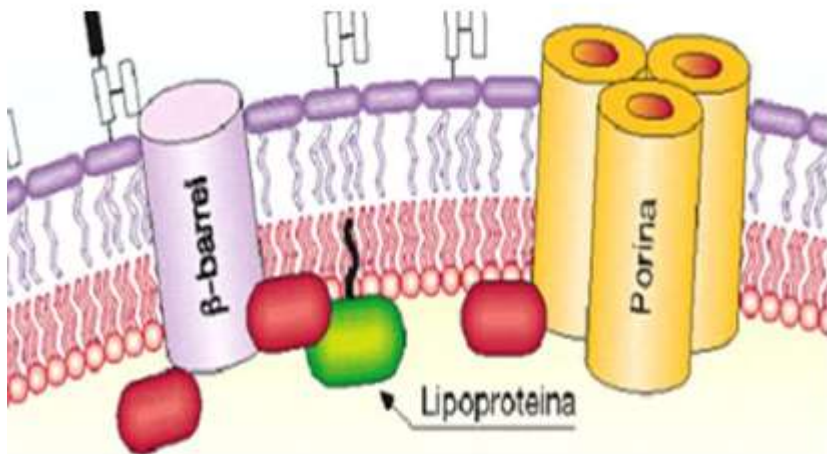
COMPOSIZIONE LIPIDICA DELLE MEMBRANE MITOCONDRIALI

Table 6.1 Lipid composition of mitochondrial membranes

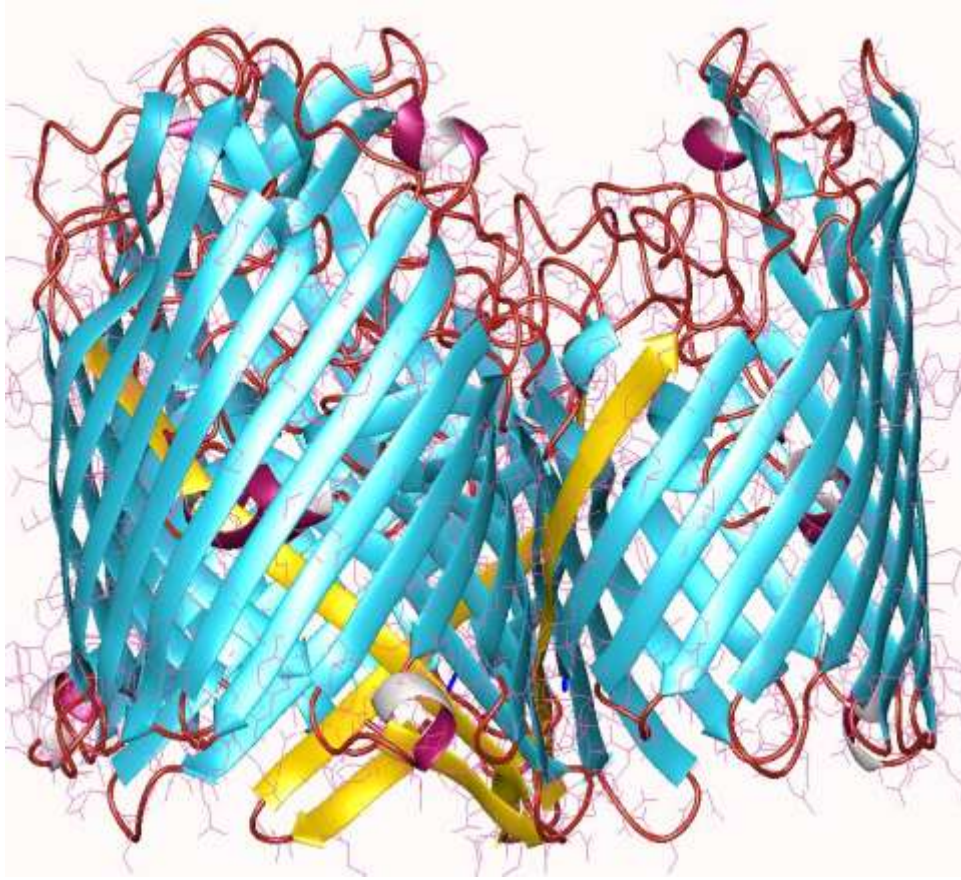
	Outer membrane	Inner membrane
	(mg/mg protein)	
Cholesterol	0.03	<0.01
Phospholipids	0.9	0.3
	(% total phospholipids)	
Phosphatidylcholine	55	45
Phosphatidylethanolamine	25	28
Phosphatidylinositol	14	4
Bisphosphatidylglycerol (cardiolipin)	3	22

MEMBRANA ESTERNA :

- È coinvolta principalmente nella traslocazione all'interno dell'organello di proteine mitocondriali sintetizzate nel citosol;
- È particolarmente ricca in lipidi e presenta circa il 12% di proteine;
- La più abbondante proteina è la **porina mitocondriale** che forma un canale attraverso la membrana esterna e permette il passaggio di proteine fino a 5KDa;
- Contiene diversi enzimi quali la NADH /citocromo b5 ossido-reduttasi, la monoamina ossidasi e enzimi coinvolti nell'ossidazione dell'adrenalina, nella degradazione del triptofano e l'allungamento degli acidi grassi.



LE PORINE



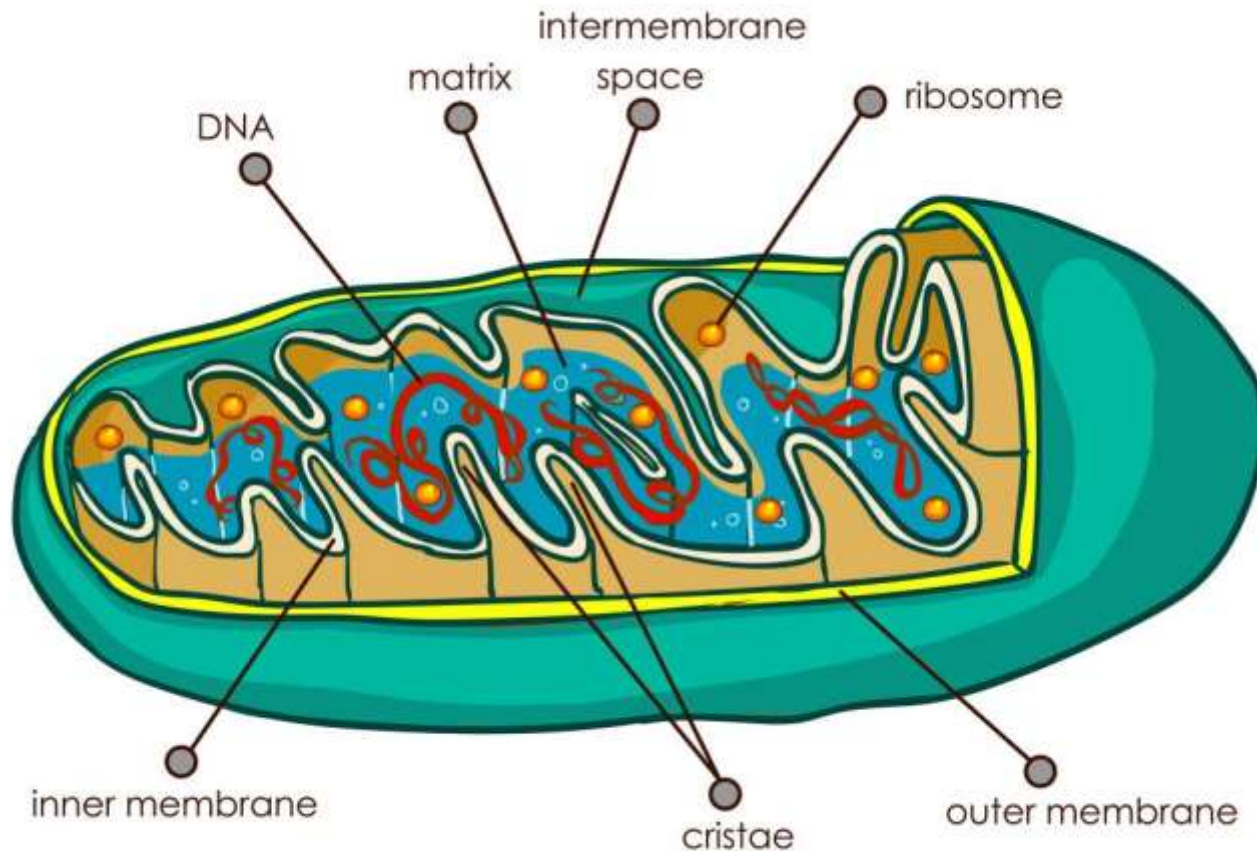
La porina mitocondriale ha una struttura secondaria rara a **foglietto- β anfipatico** in cui i residui degli aa che sporgono da un lato sono tutti idrofilici e quelli che sporgono dall'altro lato sono tutti idrofobici.

La porina mitocondriale (Voltage Dependent Anion Channel VDAC) risponde al potenziale della membrana mitocondriale interna. è aperta e quindi permeabile a bassi potenziali di membrana, quando invece il potenziale di membrana sale sopra i 20-30mV passa allo stato chiuso con permeabilità ridotta.

SPAZIO INTERMEMBRANA:

detto spazio bianco è chimicamente equivalente al citosol, per quel che riguarda le piccole molecole che contiene;

Proteine coinvolte nella morte cellulare programmata (apoptosi).



LA MEMBRANA INTERNA:

- ha proprietà di permeabilità selettiva, grazie alla presenza di specifici trasportatori,
- si invagina a formare dei ripiegamenti di forma tubulare detti “creste”. Queste introflessioni sono strettamente legate alla funzione del mitocondrio, in quanto la membrana interna ospita i complessi respiratori di trasporto di elettroni, i traslocatori di metaboliti e l'ATP sintasi. Le creste inoltre facilitano un intimo contatto con la matrice interna.
- Praticamente priva di colesterolo ma ricca di un lipide inusuale il difosfatidil-glicerolo, detto anche cardiolipina. La cardiolipina, che ha una bassa concentrazione nella membrana mitocondriale esterna, conta per circa il 20% del contenuto totale di lipidi della membrana interna;
- Contiene più di 100 diversi tipi di polipeptidi;
- Contiene un alto rapporto proteine/lipidi ($> 3:1$ in peso; circa il 20% del contenuto totale di proteine dei mitocondri)

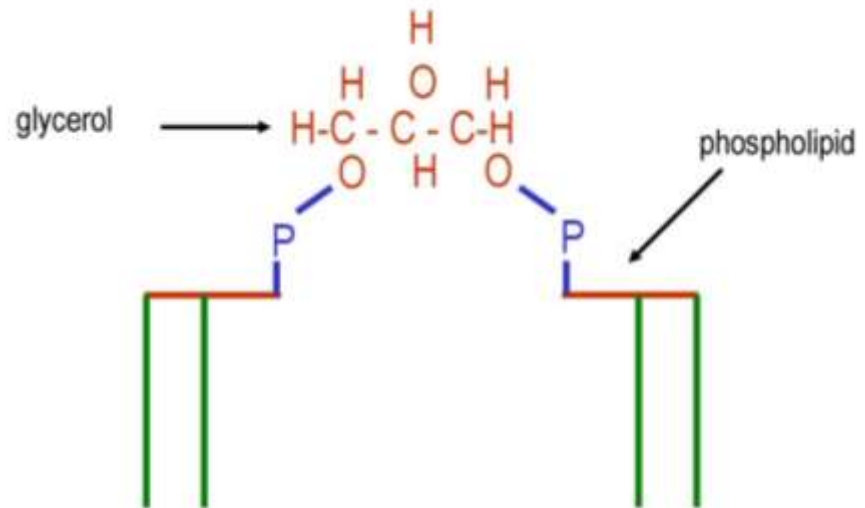
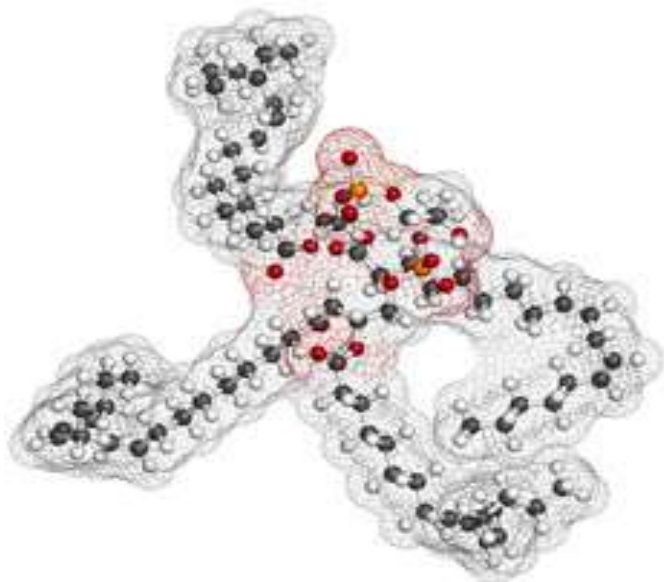
LA MEMBRANA INTERNA:

LA CARDIOLIPINA

La cardiolipina (difosfatidilglicerolo) è un lipide molto concentrato della membrana mitocondriale interna, ma anche nella membrana plasmatica dei batteri, ossia in membrane coinvolte nella trasduzione di energia.

La cardiolipina è un “doppio” fosfolipide inusuale, che contiene quattro catene di acidi grassi e che si trova principalmente nella membrana mitocondriale interna.

La cardiolipina è importante per ridurre la permeabilità ai protoni dando così origine al gradiente elettrochimico di protoni fra lo spazio intermembranario e la matrice dei mitocondri



LA MEMBRANA INTERNA:

E' la membrana specializzata per la trasduzione di energia ed è impermeabile a quasi tutti i piccoli ioni.

Vi si trovano tre tipi principali di complessi proteici:

Componenti della catena di trasporto di elettroni (catena respiratoria):

complessi I, II, III e IV.

L'ATP sintasi

Proteine di trasporto specifiche che mediano il trasporto di metaboliti verso e al di fuori della matrice mitocondriale.

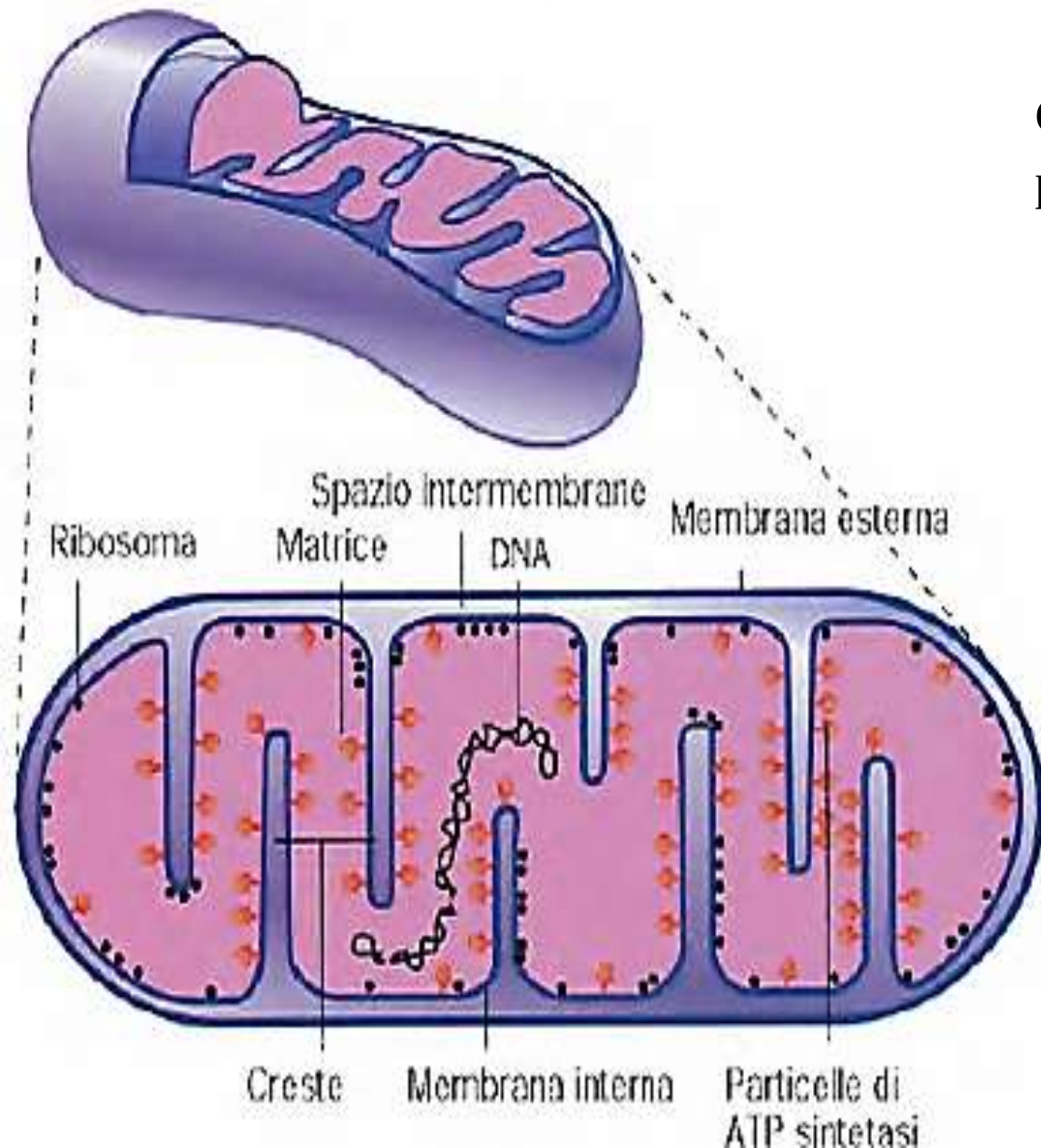
L'architettura e la grande fluidità della membrana mitocondriale interna facilitano le interazioni tra i componenti richiesta per la produzione di ATP e in particolare la diffusione laterale di piccole proteine coinvolte nel trasporto di elettroni della catena di trasporto degli elettroni.

Le creste differiscono in lunghezza, forma e numero, a seconda delle richieste energetiche della cellula.

Cellule normali: creste si allungano per metà della matrice.

Le creste sono presenti in numero elevato in corrispondenza di una elevata richiesta energetica.

Ad esempio nelle cellule muscolari le creste attraversano tutta la matrice e si presentano impacchettate molto strette.





**Mitocondri “Classici” Creste a ripiani.
Metà della matrice.**



**Mitocondri Attivi
Creste a ripiani strettamente
impilate
Attraverso tutta la matrice**

MATRICE

Consistenza di gel, dovuta ad elevata concentrazione di proteine idrosolubili (< 500 mg/ml).

Contiene diversi enzimi, in particolare quelli che catalizzano i vari passi del ciclo degli acidi tricarbossilici (ciclo di Krebs)

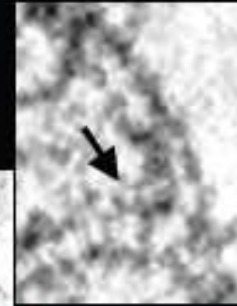
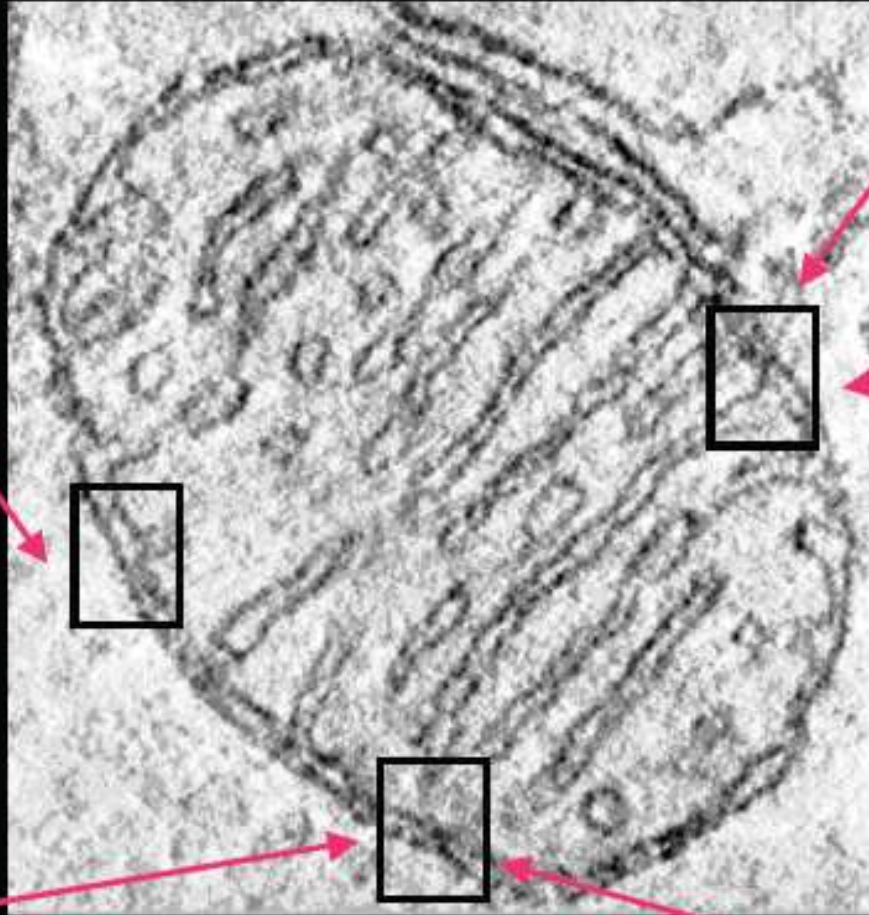
Contiene ribosomi e parecchie molecole di DNA a doppio filamento, di solito circolari.

Il DNA mitocondriale codifica per un piccolo n° di proteine coinvolte nel trasporto degli elettroni nelle creste mitocondriali, per due RNA ribosomiali e per una ventina di tRNA.

Dimensioni delle strutture di membrana



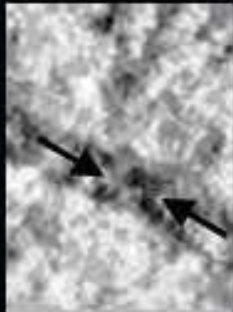
Spazio intermembrana
22 nm



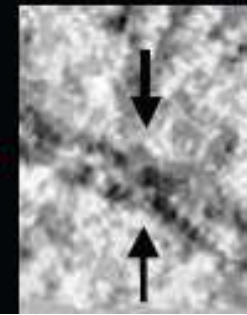
Giunzione delle creste
28 nm



Diametro delle creste
30 nm



Diametro punti di contatto
14 nm

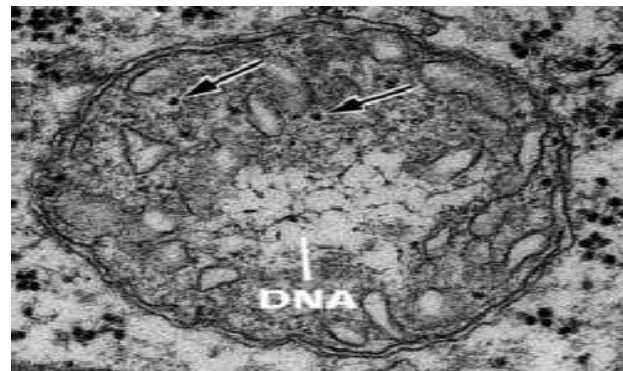
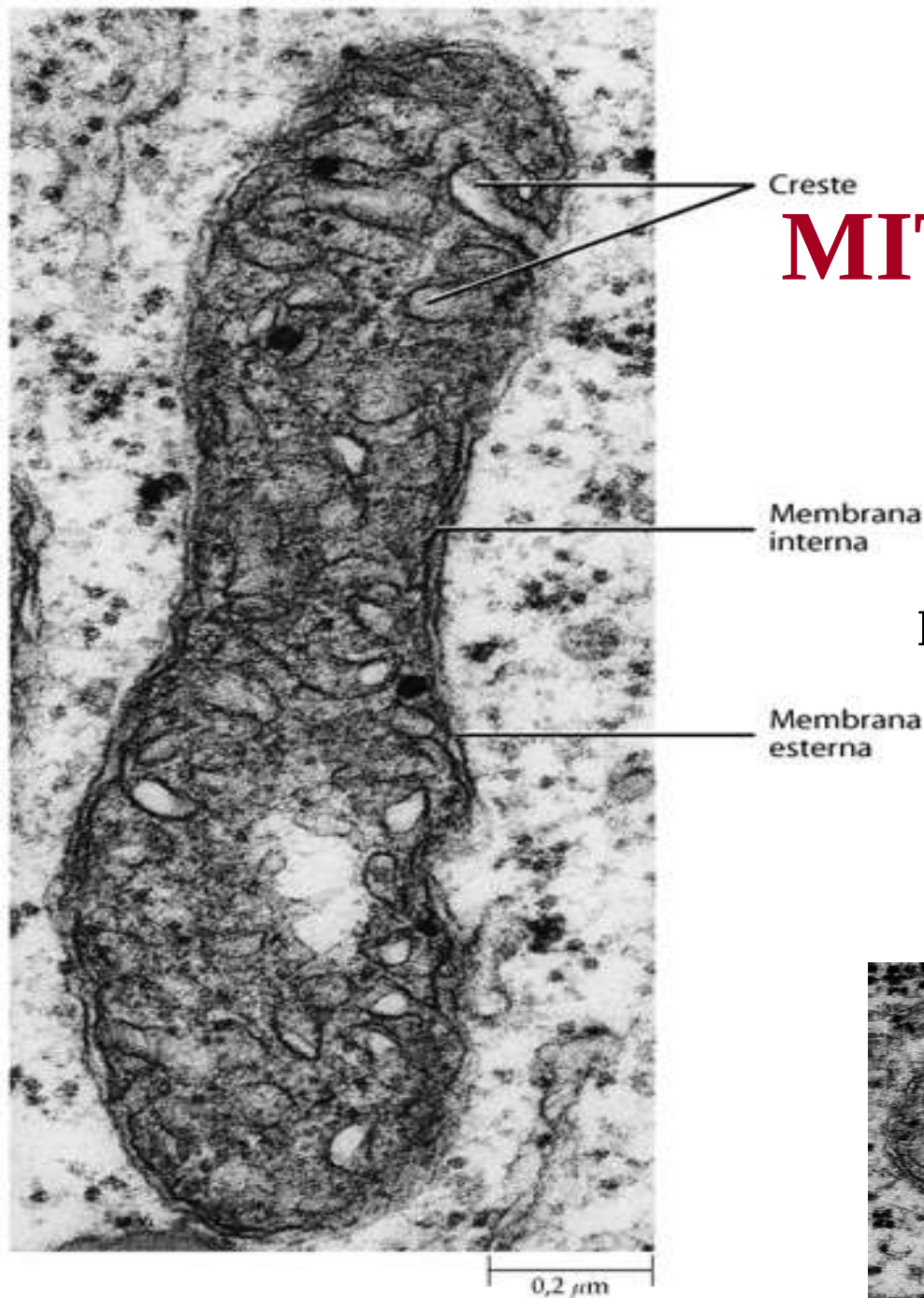


Punti di contatto
14 nm

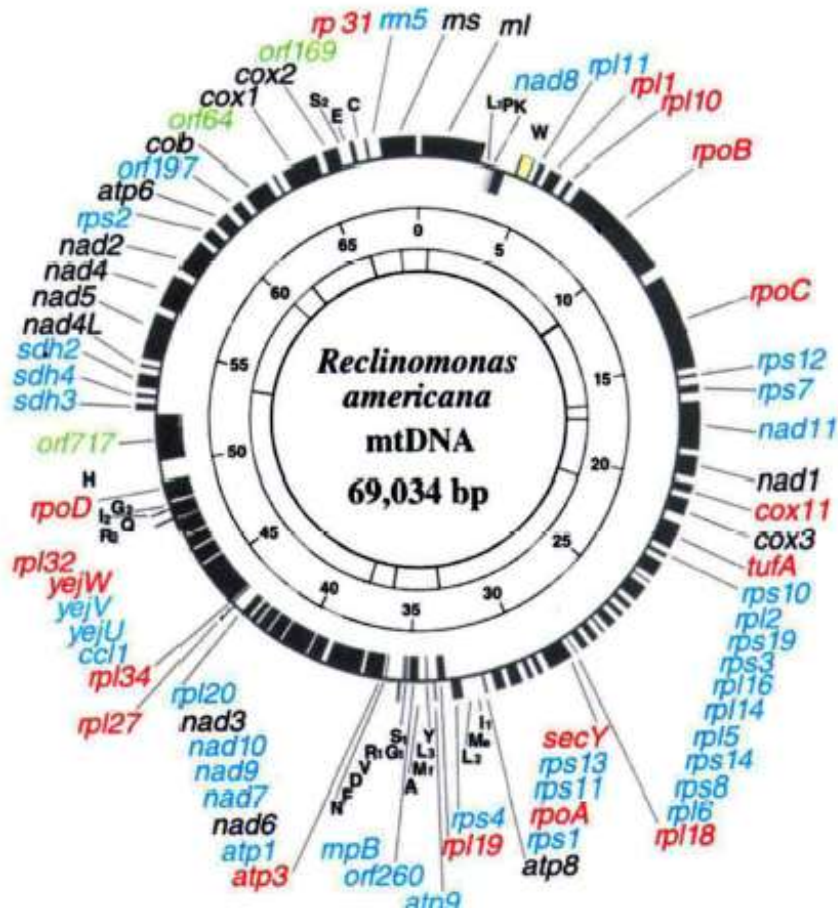
DNA MITOCONDRIALE

MITOCONDRI HANNO UN
PROPRIO DNA DI FORMA
CIRCOLARE E RIBOSOMI
DI PICCOLE DIMENSIONI.

IN REALTA' IL SUO
GENOMA E' MOLTO
PICCOLO.



Il genoma mitocondriale



I mitocondri sono dotati di un proprio DNA (mtDNA). L'mtDNA è estremamente piccolo, ha struttura circolare, e contiene solamente 37 geni: 13 geni che codificano alcune delle subunità proteiche dei complessi della catena respiratoria

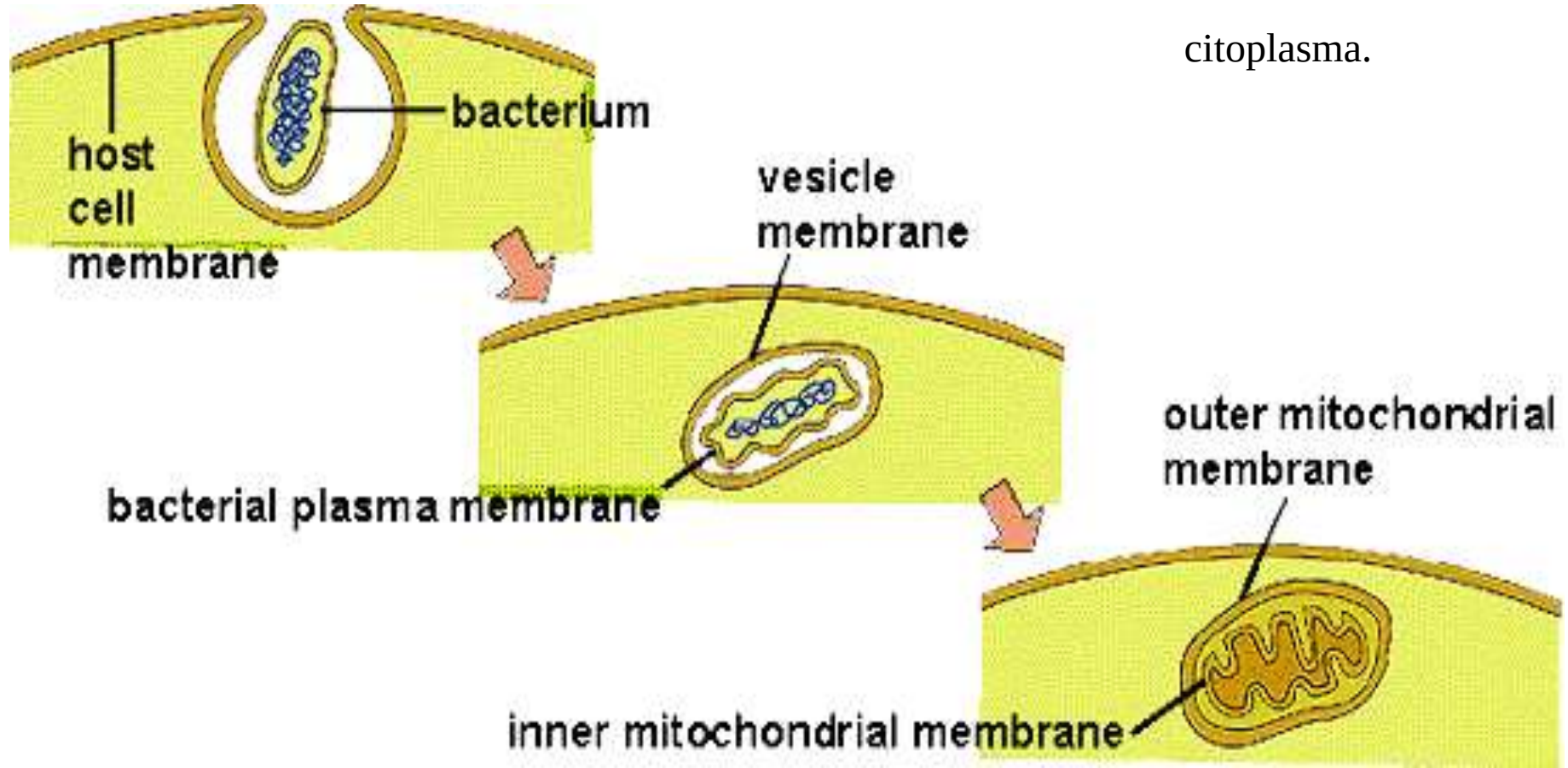
e 24 geni che codificano molecole indispensabili alla sintesi di tali subunità (2 RNA ribosomali, rRNA e 22 RNA transfer, tRNA).

Il genoma mitocondriale

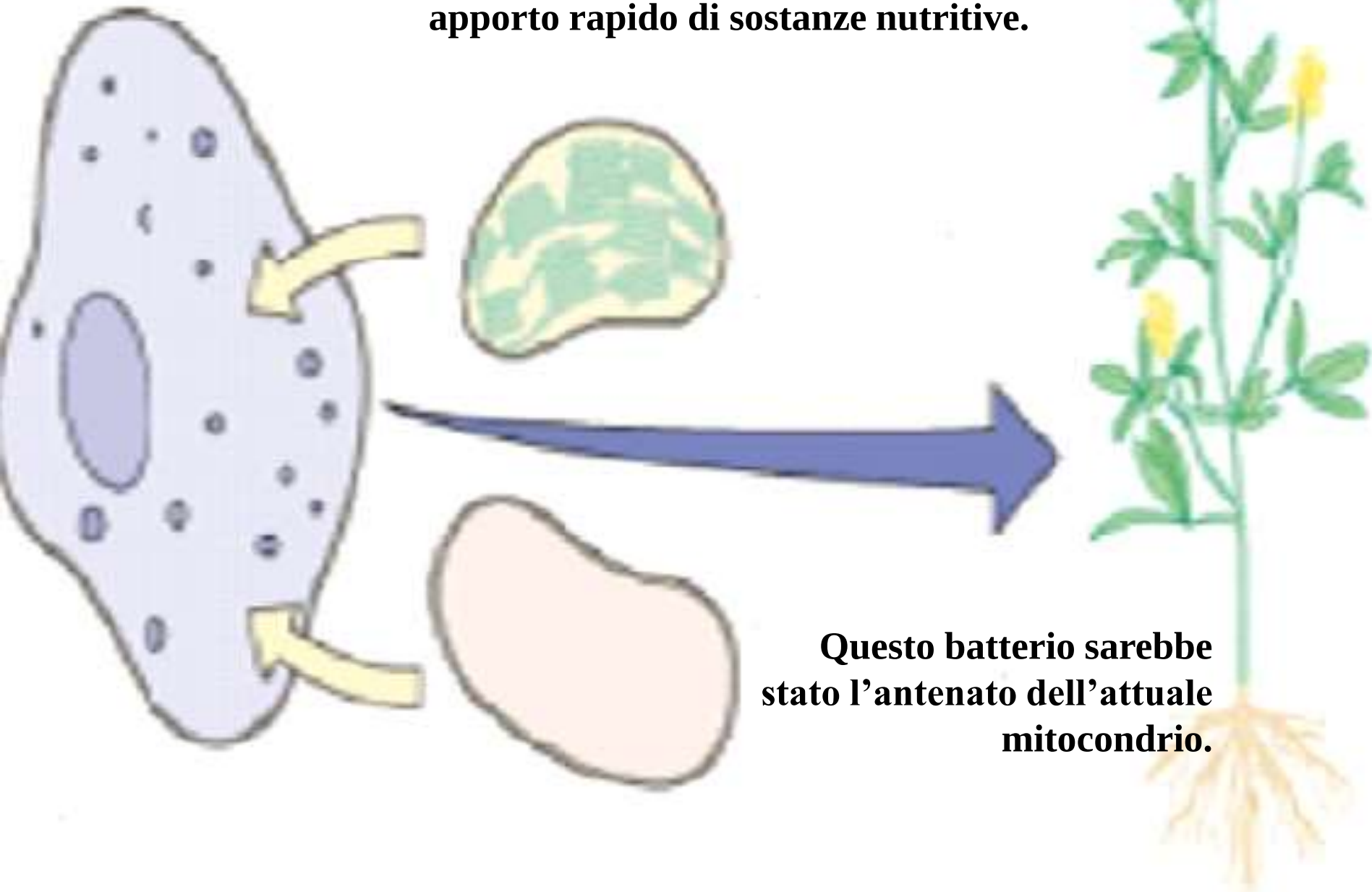
Durante la fecondazione, i mitocondri presenti nel nuovo individuo (zigote) provengono solo dalla cellula uovo (oocita). Una madre portatrice di una mutazione del mtDNA trasmetterà tale mutazione a tutti i propri figli, ma solo le figlie trasmetteranno a loro volta la mutazione alla loro progenie (**eredità matrilineare**).

Teoria endosimbiotica

Probabilmente quasi due miliardi di anni fa un batterio aerobio è stato fagocitato da una cellula eucariotica primitiva, stabilendosi nel suo citoplasma.

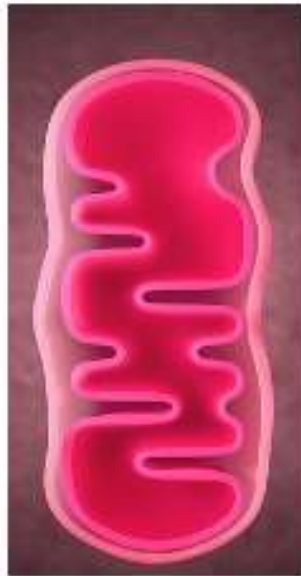


Si sarebbe così creato un rapporto simbiotico tra i due microorganismi: il batterio forniva energia in cambio di un ambiente stabile e riparato e di un apporto rapido di sostanze nutritive.

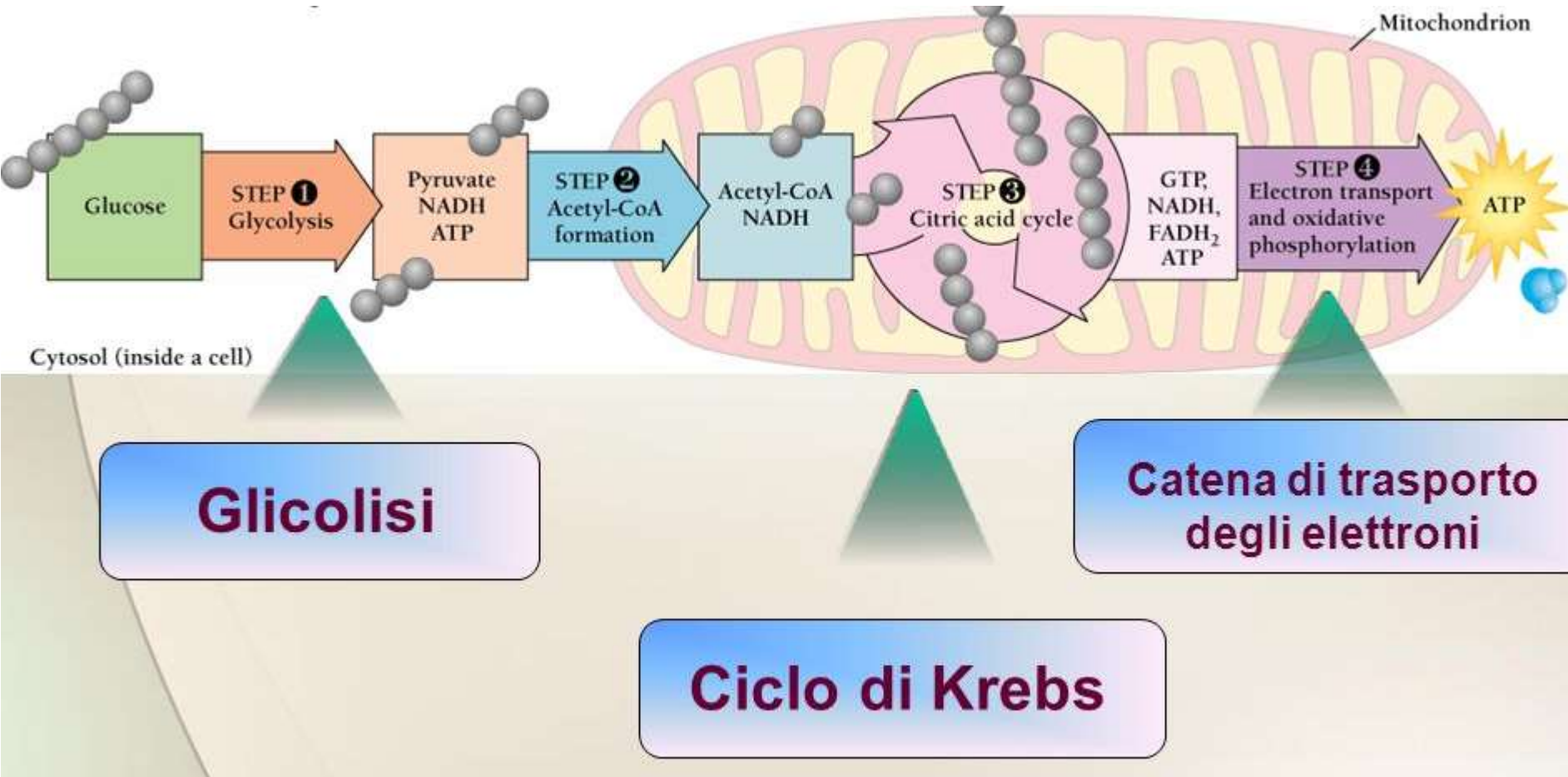


I mitocondri sono stati essenziali per l'evoluzione degli organismi eucarioti. Senza di essi gli organismi superiori sarebbero dipendenti dalla glicolisi anaerobia per tutto il loro ATP.

NEI MITOCONDRI IL METABOLISMO DEGLI ZUCCHERI è COMPLETATO : IL PIRUVATO, E' IMPORTATO NEL MITOCONDRIO E OSSIDATO COMPLETAMENTE A O_2 a CO_2 e H_2O . QUESTO COMPORTA UNA RESA ENERGETICA NOTEVOLMENTE SUPERIORE RISPETTO ALLA SOLA GLICOLISI.



Fasi della respirazione:



1. Glicolisi
2. Ciclo degli acidi tricarbossilici
3. Catena di trasporto degli elettroni mitocondriale

La respirazione e' un processo multistep in cui il

glucosio viene completamente ossidato a
CO₂ e H₂O

con concomitante produzione di ATP .



1

2

3

4

Glicolisi

Formazione
dell'acetil
coenzima ACiclo dell'acido
citricoTrasporto degli
elettroni
e chemiosmosi

Glucosio

Piruvato

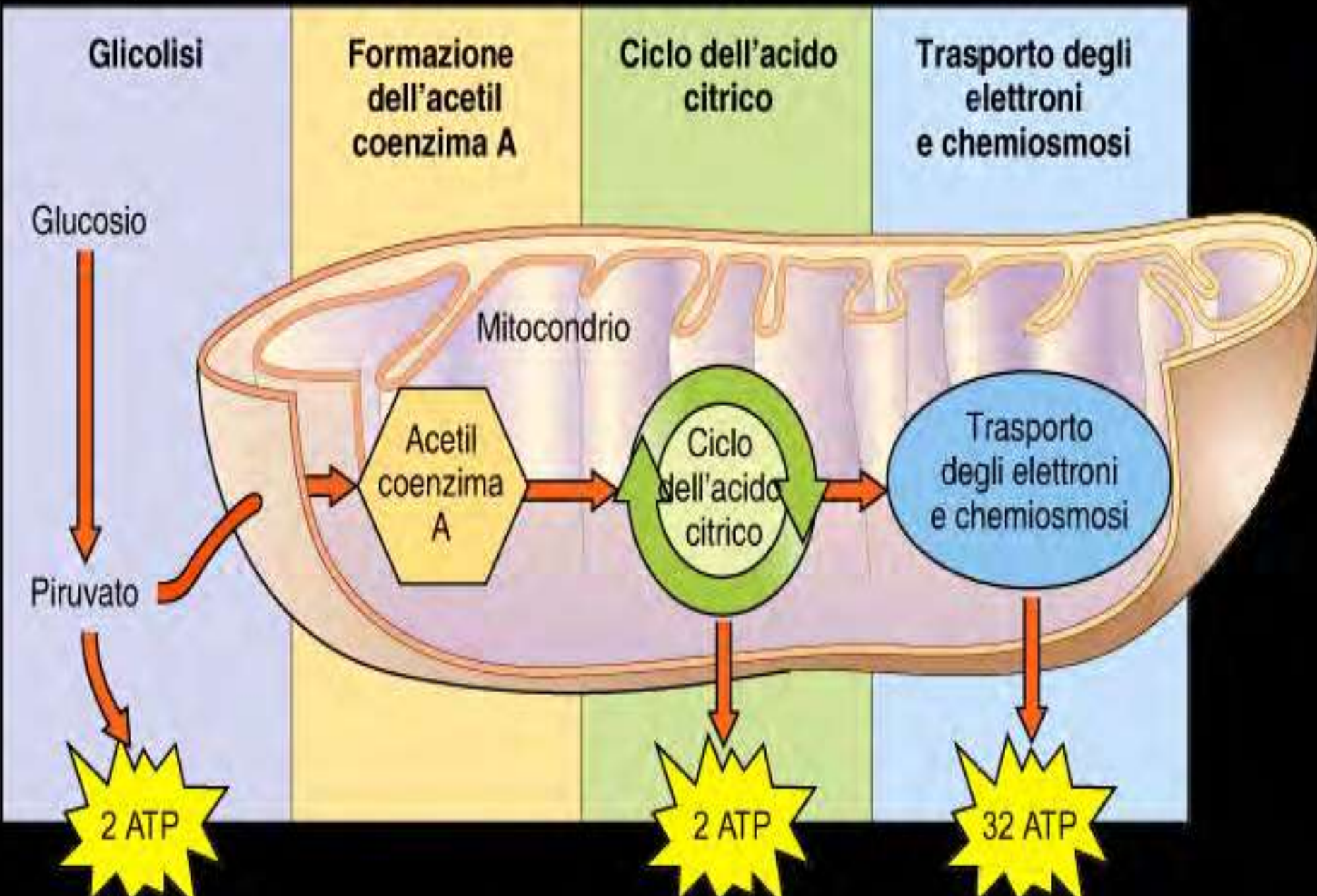
Mitocondrio

Acetil
coenzima
ACiclo
dell'acido
citricoTrasporto
degli elettroni
e chemiosmosi

2 ATP

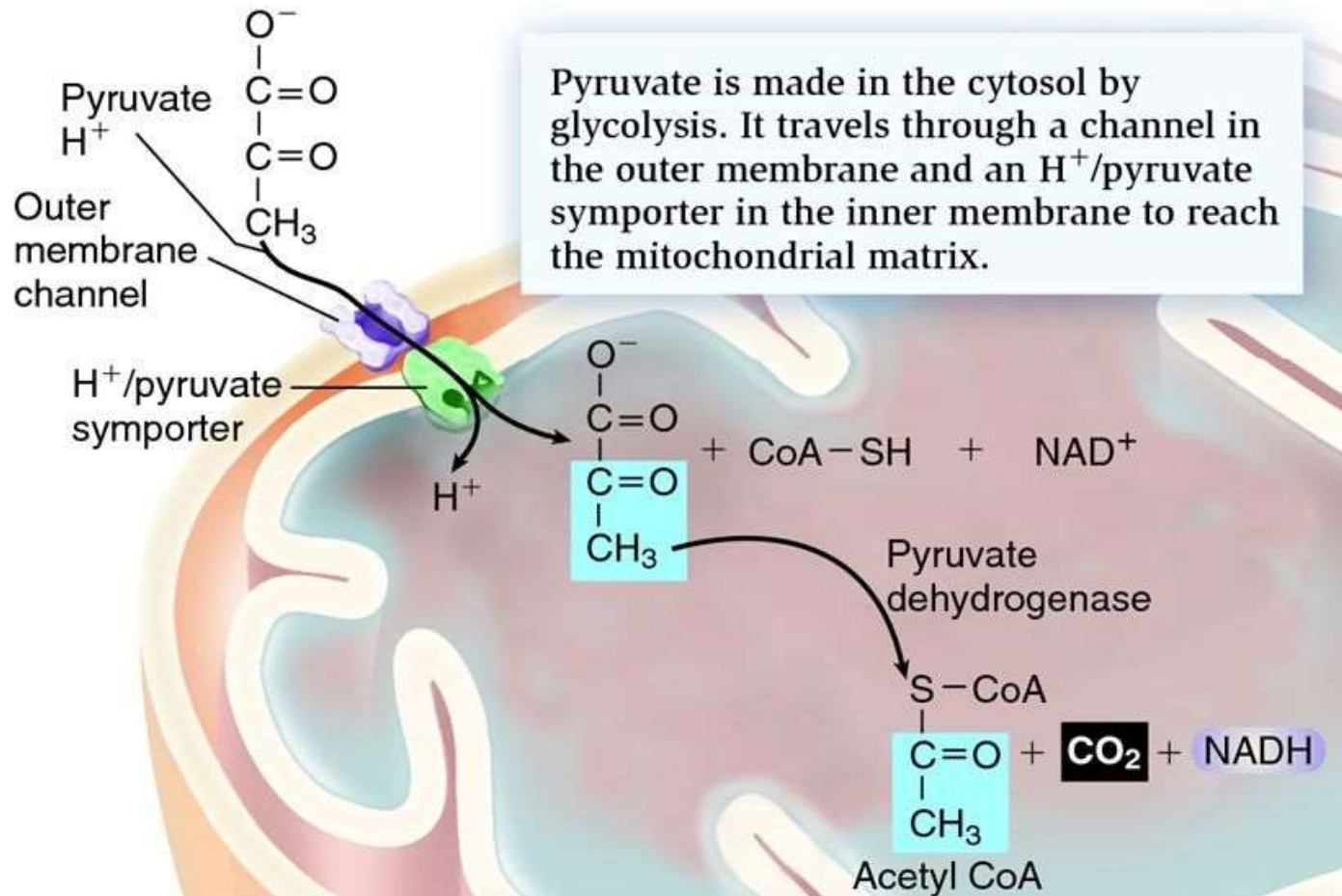
2 ATP

32 ATP



DECARBOSSILAZIONE DEL PIRUVATO

In condizioni aerobiche il piruvato è trasportato all'interno dei mitocondri in scambio con l'ione OH^- mediante il trasportatore per il piruvato («pyruvate carrier»).

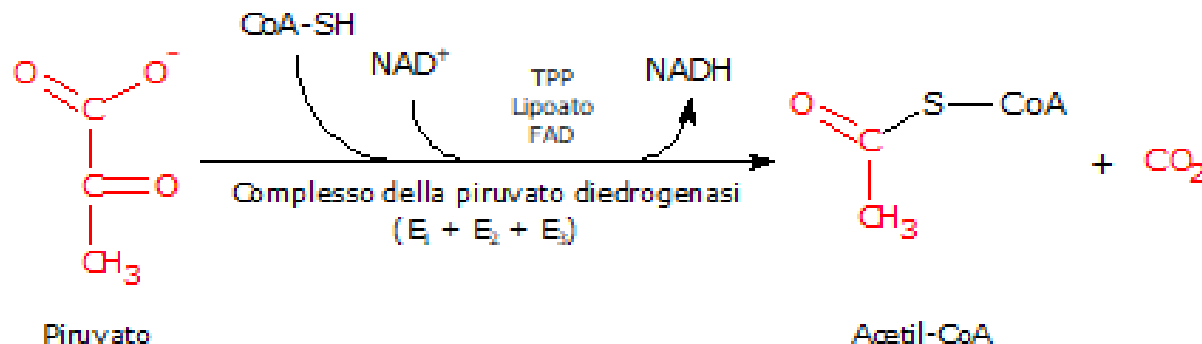


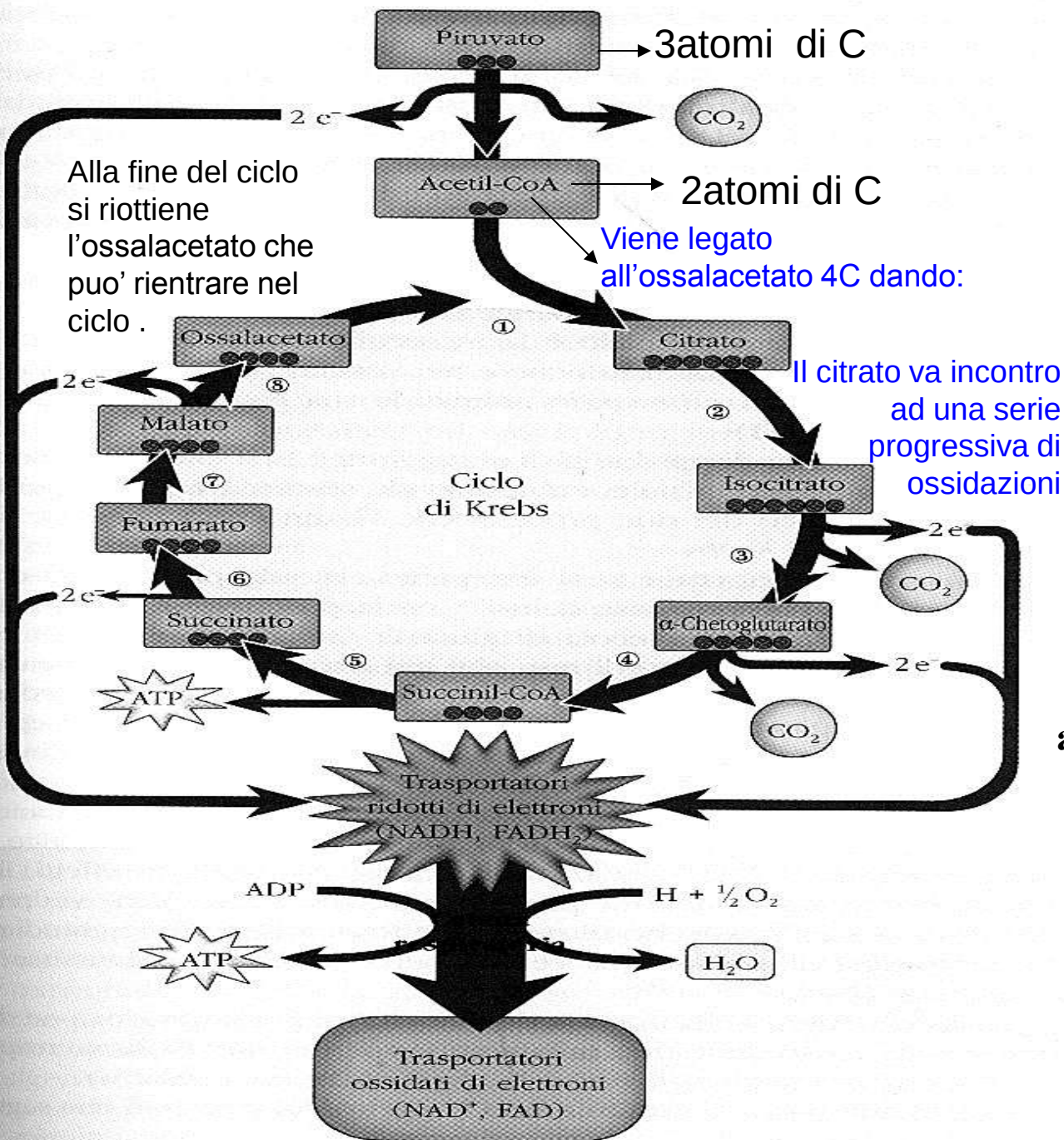
IL COMPLESSO DELLA PIRUVATO DEIDROGENASI

Le molecole di piruvato prodotte nella glicolisi sono trasportate attraverso la membrana mitocondriale interna verso la matrice, dove vengono decarbossilate per formare gruppi acetile, con 2 atomi di carbonio ($-\text{CH}_3\text{COO}^-$).

Il gruppo acetile forma in seguito un complesso con il coenzima A per formare **acetil-CoA**:

$\text{Piruvato} + \text{HS-CoA} + \text{NAD}^+ \rightleftharpoons \text{acetil CoA} + \text{CO}_2 + \text{NADH} + \text{H}^+$
La decarbossilazione del piruvato ed il trasferimento del gruppo acetile al CoA sono catalizzati dal complesso multienzimatico gigante della **piruvato deidrogenasi** nella matrice mitocondriale.





L'ACETIL CoA entra nel ciclo di Krebs, dove gli atomi di carbonio dell'acetil CoA vengono convertiti in CO_2 che è poi rilasciato dalla cellula come prodotto di rifiuto.

Il ciclo genera elettroni ad alta energia, portati dalle molecole trasportatrici attivate "NADH e $FADH_2$." QUESTI ELETTRONI SONO POI TRASFERITI DALLA MATRICE-ALLA MEMBRANA interna, dove entrano nella catena di trasporto degli elettroni.

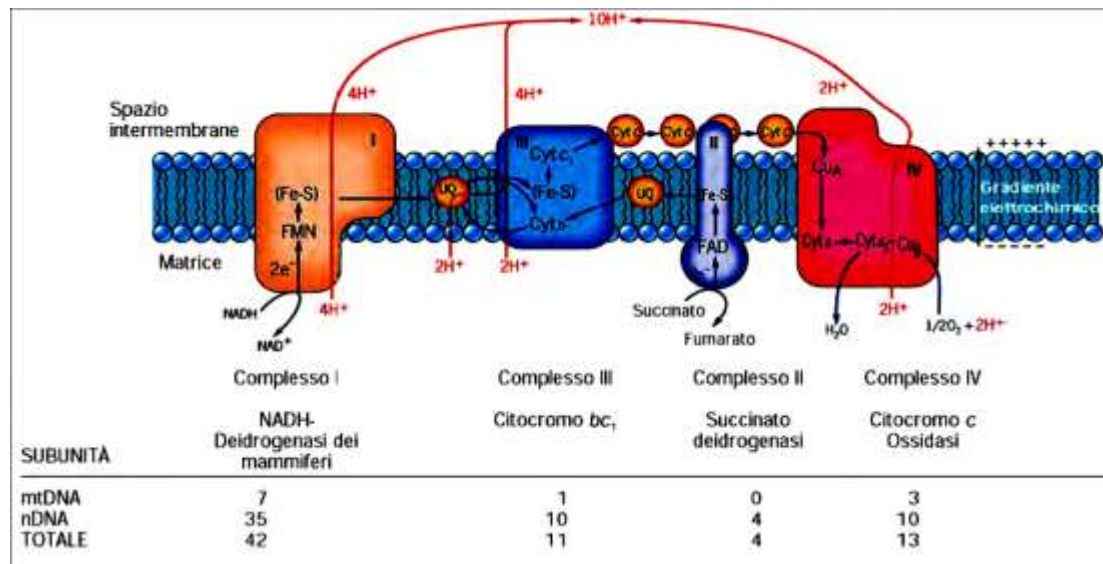
Membrana interna: Proteine dei complessi respiratori

La catena respiratoria e la fosforilazione ossidativa hanno luogo sulla membrana interna dei mitocondri.

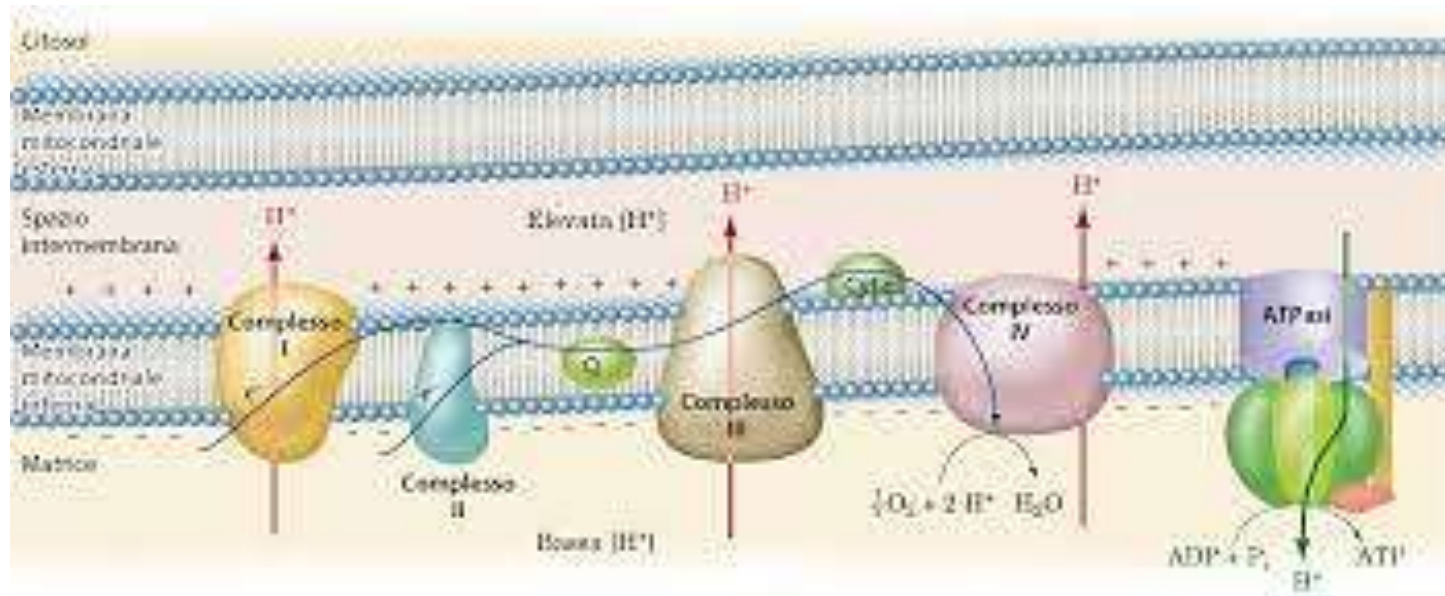
Nella catena respiratoria, gli elettroni contenuti nelle molecole di NADH e FADH₂ sono trasferiti attraverso una serie di trasportatori fino ad arrivare all'ossigeno. Prima di ridurre l'ossigeno ad acqua, gli elettroni prendono parte ad una serie di reazioni redox, rilasciando gradualmente la propria energia, che viene usata per pompare ioni H⁺ dalla matrice mitocondriale allo spazio intermembrana. Si crea così un gradiente elettrochimico che sarà sfruttato per sintetizzare ATP.

La catena respiratoria è costituita da i complessi mitocondriali (I, II, III, IV), dal coenzima Q (ubichinone) e dal Citocromo C.

I quattro complessi mitocondriali sono 4 grosse proteine, contenenti centri redox in grado di accettare e cedere elettroni, immerse nella membrana mitocondriale interna.



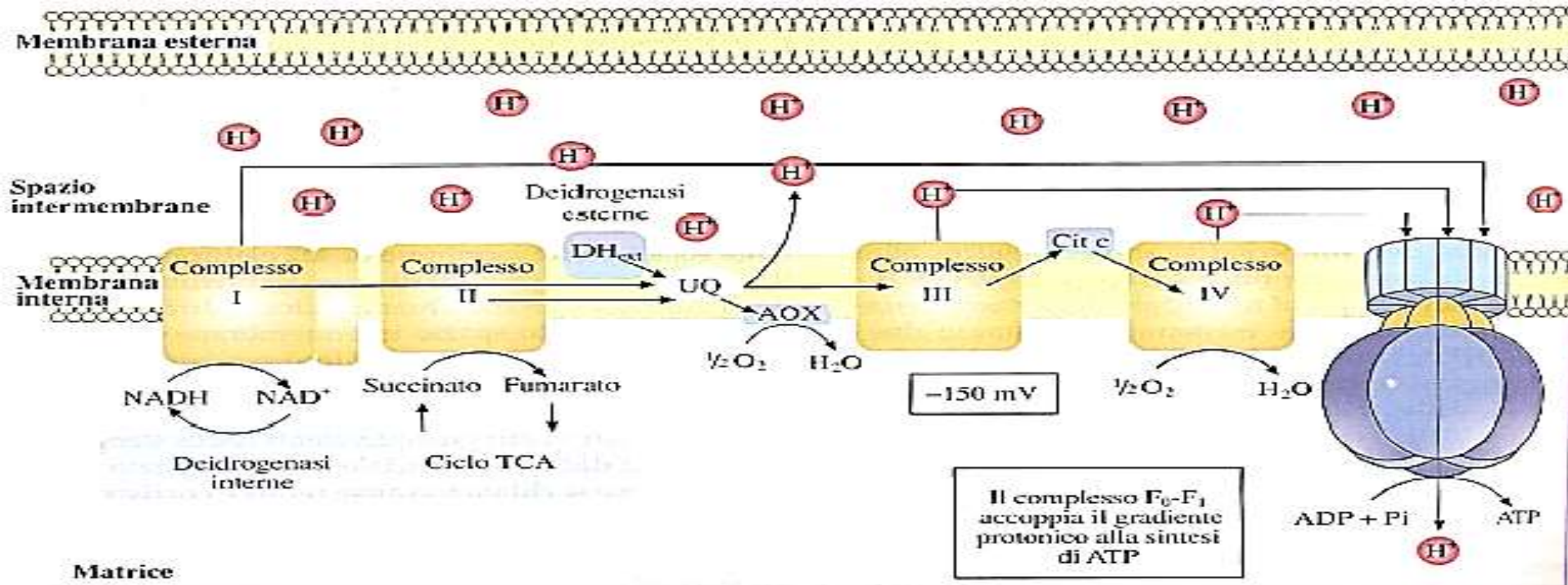
Catena di trasporto degli elettroni

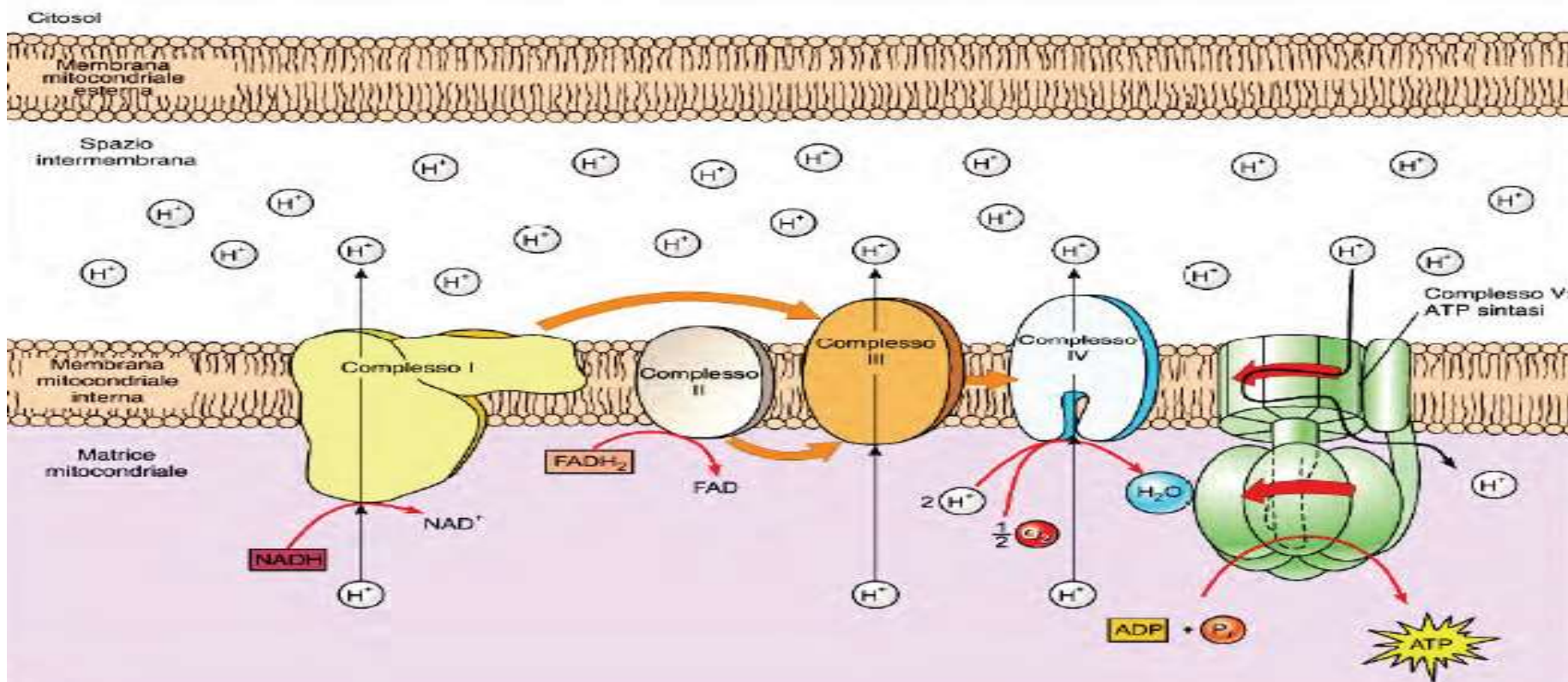


Il complesso mitocondriale I: **NADH deidrogenasi**, è un enzima di grandi dimensioni, contenente più di 43 catene peptidiche. Riceve elettroni ad alta energia dal coenzima NAD-ridotto proveniente dalla glicolisi e dal ciclo dell'acido citrico. Qui il NADH cede due elettroni ed è ossidato a NAD^+ . Gli elettroni vengono trasferiti all'ubichinone, una piccola molecola apolare in grado di accettare e cedere elettroni e di muoversi liberamente nel doppio strato fosfolipidico. Contemporaneamente il complesso I, pompa 4 protoni nello spazio intermembrana.

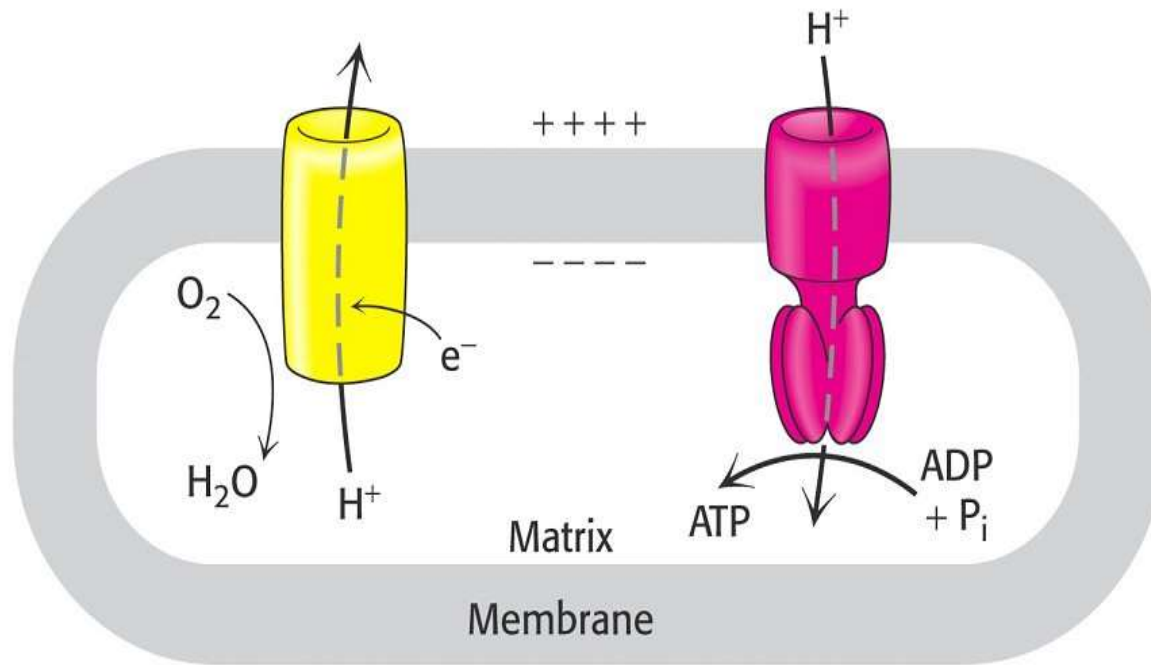
Il complesso mitocondriale II: **Succinato deidrogenasi**: Il succinato, proveniente dal ciclo dell'acido citrico, giunge al complesso II dove due elettroni sono trasferiti al coenzima FAD che diventa FADH₂ e poi li cede all'ubichinone. Il complesso II è il più piccolo dei complessi mitocondriali e l'unico che non pompa protoni allo spazio intermembrana.

L'ubichinone trasferisce gli elettroni al complesso III.





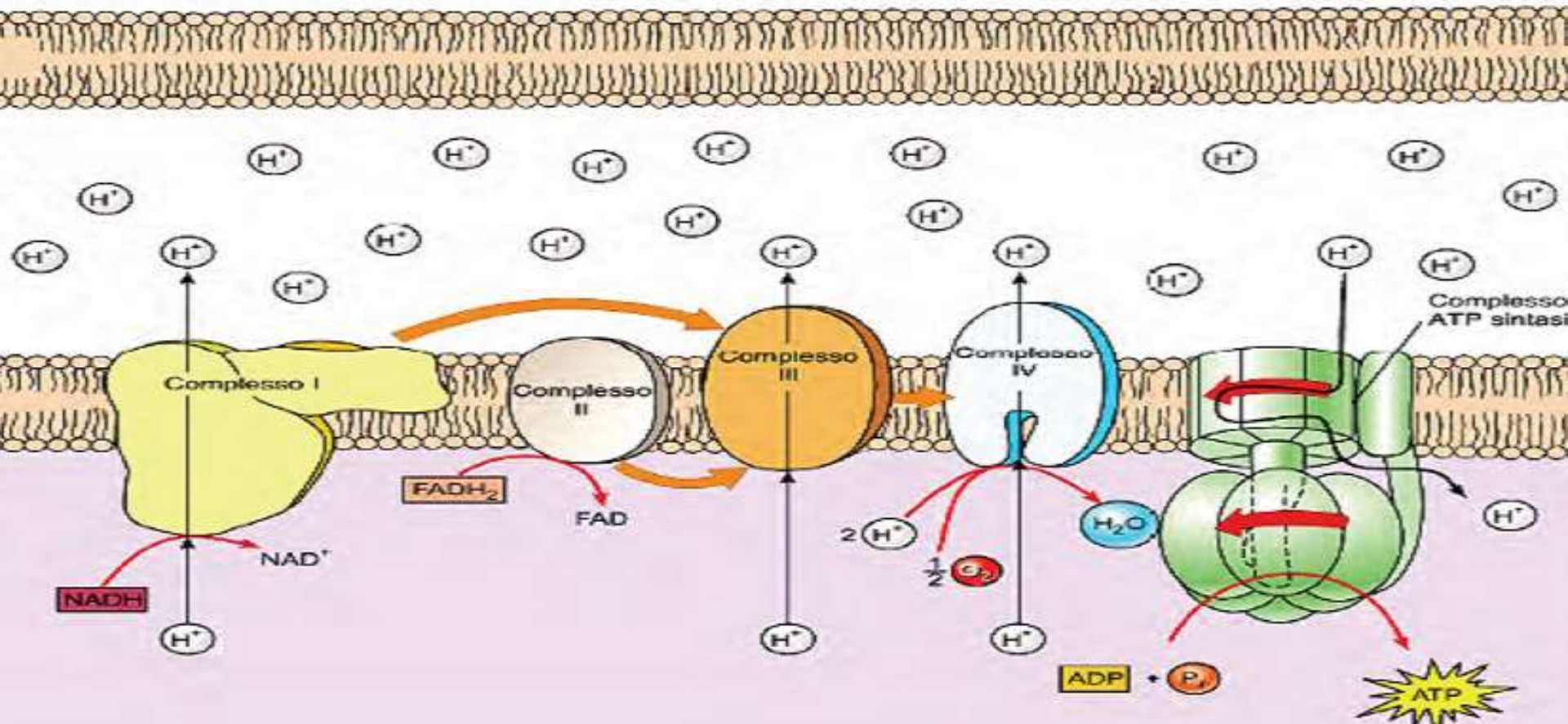
Il complesso mitocondriale III: **La citocromo C reduttasi** riceve gli elettroni dall'ubichinone e li passa al Citocromo C, un trasportatore mobile composto da una proteina solubile posta nello spazio intermembrana che si sposterà verso il complesso IV: La citocromo C ossidasi. L'accettore finale di elettroni è l'Ossigeno dove due molecole di ossigeno, 4 elettroni e 4 protoni produrranno 2 molecole di acqua. I complessi III e IV pompano 4 protoni ognuno ogni coppia di elettroni trasferita.



Il trasferimento di elettroni è accoppiato al rilascio orientato di H^+ attraverso la membrana interna. I protoni sono pompato attraverso la membrana da ciascun complesso enzimatico respiratorio.

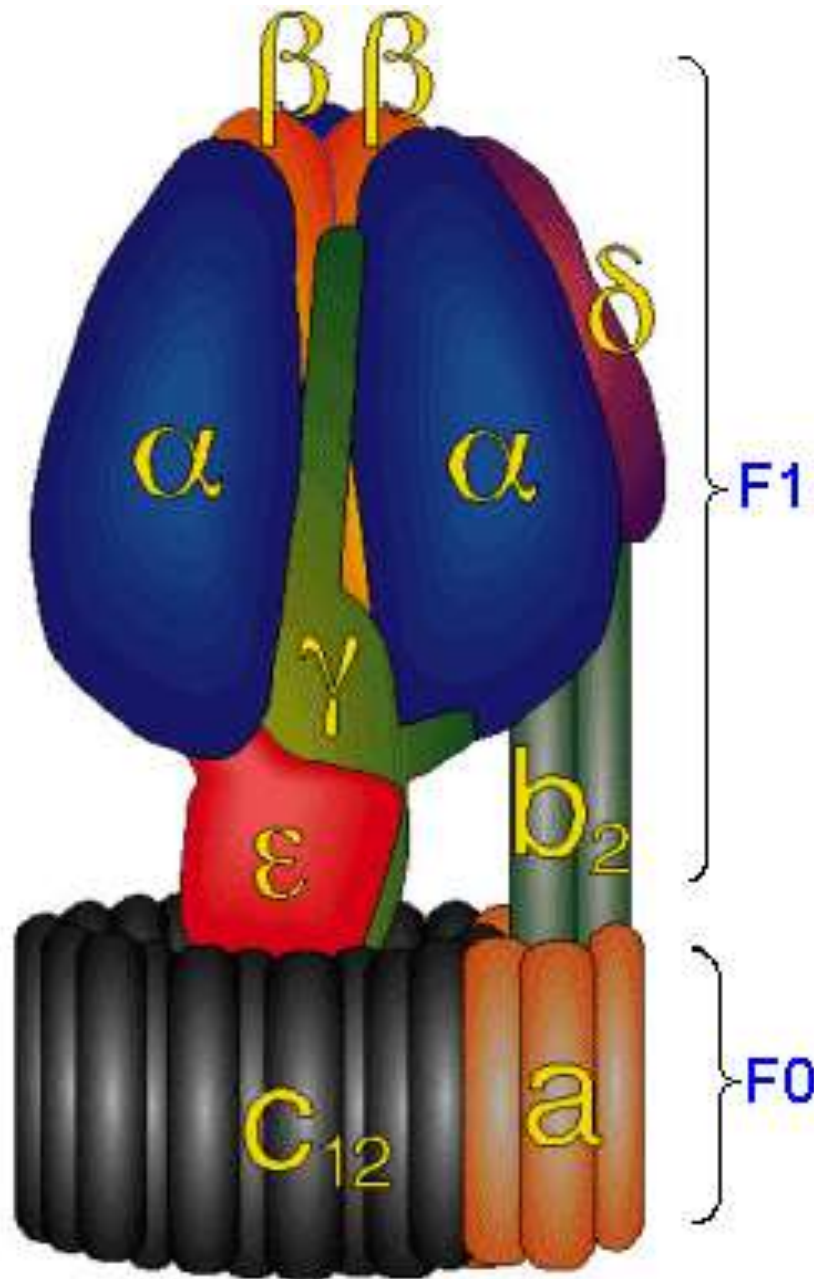
Questo movimento di protoni ha due conseguenze principali:

- 1) genera un gradiente di pH attraverso la membrana mitocondriale interna, con il pH più alto nella matrice rispetto al citosol;
- 2) genera un gradiente di voltaggio attraverso la membrana interna, con l'interno negativo e l'esterno positivo.



Il gradiente di pH e quello di voltaggio, insieme, costituiscono il GRADIENTE PROTONICO ELETTROCHIMICO. Questo gradiente viene usato per spingere la sintesi di ATP nel processo cruciale della fosforilazione ossidativa. Ciò è reso possibile dall'enzima [ATP SINTASI](#).

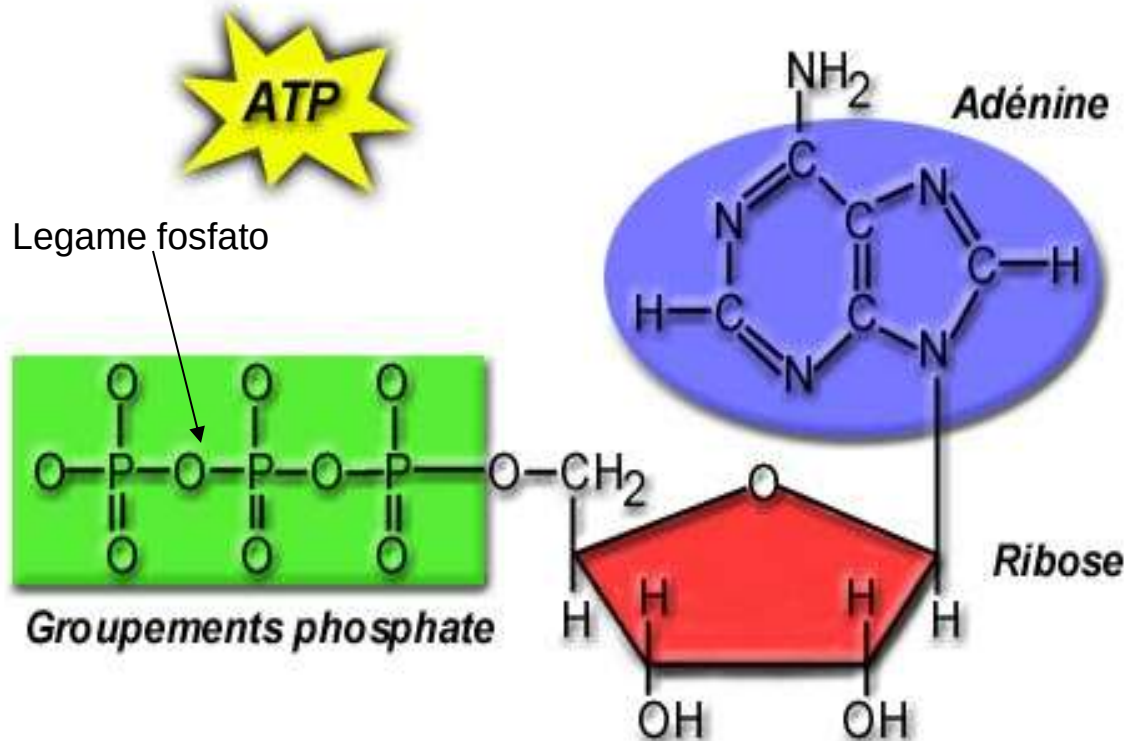
ATP SINTASI



L'enzima è composto da una porzione di testa, chiamata F1, e un trasportatore transmembrana di protoni, chiamato F0.

Sia F1 che F0 sono formati da subunità multiple

Questo enzima crea una via idrofilica attraverso la membrana interna che permette ai protoni di scorrere lungo il loro gradiente elettrochimico. Non appena questi ioni passano attraverso l'ATP sintasi, vengono usati per spingere la reazione energeticamente sfavorevole fra ADP e P_i che produce ATP.



ATP è COSTITUITA
DALLA BASE
AZOTATA
ADENINA LEGATA
A UNA
MOLECOLA DI
RIBOSIO A SUA
VOLTA LEGATA
AD UNA CATENA
A TRE GRUPPI
FOSFATO.



Riassumendo...

L'accumularsi dei protoni nello spazio intermembrana crea un gradiente elettrochimico tra i due lati della membrana mitocondriale interna. In questo modo l'energia viene conservata e convertita sotto forma di ATP grazie alla FOSFORIAZIONE OSSIDATIVA ad opera dell'enzima ATP sintasi.

L'ATP sintasi è formata da 2 regioni Fo (transmembrana) e F1 che comprende uno stelo e una testa situati nella matrice mitocondriale. I protoni, non potendo attraversare liberamente la membrana, per tornare nella matrice devono passare attraverso il canale in Fo, sfruttando il gradiente elettrochimico a favore. Il passaggio dei protoni provoca un cambiamento conformazionale di Fo e di conseguenza di F1. Questo cambiamento è utilizzato per produrre ATP a partire da ADP+P.

Per la sintesi di 1 ATP è necessario il passaggio di 3 protoni attraverso il canale. Si stima una produzione di 100 molecole di ATP al secondo a pieno regime.

<https://www.youtube.com/watch?v=x1ptpjvmsGY>

L'ATP è un composto chimico che può cedere energia e viene quindi utilizzata dalla cellula come "Gettone energetico" in tutte le reazioni cellulari.

Diversamente dagli organismi aerobi, che non possono vivere in assenza di ossigeno, gli organismi anaerobi prosperano anche, o solo, in assenza di questo gas e le loro cellule sono prive di mitocondri.

In assenza di mitocondri molti organismi eucarioti non sarebbero in grado di utilizzare l'ossigeno per ricavare dagli alimenti tutta l'energia necessaria alle loro funzioni vitali.

NEL CITOSOL(glicolisi):



NEL MITOCONDRIO (piruvato deidr.e ciclo dell'a.citrico):

