

Lisosomi
Perossisomi
Mitocondri

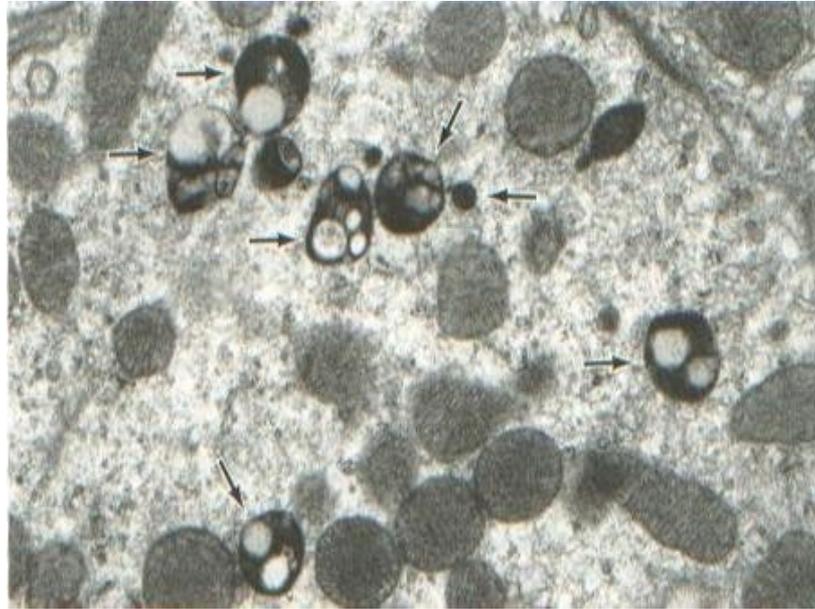
Seminario Dr ssa Elena Torreggiani, Ph.D
Corso di laurea in Igiene dentale
Insegnamento di Biologia applicata

a.a 2019-2020
Università di Ferrara

Lisosomi

I Lisosomi sono organuli citoplasmatici, delimitati **membrana a doppio strato lipidico ed al loro interno** contengono una serie di enzimi idrolitici

Nella loro forma più semplice appaiono come vacuoli sferici, ma possono presentare *forme e dimensioni* diverse, in relazione ai materiali che trasportano al loro interno per essere degradati



Lisosomi

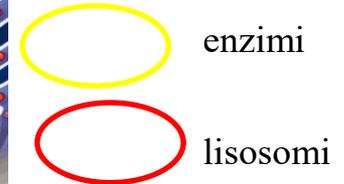
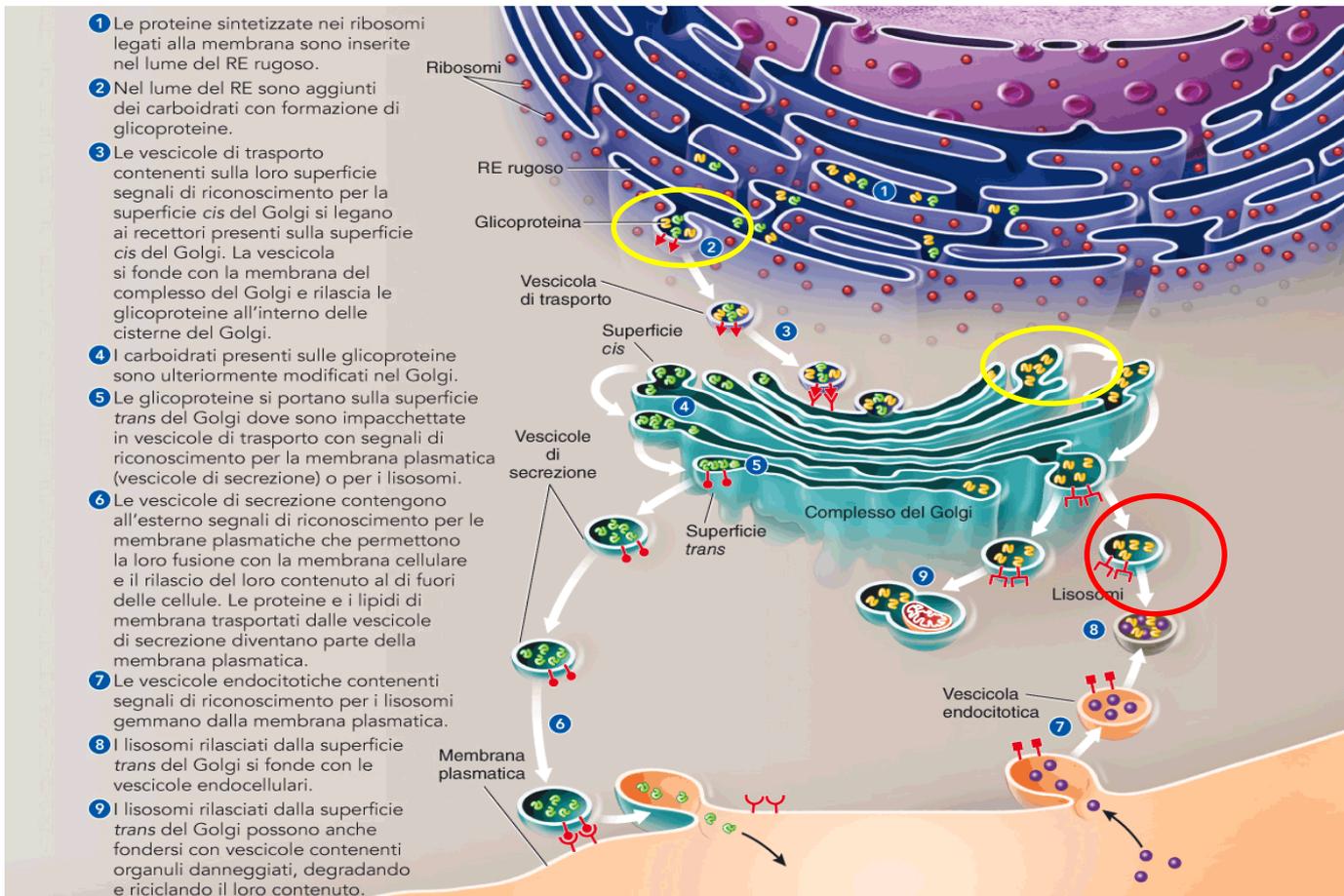
SINTESI

I lisosomi primari si formano **per gemmazione** del complesso del Golgi.

I loro enzimi idrolitici sono sintetizzati nel RE rugoso. Questi enzimi attraversano il lume del RE, molecole di carboidrati (es. mannosio-6-fosfato) si attaccano agli enzimi/proteine identificando che ogni proteina è destinata ai lisosomi anziché uscire dalla cellula.

PUNTO CHIAVE

Le proteine sono indirizzate mediante il sistema delle endomembrane da segnali di riconoscimento di membrana.



Lisosomi

Enzimi idrolitici

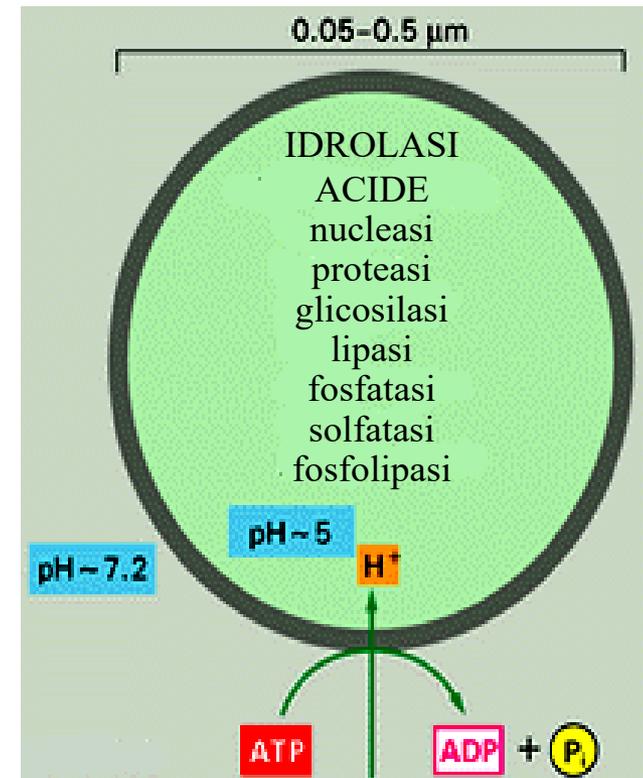
Sono in grado di degradare tutti i tipi di polimeri biologici: proteine, acidi nucleici, lipidi, polisaccaridi.

Svolgono la funzione di “sistema digestivo” della cellula, degradando sia materiale trasportato dall'esterno della cellula, che componenti cellulari non più utili

Contengono una 40 di **enzimi idrolitici** di diverso tipo.

Il **ph acido** è mantenuto dentro ai lisosomi da una **pompa per H^+** alimentata ad ATP che trasloca protoni nel lume e ne mantiene il contenuto a ph acido

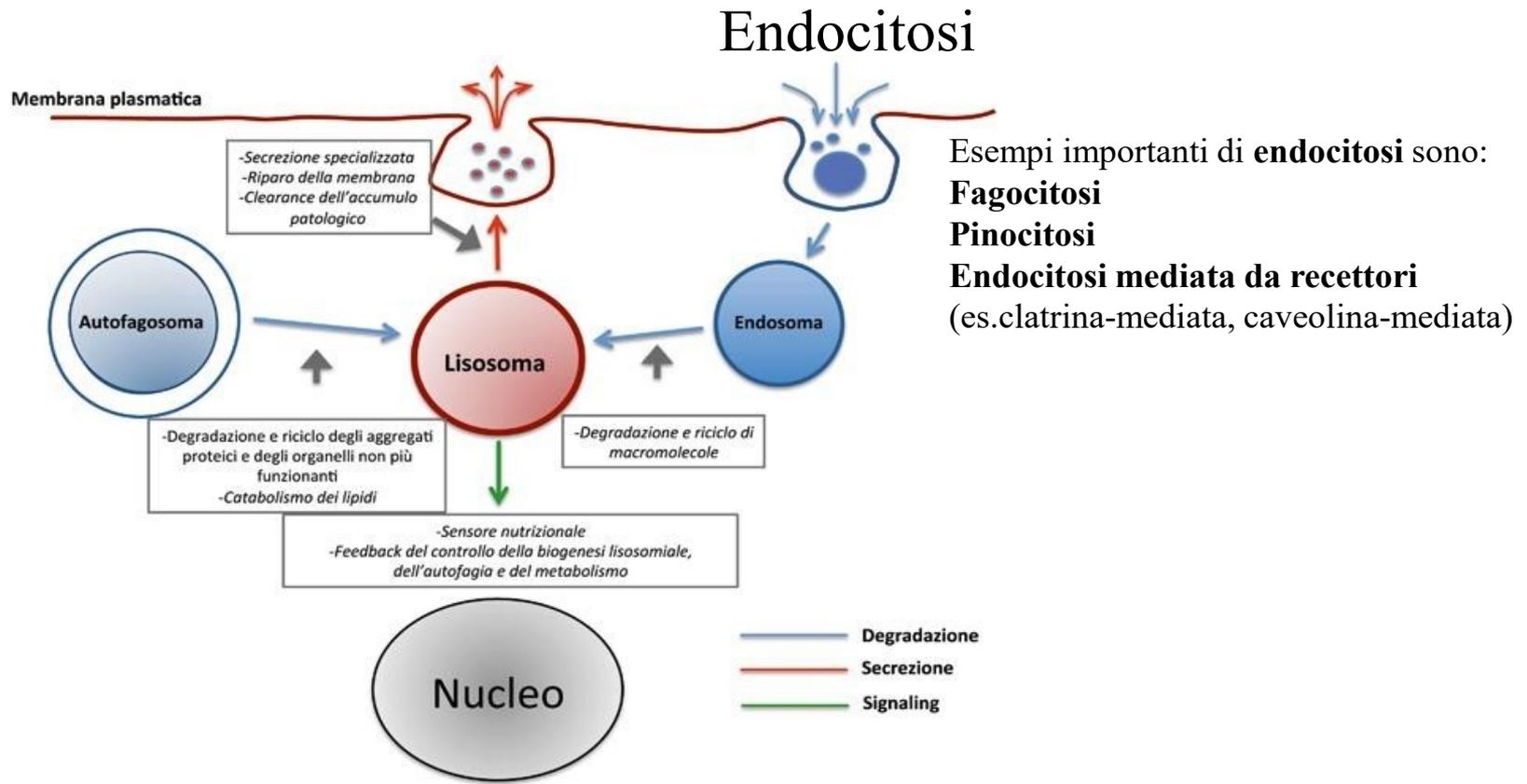
Le proteine della membrana lisosomica sono fortemente **glicosilate** per proteggerle dall'autodigestione proteasica



1. Degradazione lisosoma – mediata

I lisosomi sono coinvolti nel processo di degradazione e riciclo di:

- materiale extracellulare → attraverso l'**endocitosi**
- materiale intracellulare → attraverso l'**autofagia**

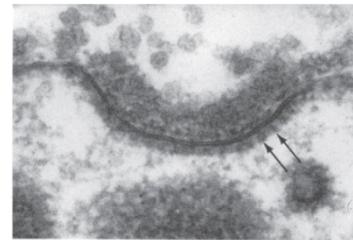


ENDOCITOSI

La cellula cattura particelle o molecole nello spazio extracellulare e li trasferisce all'interno di un trasporto che gemma dalla membrana plasmatica.

Esistono 3 tipi di endocitosi che differiscono **per tipologia di sostanza** introdotta e **tipo di meccanismo**:

1. **Fagocitosi**: **grosse particelle** (detriti cellulari, batteri). La particella viene catturata da **pseudopodi** del citoplasma → fagosoma → fagosoma + lisosoma = **fagolisosoma**
2. **Pinocitosi**: **ridotti** volumi di fluidi e soluti → piccole invaginazioni della membrana cellulare → **endosoma** → endosoma + lisosoma = endolisosoma → degradazione o riciclo
3. **Endocitosi mediata da ligando-recettore**: **macromolecole specifiche** che interagiscono con **recettori di membrana**



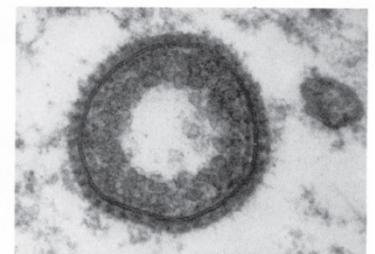
a)



b)

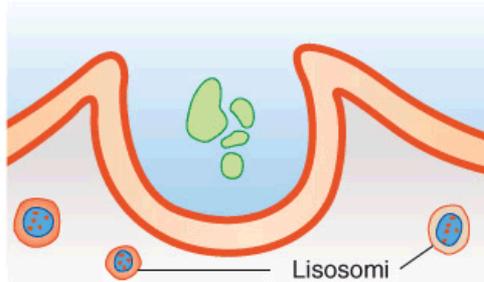


c)

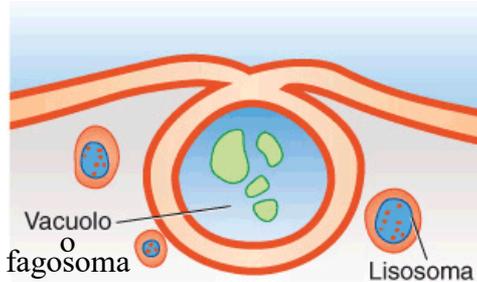


d)

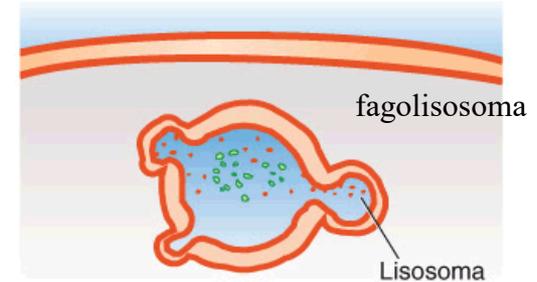
Fagocitosi



1 Pieghes della membrana plasmatica circondano la particella che deve essere ingerita, formando intorno a essa un piccolo vacuolo.



2 Il vacuolo in seguito a una strozzatura si libera all'interno della cellula.



3 I lisosomi si fondono con il vacuolo e riversano i loro enzimi sul materiale ingerito.

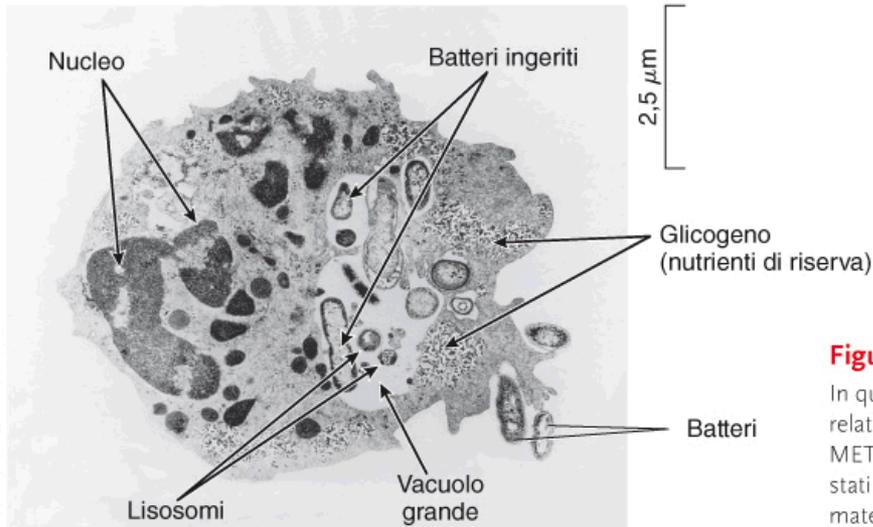


Figura 5-20 Fagocitosi

In questo tipo di endocitosi, una cellula ingerisce particelle solide relativamente grandi. Il globulo bianco (un neutrofilo) mostrato nella MET sta fagocitando batteri. I vacuoli contengono batteri che sono già stati ingeriti. I lisosomi contengono enzimi digestivi che scompongono il materiale ingerito. Altri batteri sono visibili all'esterno della cellula.

ENDOCITOSI

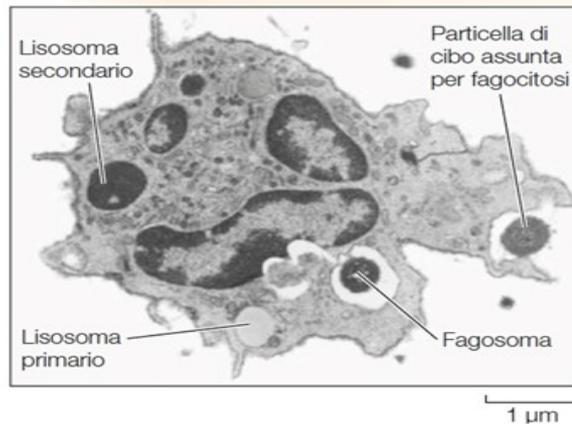
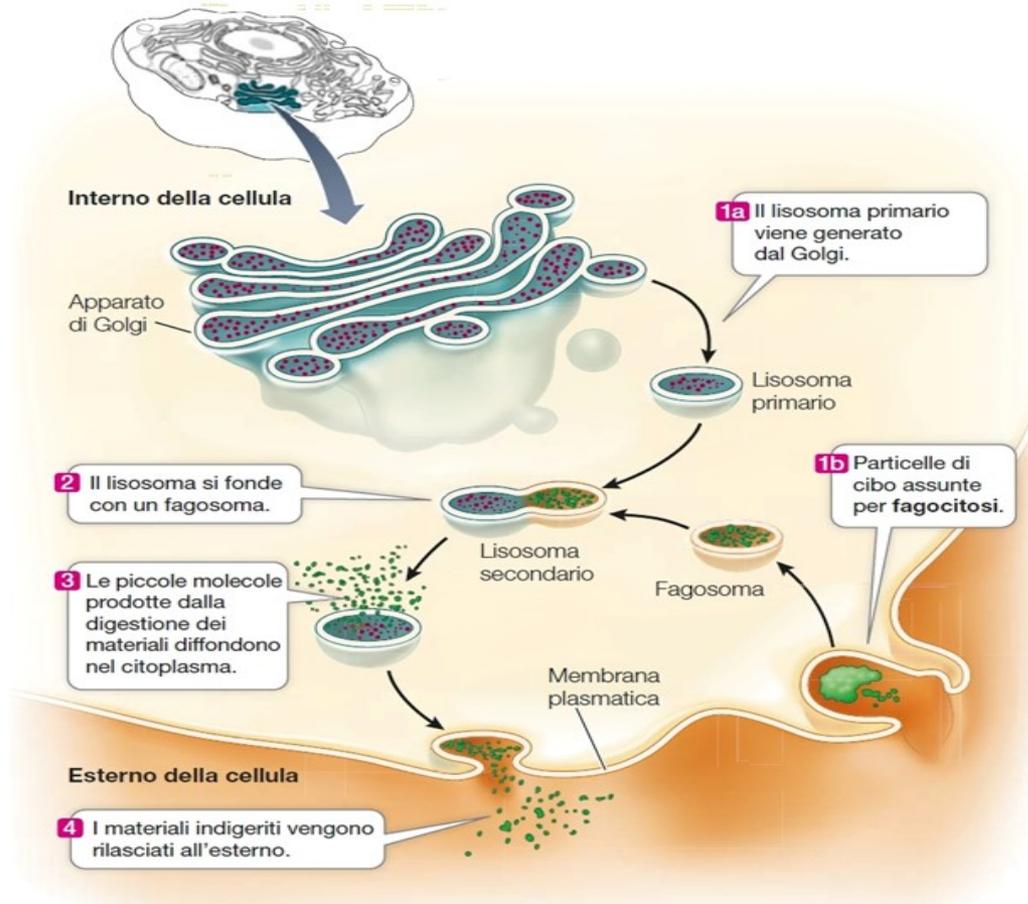
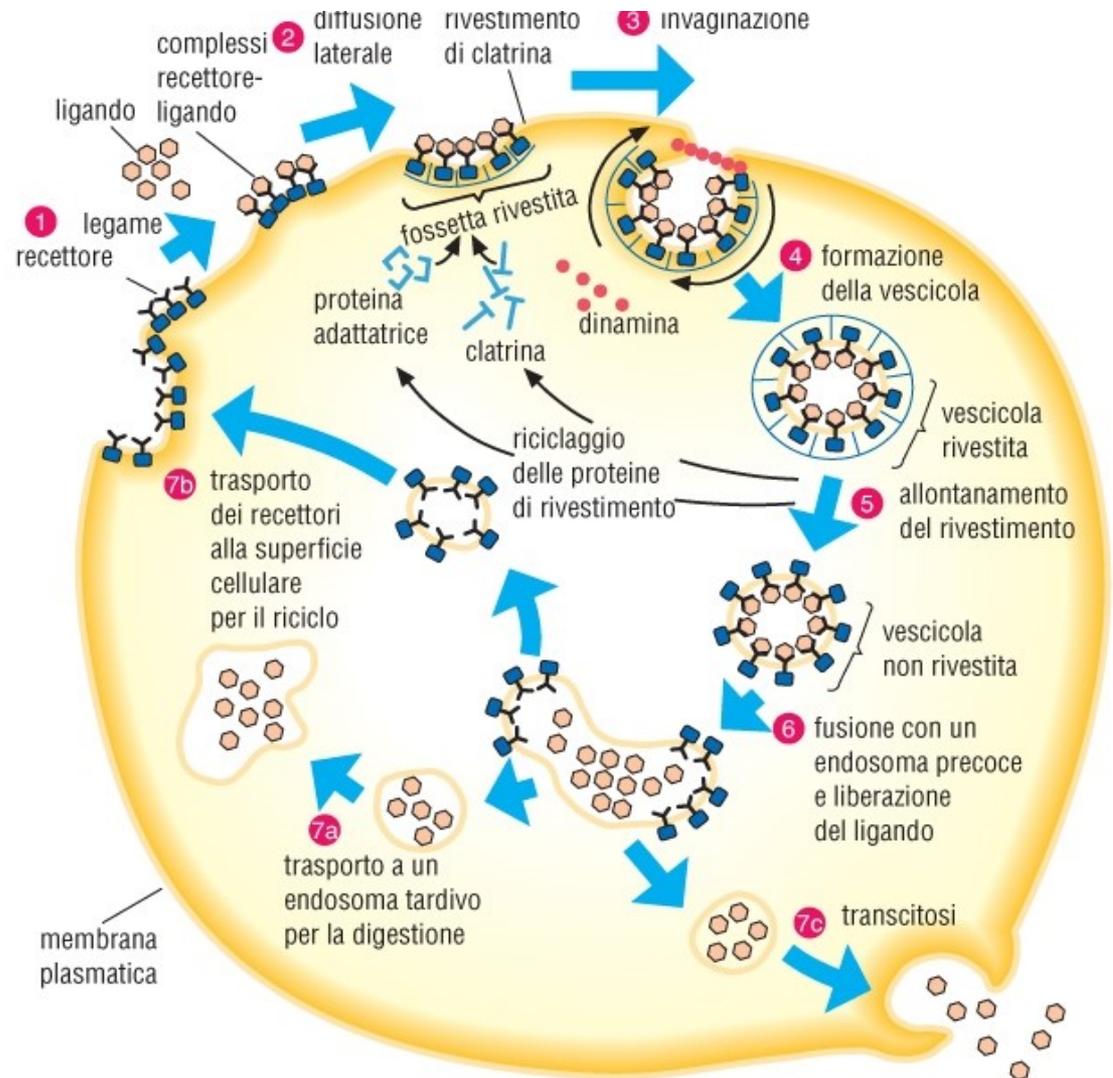


Figura 5.10 I lisosomi isolano gli enzimi digestivi dal citoplasma. I lisosomi sono strutture al cui interno vengono idrolizzati materiali che la cellula ha assunto dall'esterno tramite fagocitosi.

ENDOCITOSI MEDIATA DA LIGANDO-RECETTORE

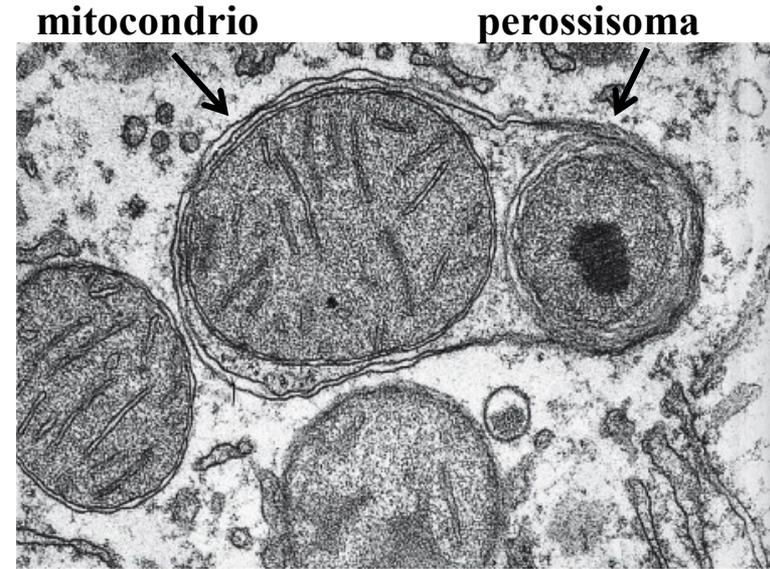
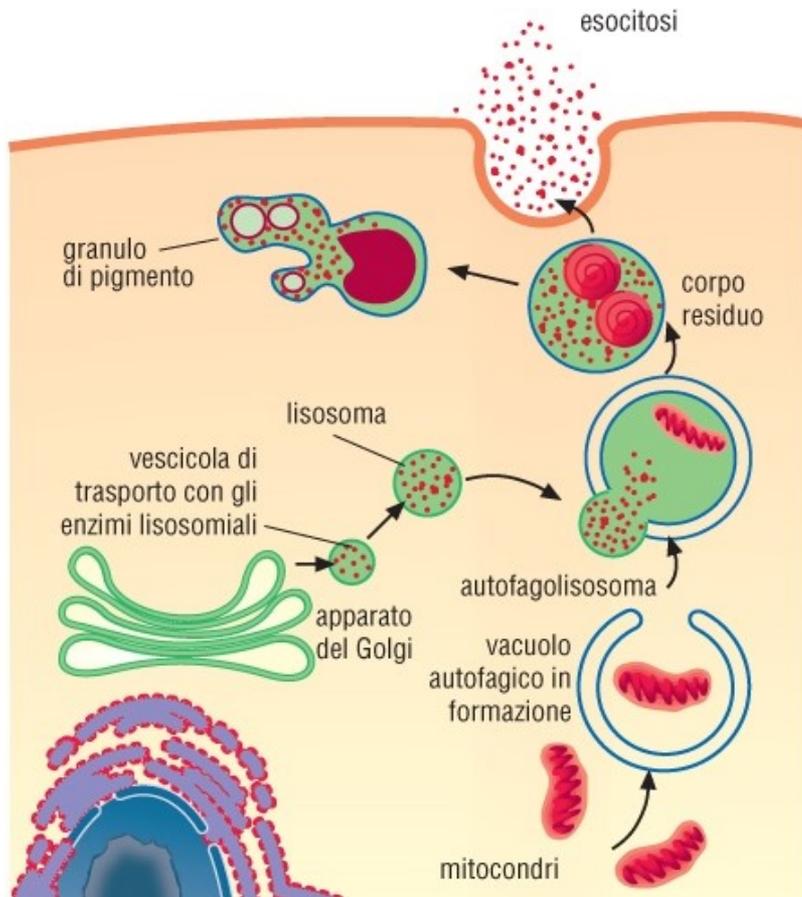
Endocitosi clatrina mediata

FIGURA 3.32 Rappresentazione schematica e dettagliata dei passaggi che portano all'endocitosi mediata da recettore. In questo schema vengono messi in evidenza: i passaggi cruciali nel riconoscimento ligando-recettore e nel reclutamento del complesso all'interno di fossette rivestite prima e di vescicole rivestite poi; la perdita del rivestimento di clatrina e la fusione dell'intermedio di trasporto con le componenti del complesso endosomiale per la degradazione o il riciclo (vedi testo).



AUTOFAGIA

Meccanismo attraverso il quale le singole cellule sfruttano i propri **lisosomi** per la digestione di propri organuli divenuti vecchi, o non più necessari o danneggiati, i cui componenti vengono però “riciclati”



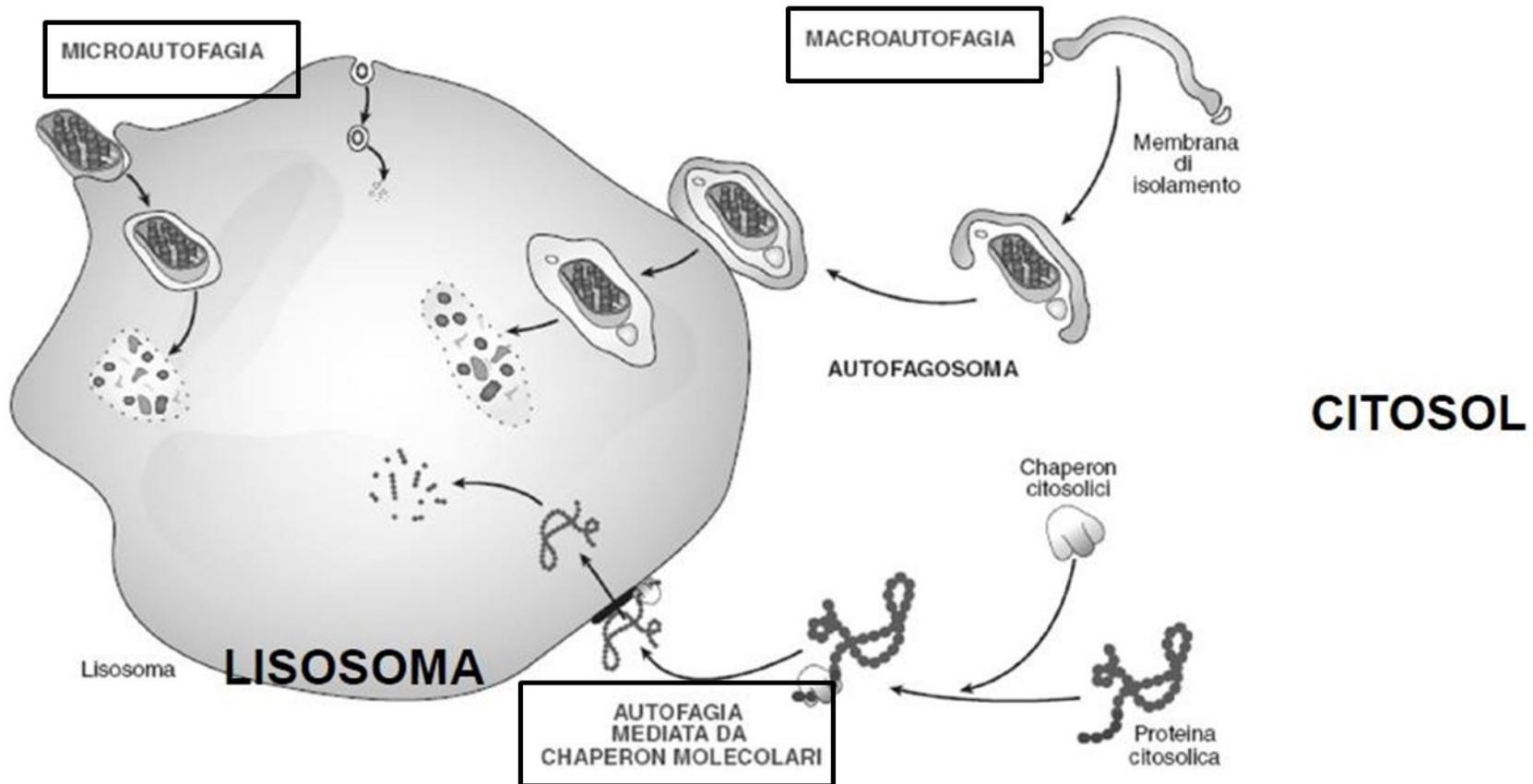
➡ Rinnovamento interno che permette alle cellule di sopravvivere nonostante i danni derivanti dall'usura o subiti per cause diverse, mentre, contemporaneamente, alcuni componenti molecolari vengono riciclati.

AUTOFAGIA

L'autofagia viene regolata finemente allo scopo di mantenere un equilibrio tra i processi di sintesi e quelli di degradazione.

VIE AUTOFAGICHE

- ✓ MACROAUTOFAGIA
- ✓ MICROAUTOFAGIA: il materiale citoplasmatico da degradare è direttamente inglobato dal lisosoma attraverso delle invaginazioni tubuliformi della membrana lisosomiale.
- ✓ AUTOFAGIA MEDIATA DA CHAPERON MOLECOLARI: processo in cui le proteine da degradare si legano ad un chaperone molecolare che le marca e fa sì che esse vengano riconosciute e smaltite dal lisosoma



Regolazione del segnale cellulare (signaling) sulla superficie lisosomiale

I meccanismi d'azione dei lisosomi sono regolati da numerosi segnali molecolari.

- livello intracellulare di aa
- presenza di ormoni (glucagone, insulina) che interagendo con recettori specifici, innescano l'attività dei lisosomi



E' ormai evidente che il lisosoma svolge un ruolo importante:

- come *sensore* dei nutrienti cellulari → ampliando la visione dei lisosomi

DA semplici esecutori dello smaltimento dei rifiuti cellulari A sensori regolatori di diverse funzioni cellulari:

- Progressione del ciclo cellulare
- Crescita
- Biosintesi delle macromolecole
- Autofagia
- Apoptosi

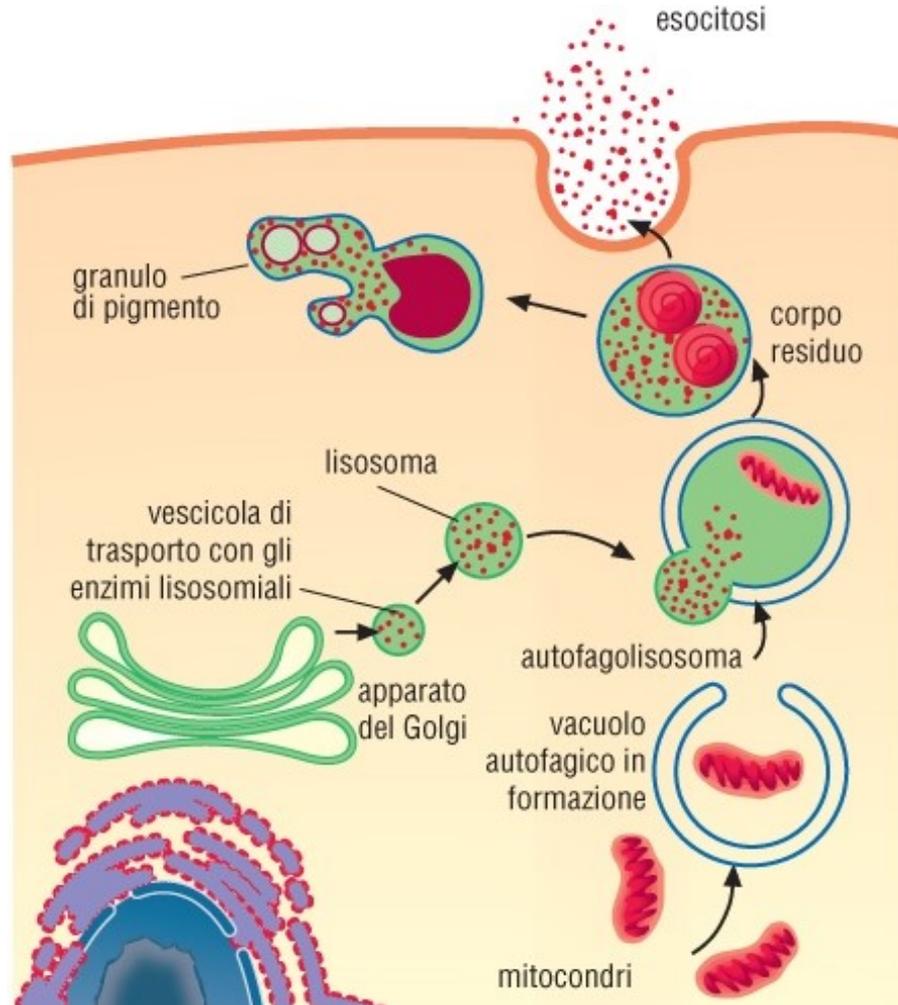
- nelle *vie di segnalazione* cellulare → complesso macchinario di signaling composto da complessi proteici localizzati sulla superficie lisosomiale, coinvolto nel metabolismo e nella crescita cellulare

ESOCITOSI

In seguito all'attività di digestione, il materiale non degradabile può rimanere all'interno dei lisosomi
→ corpi residui :

A. esocitosi

B. granulo di pigmento (lipofuscina) → invecchiamento cellulare (nei neuroni → malattie neurodegenerative)



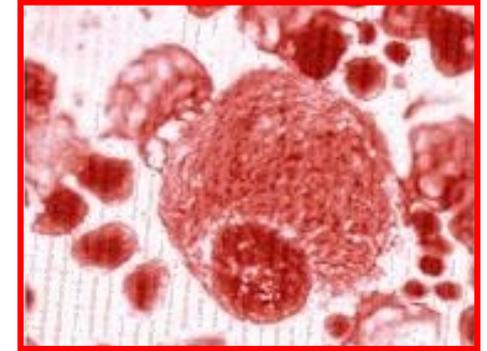
Disfunzioni lisosomiali e malattie umane

MALATTIA DA ACCUMULO LISOSOMIALE

Lysosomal Storage Diseases (LSD)

Sono un'eterogenea famiglia di patologie, circa 50, dovute a diversi *deficit enzimatici*:

- Assenza totale
- Presenza dell'enzima ma inattivo
- Enzima sintetizzato ma incapace di raggiungere i lisosomi
- Instabilità a pH acido
- Misfolding (malconformazione nella struttura terziaria)
- Difetto nel trasporto



Determinando a livello dei lisosomi l'impossibilità di degradare uno specifico substrato



Accumulo di metaboliti o sostanze
nei lisosomi con perdita di funzionalità cellulare

Attivazione di una risposta infiammatoria

Alterato traffico intracellulare di vescicole, membrane e proteine legate alle membrane

Alterazione dei meccanismi legati all'autofagia

MALATTIA DA ACCUMULO LISOSOMIALE

Lysosomal Storage Diseases (LSD)

La *classificazione* delle malattie da accumulo lisosomiale è molto diversificata a seconda degli approcci descrittivi usati.

Classificazione standard : sono classificate in base alla natura del materiale patologico accumulato.

Possono essere suddivise in:

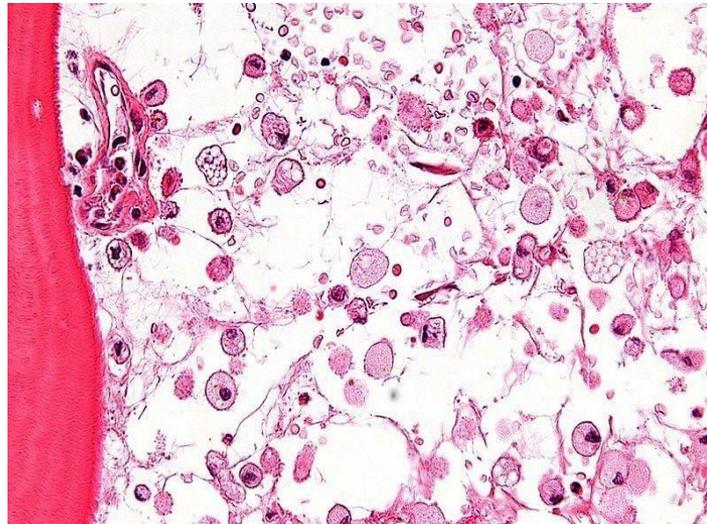
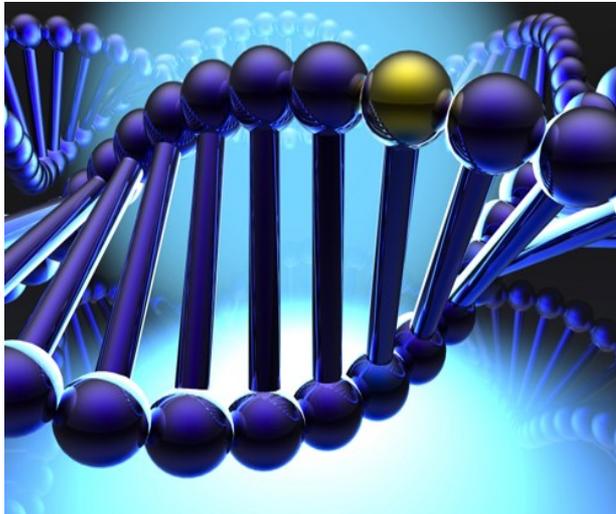
Malattie da accumulo lipidico (Malattia di Gaucher e Niemann-Pick)

Disordini da accumulo di glicoproteine

Mucopolisaccaridosi (inclusa la Sindrome di Hunter e Malattia di Hurler) → accumulo di glicosamminoglicani

Mucolipidosi (difetto della sintesi del mannosio-6-fosfato → accumulo di fosfolipidi e gangliosidi)

Classificazione in base al difetto proteico: E' possibile fare una classificazione in base al deficit proteico specifico che causa accumulo



Malattie da accumulo di glicolipidi: Tay – Sachs



La gangliosidosi GM2, variante B o malattia di Tay-Sachs, è una rara malattia da deposito lisosomiale caratterizzata dall'accumulo di **GANGLIOSIDI G2**.

I **gangliosidi** sono appartenenti alla classe generale dei **GLICOLIPIDI**, particolarmente abbondanti nel cervello. **Avviene per il deficit dell'enzima esoaminossidasi A.**

Il gene che causa la malattia (HEXA), codifica per la subunità alfa esosaminidasi (proteina responsabile del metabolismo del ganglioside GM2), è localizzato sul cromosoma 15q23 è mutato.

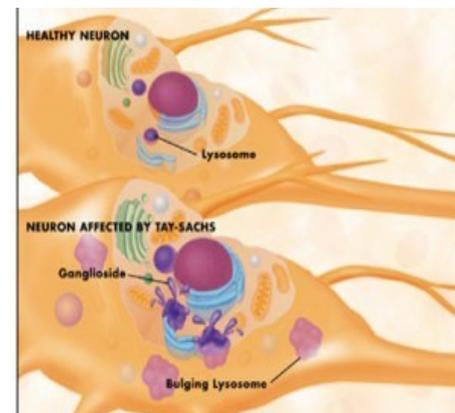
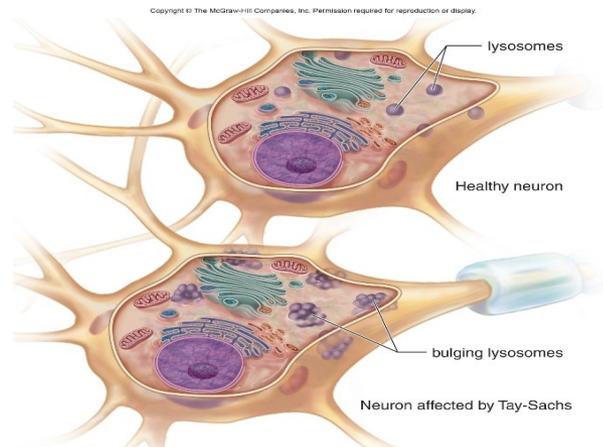
La prevalenza di questa patologia, è di 1/360.000 nati vivi.

Si distinguono tre forme, in base all'età d'esordio.

La forma infantile (tipo 1) compare tra i 3 e i 6 mesi di vita. Il ritardo psicomotorio si manifesta dopo gli 8 mesi.

Nella forma giovanile (tipo 2), l'esordio avviene tra i 2 e i 6 anni di vita. La riduzione dell'attività **dell'esoaminossidasi A** è meno marcata, rispetto alla forma infantile.

La forma dell'adulto o cronica (tipo 3) può esordire attorno ai 10 anni di vita ma, spesso, la malattia non viene diagnosticata fino all'età adulta



La cellula eucariotica

Membrana nucleare

Pori nucleari

Nucleo

Nucleolo

Mitocondri

Ribosomi

Citoscheletro

Apparato del Golgi

Lisosomi

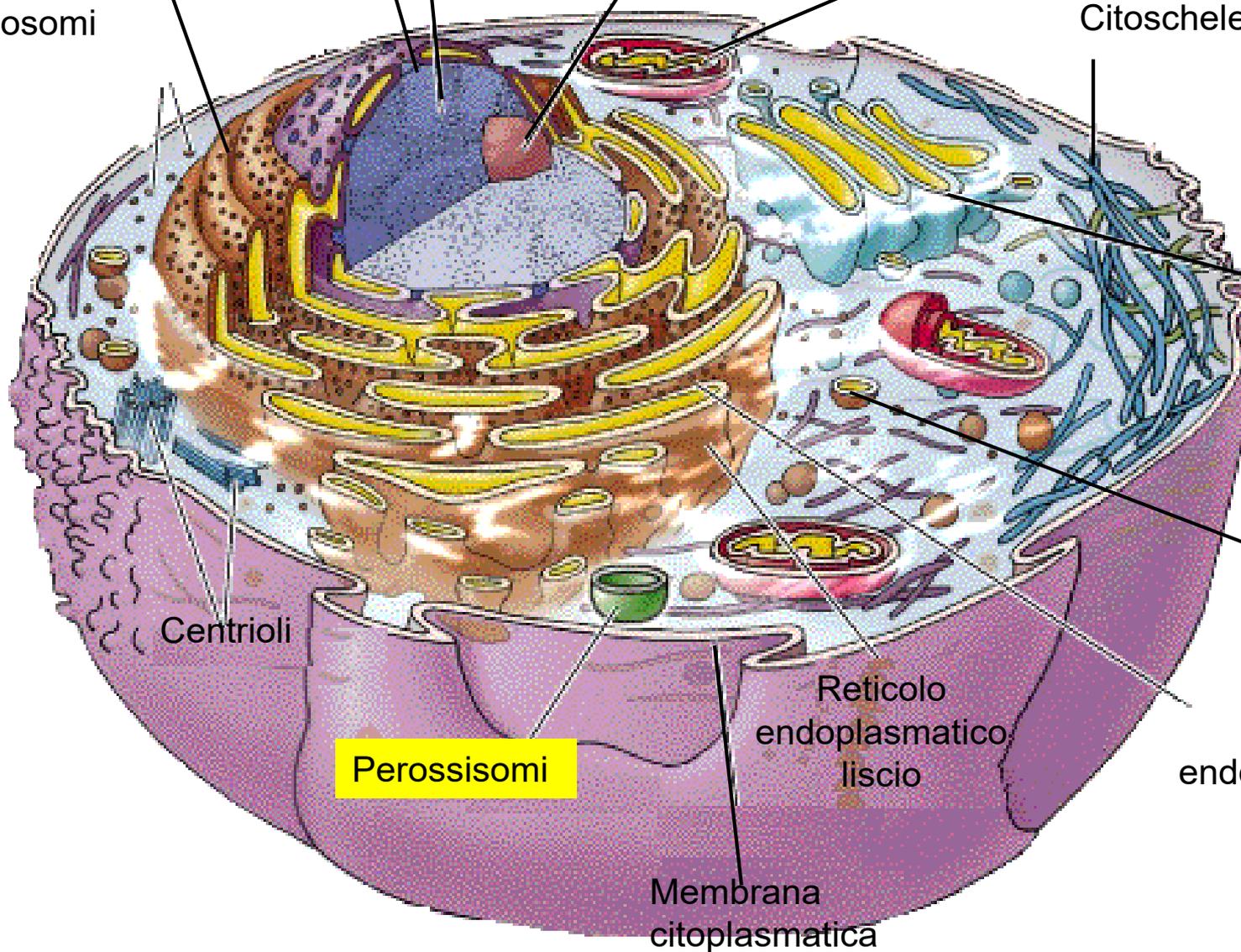
Centrioli

Perossisomi

Reticolo endoplasmatico liscio

Reticolo endoplasmatico rugoso

Membrana citoplasmatica



Perossisomi

I perossisomi metabolizzano composti organici di piccole dimensioni

- ❑ Sono organuli cellulari vescicolari semplici, noti anche come **microcorpi** (microbodies)
- ❑ Sono ubiquitari negli eucarioti, separati dal citoplasma da una singola membrana
- ❑ Possiedono un diametro di 0,1-1 μm

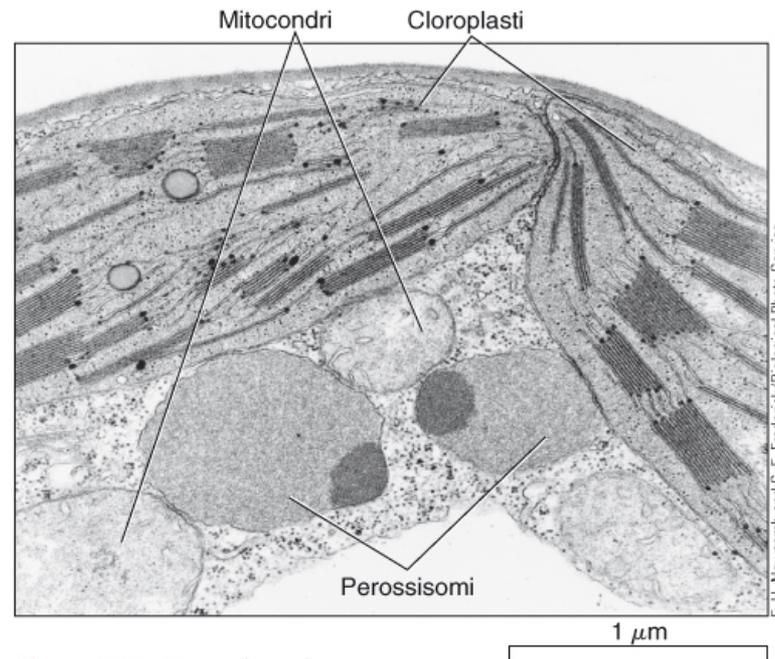


Figura 4-18 Perossisomi

In questa immagine MET di una cellula di foglia di tabacco (*Nicotiana tabacum*) i perossisomi sono strettamente associati ai cloroplasti e ai mitocondri. Questi organuli possono cooperare nell'espletamento di alcuni processi metabolici.

Perossisomi

- Si formano per gemmazione dal RE liscio o da perossisomi preesistenti

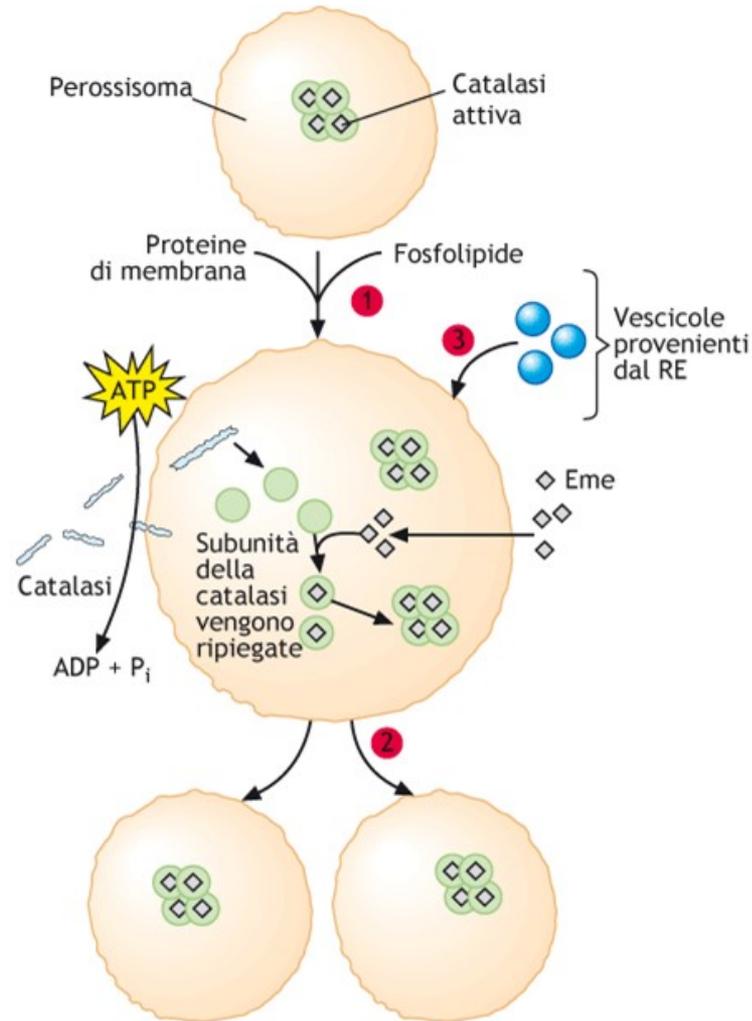
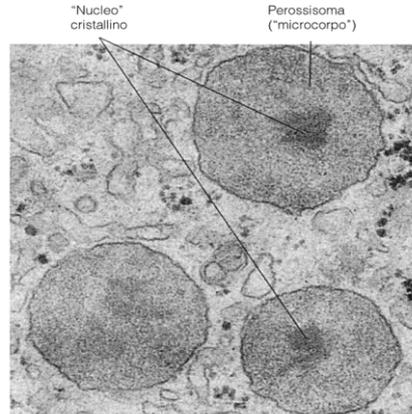


Figura 2.79 Rappresentazione schematica dell'assemblaggio dei perossisomi.

Perossisomi- Reazioni

Il lume denso e cristallino dei perossisomi contiene circa **50 enzimi ossidativi**



I perossisomi sono considerati **comparti metabolici specializzati**, contenenti enzimi in grado di trasferire idrogeno da diversi substrati organici e legarlo all'ossigeno molecolare per la formazione di perossido di idrogeno (H_2O_2):

Reazione di tipo ossidativo produce **perossido di idrogeno** (H_2O_2):



Il perossido di idrogeno è altamente reattivo ed ha azione ossidante per cui viene subito eliminato **dall'enzima catalasi** che catalizza la reazione detta "perossidativa":



I perossisomi esercitano molte azioni

- ❖ Intervengono nel **catabolismo** degli **aminoacidi** e delle **purine**
- ❖ Intervengono nel catabolismo degli **acidi grassi a lunga catena** attraverso la β -ossidazione (azione simile a i mitocondri).
Alterazioni della β -ossidazione degli acidi grassi porta ad eccesso di acidi grassi che causano danni neuronali come nella patologia genetica **Adrenoleucodistrofia (ADL)**.
- ❖ Prendono parte al processo di smaltimento di alcuni composti tossici permettono la detossicazione da alcool etilico (contenuto nelle bevande), metanolo, formaldeide, acido formico. La detossificazione dei farmaci, droghe ed altre sostanze esogene ha luogo nel reticolo endoplasmatico liscio ed i perossisomi sono coinvolti in processi di detossificazione complementari a questi. Particolarmente abbondanti in fegato e reni.
- ❖ Intervengono nella sintesi del colesterolo ed acidi biliari
- ❖ **Intervengono nella sintesi di alcuni fosfolipidi** che compongono la mielina: alterazioni della sintesi portano ad alcune forme di ritardo mentale.

Malattia metabolica rara dei perossisomi: Adrenoleucodistrofia (ADL)



- Il deficit metabolico impedisce agli **acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA=Very Long Chain Fatty Acids)** di **subire il processo di β -ossidazione nei perossisomi**, con la conseguenza del loro accumulo nel plasma e nei tessuti
- Il gene mutato è il gene **ABCD1**: sono state scoperte 476 nuove mutazioni a carico del gene **ABCD1**, responsabili dell'alterazione della proteina ALDP, **un trasportatore perossisomale**
- Questa condizione è infatti causata dalla mancanza del **trasportatore di membrana** (ALDP) che permette di **trasportare degli acidi grassi ai perossisomi**.
- Mutazione trasmessa nella maggioranza dei casi attraverso il cromosoma X materno recante la mutazione ai figli maschi
- Compare tra i 4 e 8 anni di età
- I tessuti più gravemente colpiti sono la mielina nel SNC, la corteccia surrenale e le cellule di Leydig nei testicoli
- I sintomi sono diversi da soggetto a soggetto, ma comunque progressivi:
 - disturbi dell'attenzione
 - iniziale deficit cognitivo
 - iperattività
 - aggressività
 - problemi visivi ed uditivi
 - danni alle ghiandole surrenali
 - perdita di equilibrio e perdita delle funzioni motorie



Malattia metabolica rara dei **perossisomi** Adrenoleucodistrofia (ADL)

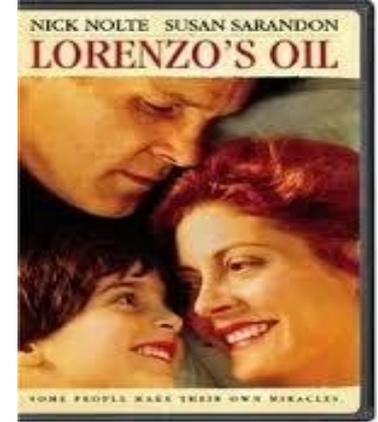
Adrenoleucodistrofia: Terapia

La terapia è stata proposta da Michaela e Augusto Odone, che l'hanno somministrata al proprio figlio Lorenzo

L'olio di Lorenzo: miscela di trigliceridi (ac. oleico + ac. erucico), proposta nel trattamento dell'adrenoleucodistrofia per diluire la concentrazione, nel sangue e nei tessuti, **dell'acido grasso saturo C26:0** (acido cerotico).

La miscela fa abbassare la presenza di acidi grassi saturi, ma porta a un aumento della concentrazione **dell'acido grasso insaturo C26:1**, la cui tossicità ancora non è ben conosciuta

La somministrazione della miscela, in associazione a una dieta ipolipidica, ha mostrato buoni risultati, pur non arrestando la progressione neurologica, nonostante la normalizzazione dei livelli di C26:0



La cellula eucariotica

Membrana nucleare

Pori nucleari

Nucleo

Nucleolo

Mitocondri

Ribosomi

Citoscheletro

Apparato del Golgi

Lisosomi

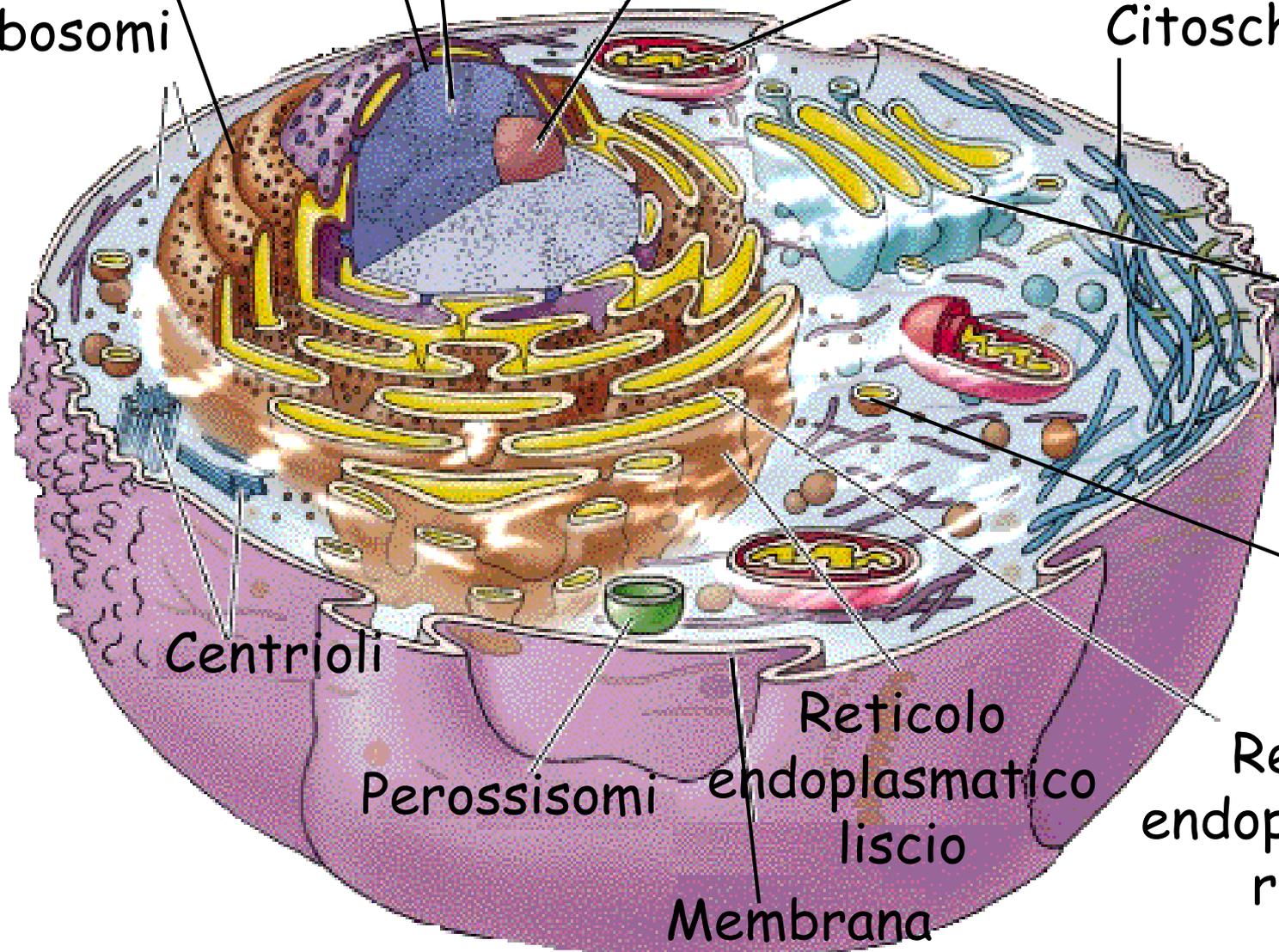
Centrioli

Perossisomi

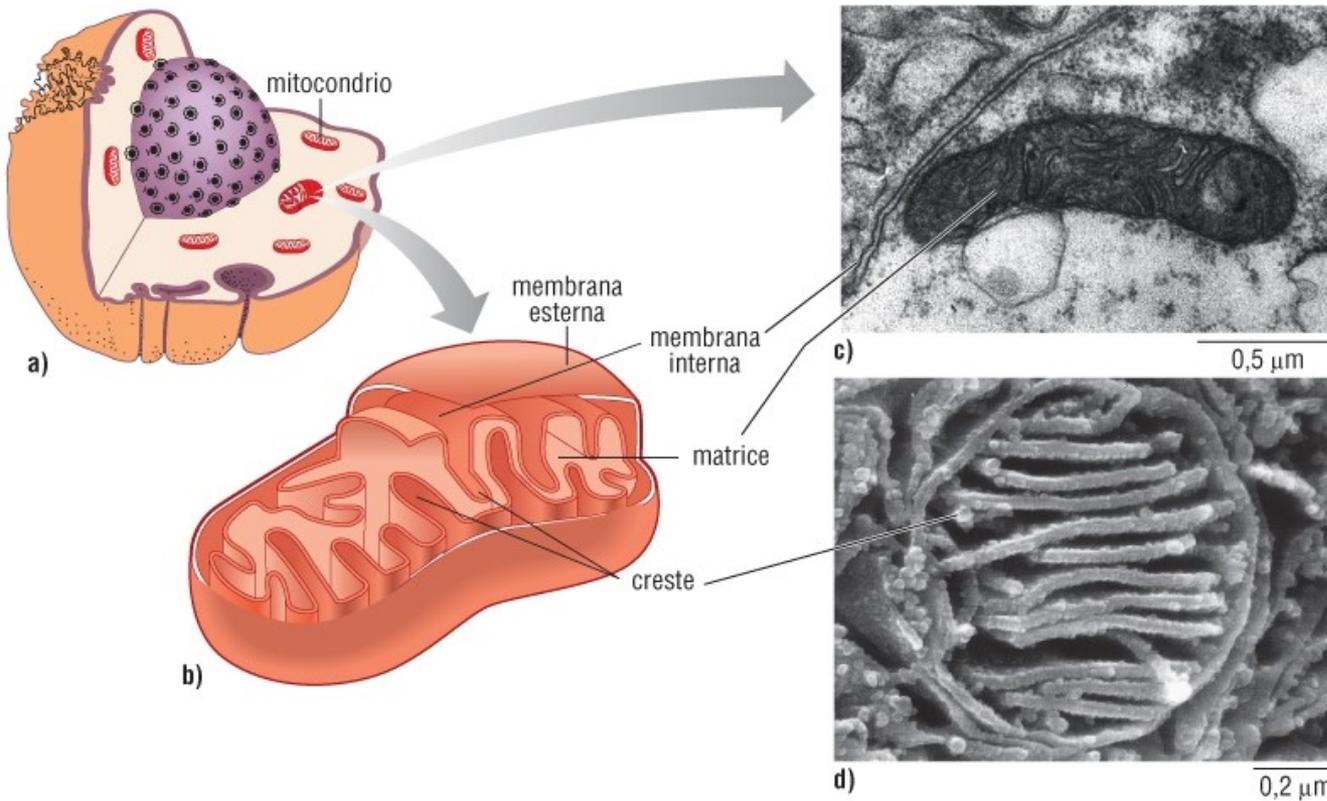
Reticolo endoplasmatico liscio

Reticolo endoplasmatico rugoso

Membrana citoplasmatica



I MITOCONDRI



- ✓ Organuli delimitati da doppia membrana
- ✓ Costituiscono una rete dinamica → eventi di scissione e fusione
- ✓ Rappresentano le **centrali elettriche** delle cellule

FUNZIONE DEI MITOCONDRI

Carboidrati, **aminoacidi** e **acidi grassi** introdotti come alimento dentro le cellule vengono assorbiti dai mitocondri che li ossidano fino ad **CO₂** e **H₂O**, e utilizzano l'energia ricavata per convertire adenosin-difosfato (ADP) in adenosin-trifosfato (**ATP**), molecola responsabile dei trasferimenti di energia del mondo vivente.

I MITOCONDRI

Metabolismo energetico

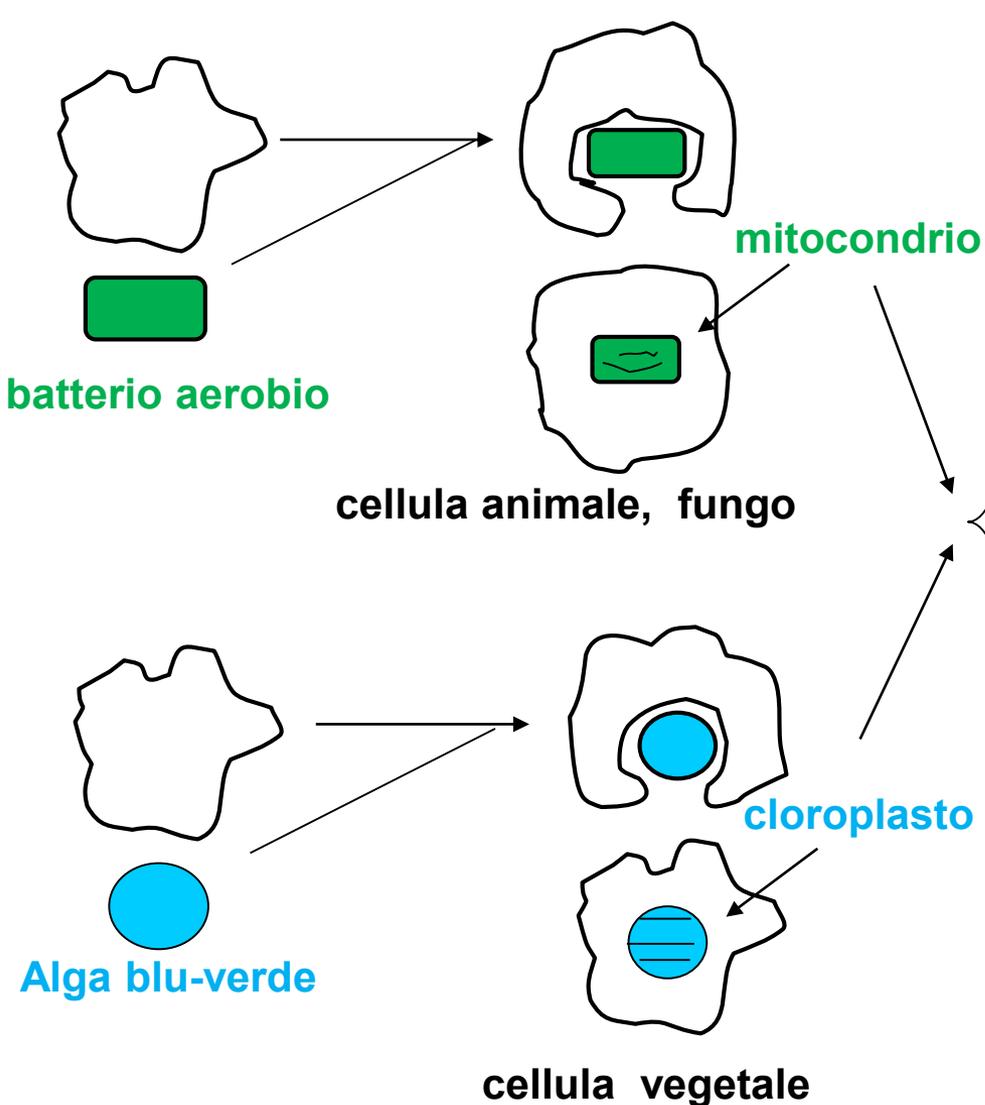
- ❑ Sono trasduttori di energia: trasformano l'energia chimica dei metaboliti in energia facilmente utilizzabile dalla cellula (ATP).

Altre funzioni dei mitocondri:

- ❑ Importante ruolo anche nel metabolismo dei lipidi e dei fosfolipidi
- ❑ Sono sede della beta ossidazione degli acidi grassi
- ❑ Partecipano alla sintesi degli ormoni steroidei
- ❑ Accumulano e concentrano ioni (Ca^{++}) e piccole molecole
- ❑ Ruolo nel controllo della morte cellulare per apoptosi

ORIGINE DEI MITOCONDRI

TEORIA SIMBIONTICA: le cellule eucariotiche si sono evolute da una associazione simbiotica di procarioti –**endosimbiosi**; mitocondri e cloroplasti si pensa si siano evoluti dai batteri.

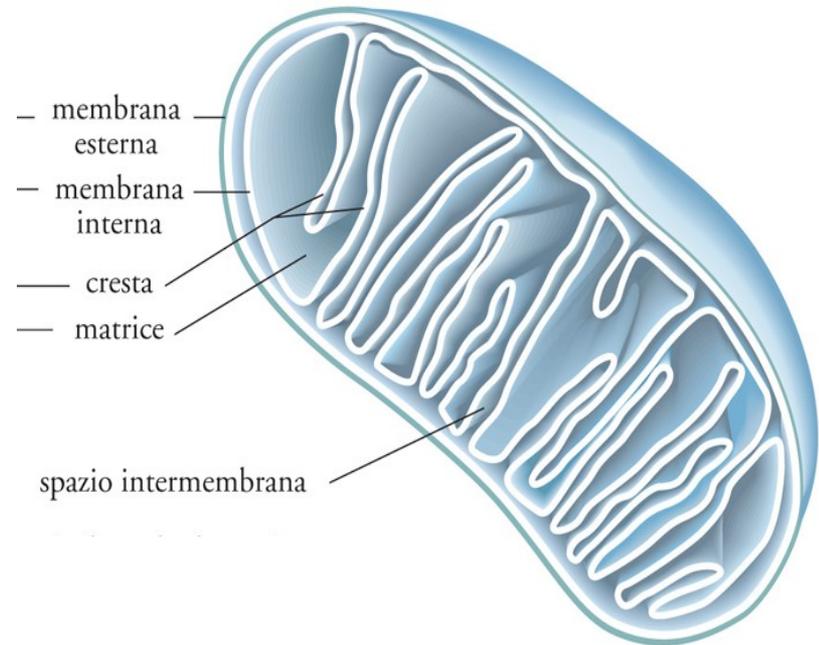


- Simili ai batteri per dimensioni
- come i batteri si riproducono dividendosi in due
- contengono un DNA proprio, che codifica alcuni dei loro componenti
- Il DNA dei mitocondri e dei cloroplasti si replica ogni volta che l'organello si divide e i geni che codificano sono trascritti all'interno dell'organello e tradotti da ribosomi dell'organello
- contengono sistemi genetici propri che sono distinti dal genoma nucleare della cellula
- ribosomi ed RNA ribosomali di questi organelli sono correlati strettamente a quelli dei batteri

I MITOCONDRI

La Matrice contiene:

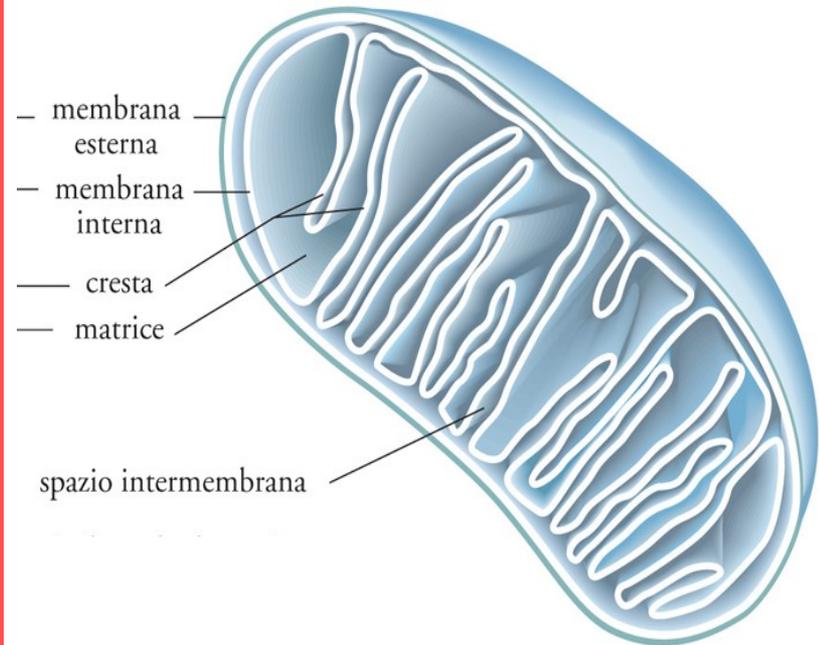
1. **Enzimi**
 1. per l'ossidazione del piruvato e degli acidi grassi
 2. per il ciclo dell'acido citrico (ciclo di Krebs)
2. Singola molecola circolare di DNA (mtDNA, 16000 bp)
3. speciali **ribosomi** mitocondriali
4. enzimi necessari per l'**espressione** dei geni mitocondriali.



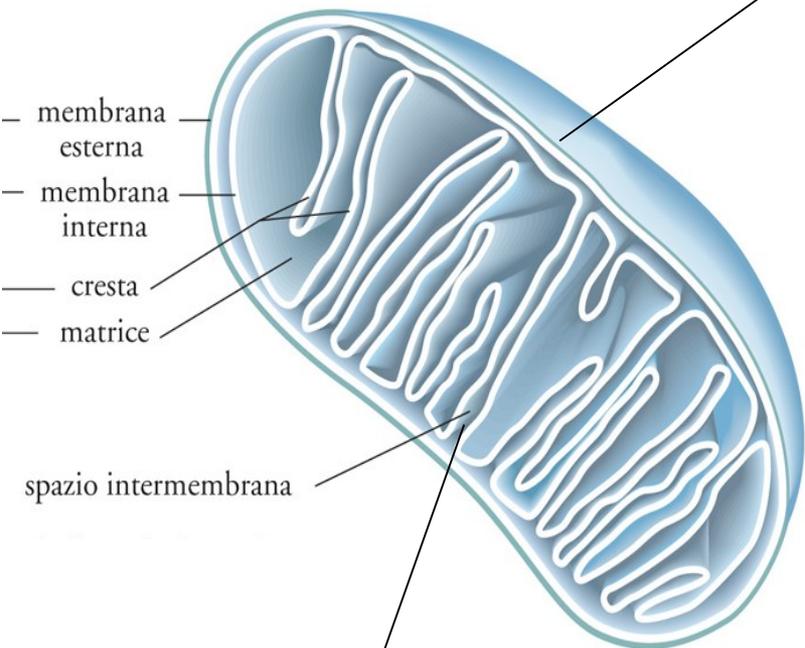
I MITOCONDRI

Membrana interna: E' ripiegata in numerose **creste** che aumentano di molto la sua superficie totale. Essa contiene proteine con 3 funzioni:

1. Proteine che svolgono le reazioni di ossidazione della catena respiratoria
2. Un complesso enzimatico chiamato *ATP sintasi* che produce ATP nella matrice
3. Proteine di trasporto che regolano il passaggio di metaboliti dentro e fuori della matrice



I MITOCONDRI



Membrana esterna contiene diversi tipi di proteine:

1. **porina**, grossa proteina che forma un canale permeabile a tutte le molecole inferiori ai 5000 dalton
2. enzimi coinvolti **nella sintesi mitocondriale dei lipidi**
3. enzimi che **convertono substrati lipidici** in forme che sono successivamente metabolizzate nella matrice.

Spazio intermembrana: Contiene parecchi enzimi che usano l'ATP che esce dalla matrice per **fosforilare altri nucleotidi**

I MITOCONDRI

Sono trasduttori di energia: trasformano l'energia chimica dei metaboliti in energia facilmente utilizzabile dalla cellula (ATP)

LE MACROMOLECOLE NUTRITIZIE

sono trasformate mediante la digestione in molecole semplici
Assorbite e trasportate dal sangue a tutte le cellule dell'organismo
che li ossidano fino ad CO_2 e H_2O , ed utilizzano l'energia ricavata per convertire adenosin-difosfato (ADP) in adenosin-trifosfato (ATP)

Ogni cellula converte l'energia dei legami chimici delle molecole nutritizie in ATP
MEDIANTE LA FOSFORILAZIONE CELLULARE

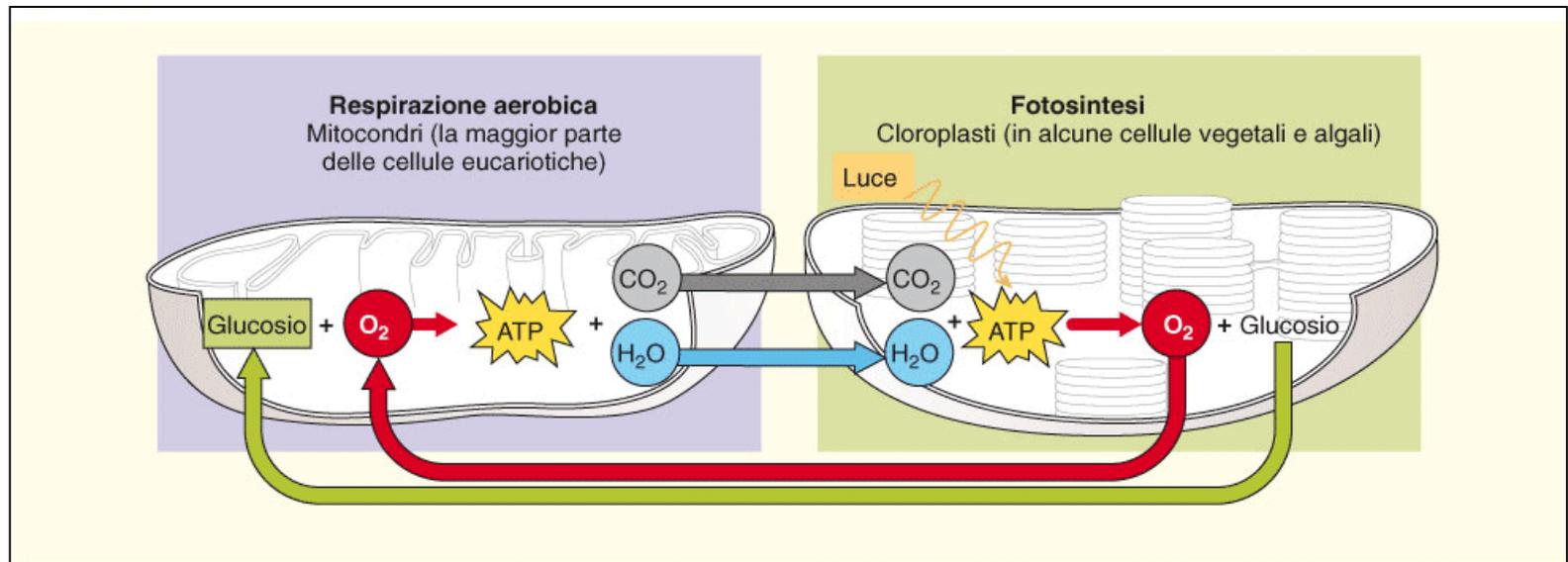


FIGURA 4-20 Respirazione cellulare e fotosintesi

Nella respirazione cellulare, che avviene nei mitocondri di tutte le cellule eucariotiche, l'energia chimica del glucosio viene trasformata in energia chimica sotto forma di ATP. La fotosintesi, che avviene nei cloroplasti delle cellule vegetali ed algali, converte l'energia luminosa

in ATP e in altre forme di energia chimica. Questa energia viene utilizzata per sintetizzare glucosio a partire da anidride carbonica e acqua.

I mitocondri: la centrale elettrica delle cellule

La funzione principale dei mitocondri nelle cellule eucariotiche è la produzione di adenosintrifosfato (ATP).

Le riserve di energia, sotto forma di ATP, non sono infinite nell'organismo e devono perciò essere risintetizzate di continuo dai mitocondri

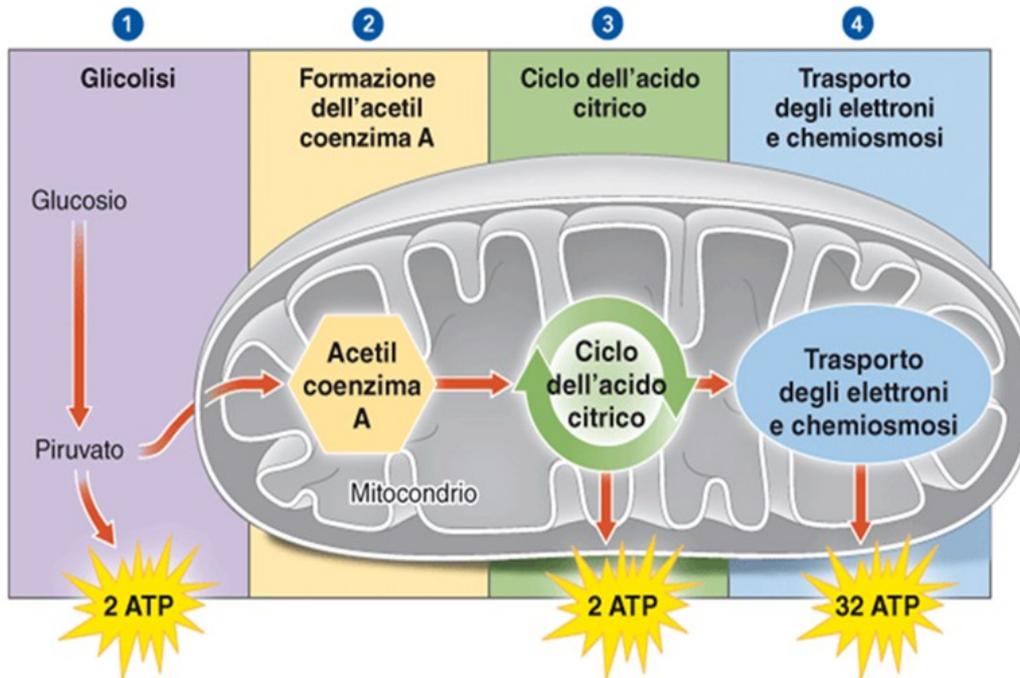


Figura 8-2 Le quattro fasi della respirazione aerobica

I quattro stadi della respirazione aerobica avvengono in specifici compartimenti della cellula. Il primo stadio, la glicolisi, avviene nel citosol. Il piruvato, prodotto nella glicolisi, entra nei mitocondri, dove la respirazione cellulare prosegue con la formazione dell'acetil coenzima A, il ciclo dell'acido citrico, la catena di trasporto degli elettroni e la chemiosmosi. La maggior parte dell'ATP è sintetizzata mediante la chemiosmosi.

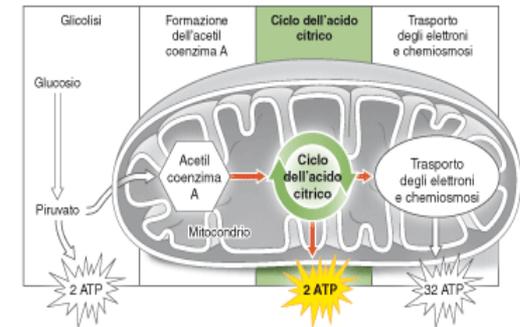
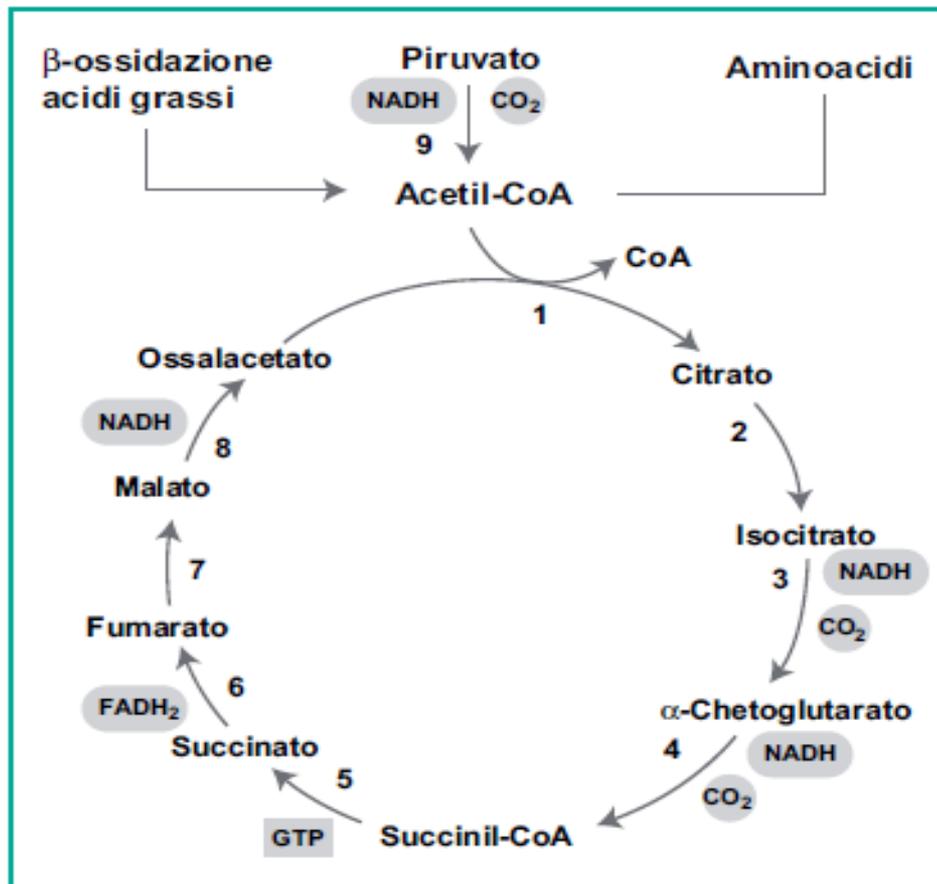
TABELLA 8-1**Una visione d'insieme della respirazione aerobica**

FASE	RIEPILOGO	ALCUNE SOSTANZE DI PARTENZA	ALCUNI PRODOTTI FINALI
1. Glicolisi (nel citosol)	Serie di reazioni in cui il glucosio è degradato a piruvato; guadagno netto di due molecole di ATP; gli atomi di idrogeno sono trasferiti ai trasportatori di elettroni; può avvenire in anaerobiosi	Glucosio, ATP, NAD ⁺ , ADP, P _i	Piruvato, ATP, NADH
2. Formazione di acetil CoA (nel mitocondrio)	Il piruvato è degradato e combinato con il coenzima A per formare acetil-CoA; gli atomi di idrogeno sono trasferiti ai trasportatori; è rilasciata CO ₂	Piruvato, coenzima A, NAD ⁺	Acetil-CoA, CO ₂ , NADH
3. Ciclo dell'acido citrico (nel mitocondrio)	Serie di reazioni in cui il radicale acetile dell'acetil-CoA è degradato a CO ₂ ; è sintetizzato ATP	Acetil CoA, H ₂ O, NAD ⁺ , FAD, ADP, P _i	CO ₂ , NADH, FADH ₂ , ATP
4. Trasporto degli elettroni e chemiosmosi (nel mitocondrio)	Catena di parecchie molecole enzimatiche per il trasporto degli elettroni; gli elettroni sono trasferiti da un componente all'altro della catena; l'energia rilasciata è utilizzata per creare un gradiente protonico; l'ATP è sintetizzato grazie alla diffusione secondo gradiente dei protoni; l'ossigeno è l'accettore finale degli elettroni	NADH, FADH ₂ , O ₂ , ADP, P _i	ATP, H ₂ O, NAD ⁺ , FAD

IL CICLO DELL'ACIDO CITRICO noto anche come ciclo degli acidi tricarbossilici (TCA) o come ciclo di Krebs

Il ciclo OSSIDA I' ACETIL CoA

Avviene nella matrice mitocondriale



CATENA DI TRASPORTO DEGLI ELETTRONI

membrana interna mitocondriale

PUNTO CHIAVE

I trasportatori di elettroni presenti nella membrana mitocondriale interna trasferiscono gli elettroni dal NADH e dal FADH₂ all'ossigeno.

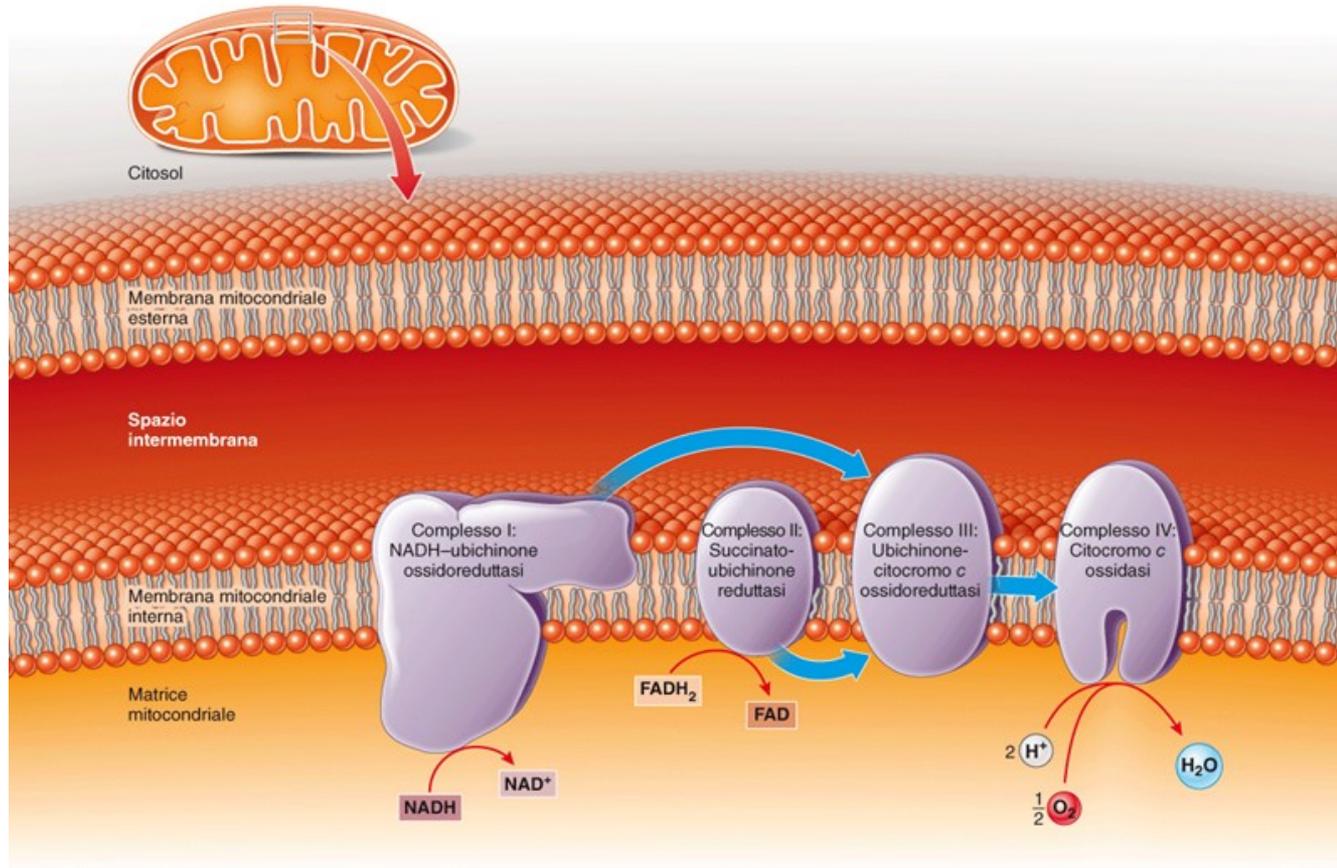


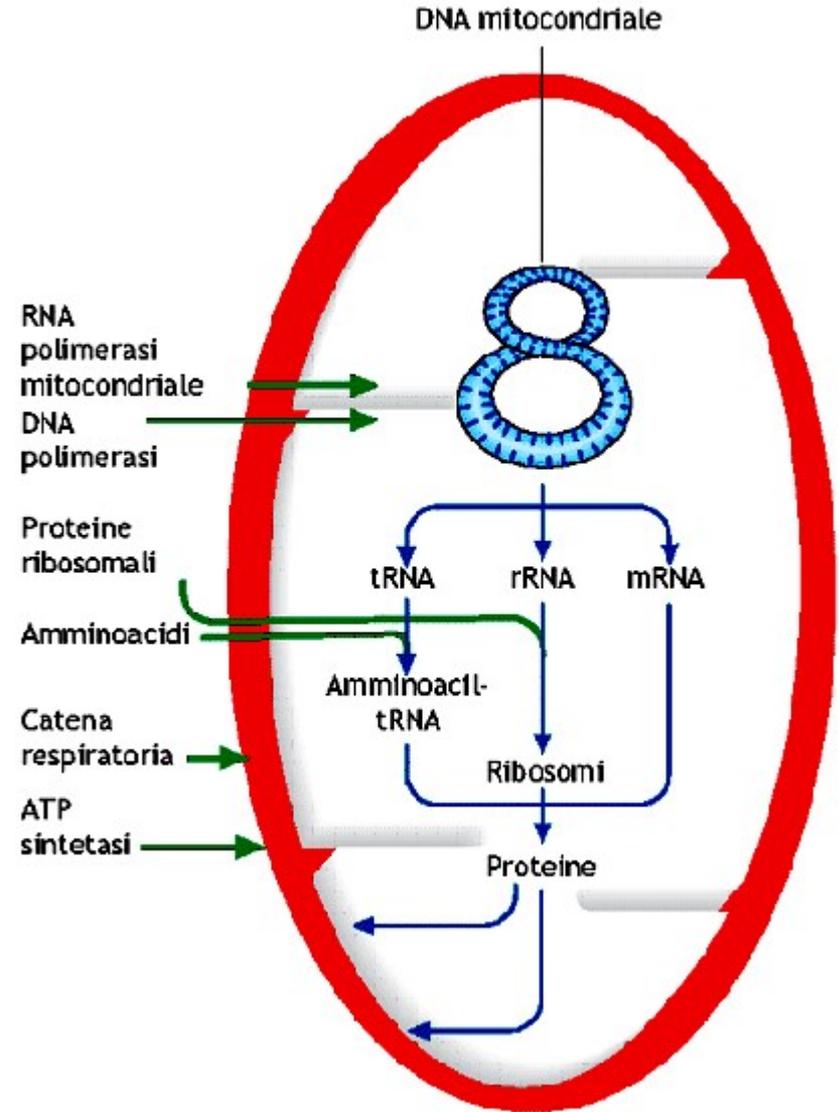
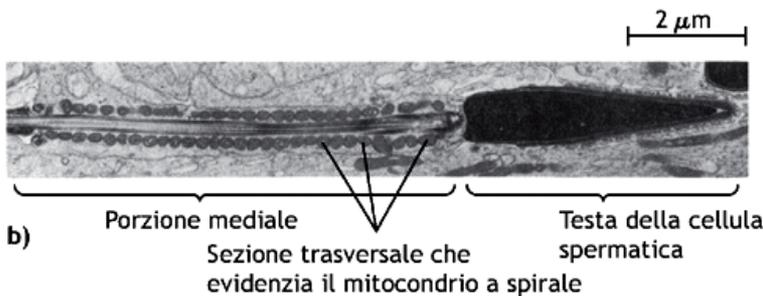
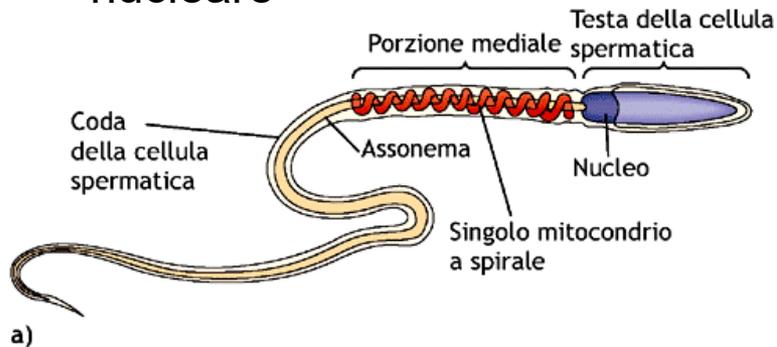
Figura 8-8 Una visione globale della catena di trasporto degli elettroni

Gli elettroni passano a livelli energetici progressivamente più bassi durante il loro passaggio attraverso i quattro complessi della catena di trasporto degli elettroni, localizzata nella membrana mitocondriale interna (le frecce blu indicano la direzione del trasferimento). Le molecole carrier all'interno di questi complessi sono alternativamente ridotte e ossidate quando accettano e rilasciano elettroni. L'accettore finale è l'ossigeno; uno dei due atomi di una molecola di ossigeno (scritto come $\frac{1}{2} O_2$) accetta due elettroni, che sono aggiunti a due protoni provenienti dal mezzo circostante per produrre acqua.

PREDIRE Come sarebbe influenzato il flusso di elettroni se il complesso III mancasse?

I MITOCONDRI: ORGANULI SEMIAUTONOMI

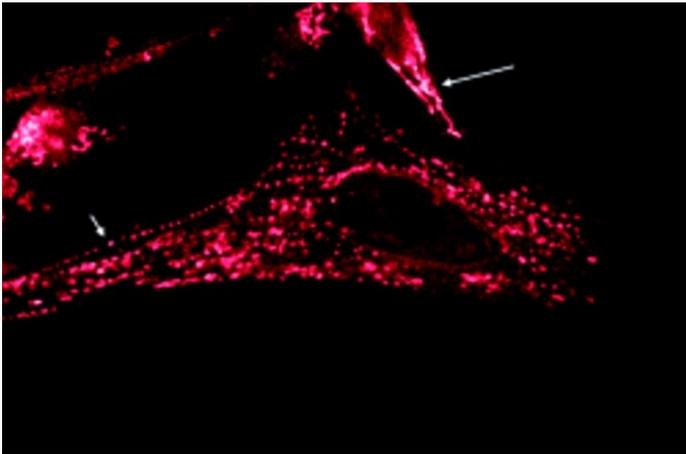
- ✓ I mitocondri godono di una parziale autonomia, possedendo una propria informazione genetica.
- ✓ Hanno un proprio sistema di trascrizione e traduzione
- ✓ Tuttavia la maggior parte delle proteine che li costituiscono sono importate dal citosol perché specificate dal genoma nucleare



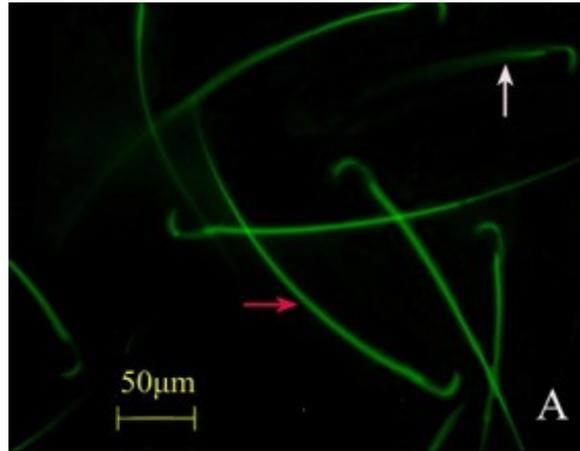
I MITOCONDRI

I tessuti che hanno una elevata necessità di energia, avranno un elevato numero di mitocondri, con un incrementato numero di creste

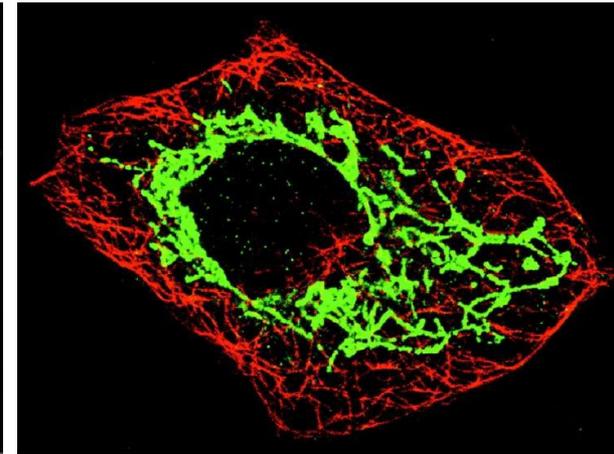
Mitocondri nella cellula
muscolare umana



Mitocondri negli
spermatozoi



Localizzazione perinucleare dei
mitocondri in fibroblasti



LA NATURA DINAMICA DEI MITOCONDRI

Fusione e Scissione dei mitocondri

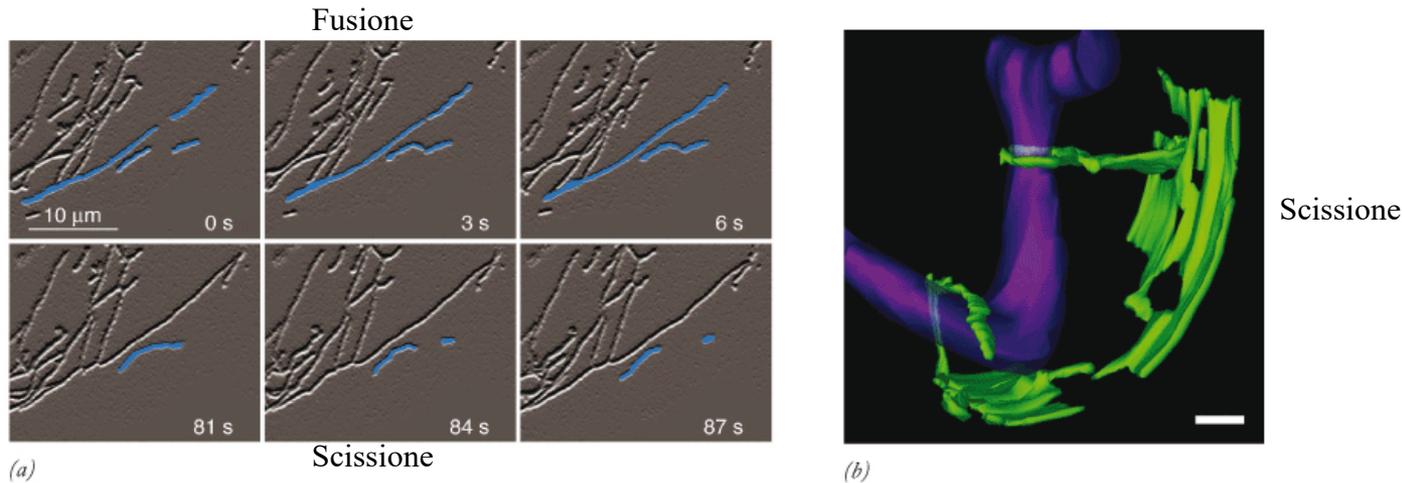
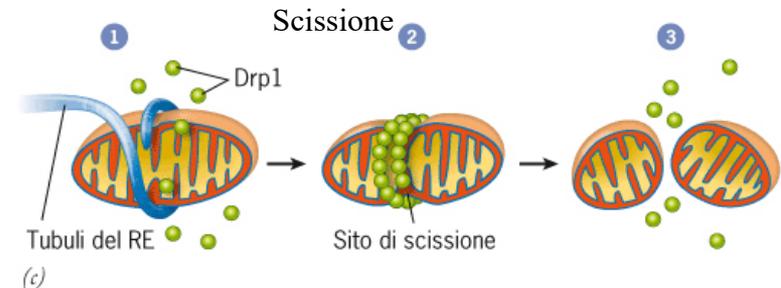


Figura 5.2 Scissione e fusione dei mitocondri. (a) La natura dinamica di questi organelli è mostrata nei singoli fotogrammi di questo filmato che mostra una parte di un fibroblasto di topo in cui i mitocondri sono stati marcati con una proteina fluorescente. Nei primi tre fotogrammi, due paia di mitocondri (che sono stati colorati artificialmente) prendono contatto con le loro estremità e immediatamente si fondono. Negli ultimi tre fotogrammi il prodotto della fusione mostrato in basso va incontro al processo di scissione e i mitocondri figli si allontanano. (b) Modello tridimensionale che mostra i contatti tra RE (verde) e i mitocondri (viola) in una cellula di lievito con la EM tomografia (Paragrafo 18.2). Alcuni tubuli del RE sono stati visti circondare porzioni delle rete mitocondriale del lievito, definendo i siti della futura scissione. Simili eventi si verificano in cellule di mammifero. La barra corrisponde a 200 nm. (c) Nel modello raffigurato qui, il contatto con i tubuli del RE avvia il processo di costrizione del mitocondrio (fase 1). Successivamente, la scissione viene realizzata da proteine (per esempio, Drp1 nei mammiferi) che si assemblano ad elica intorno alla superficie esterna del mitocondrio (fase 2). Drp1 è un membro della famiglia delle dinamine, proteine



leganti il GTP coinvolte nel distacco di strutture membranose (vedi Figura 8.41). Il legame del GTP e la sua successiva idrolisi provocano un cambiamento conformazionale nelle eliche di Drp1 che restringono completamente il mitocondrio, dividendolo in due organelli più piccoli (fase 3). (A: DA DAVID C. CHAN, CELL 125:1242, 2006; © 2006, CON IL PERMESSO DI ELSEVIER; B: PER GENT. CONC. DI M.WEST, DA JONATHAN R. FRIEDMAN, ET AL., SCIENCE 334:359, 2011, RISTAMPATO CON IL PERMESSO DELLA AAAS.)

LA NATURA DINAMICA DEI MITOCONDRI

Scissione dei mitocondri

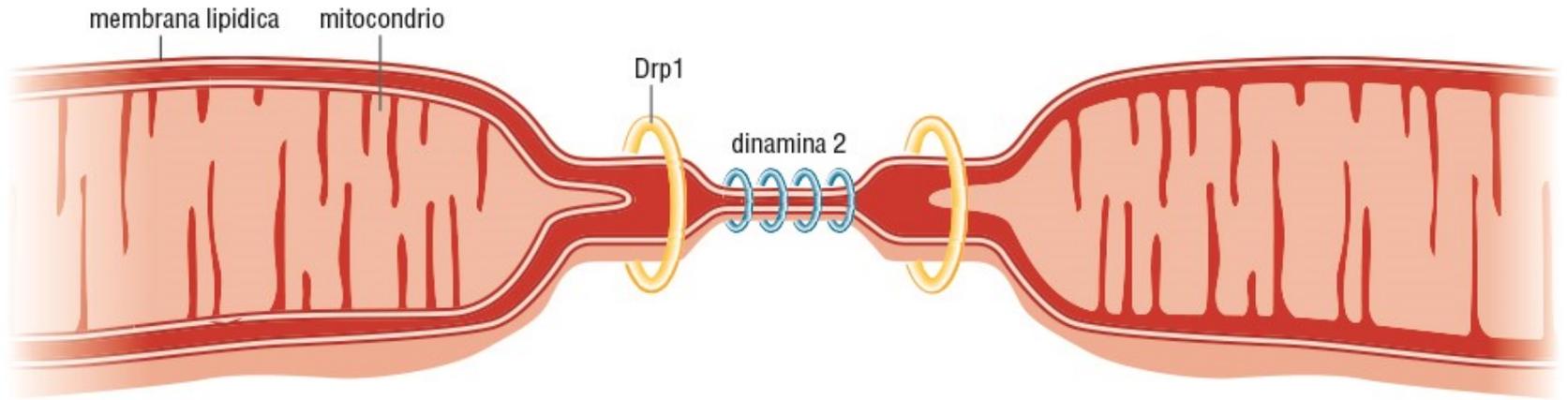


FIGURA 3.43 Attività delle dinamine nella divisione del mitocondrio.

Rete mitocondriale e allenamento d'endurance

I mitocondri del muscolo scheletrico aumentano in dimensioni e numero con l'allenamento aerobico, dotando le fibre muscolari di un metabolismo ossidativo più efficiente.

Endurance: pratica di allenamento volta a migliorare la capacità di sostenere nel tempo un'attività fisica intensa, senza cali di prestazione.

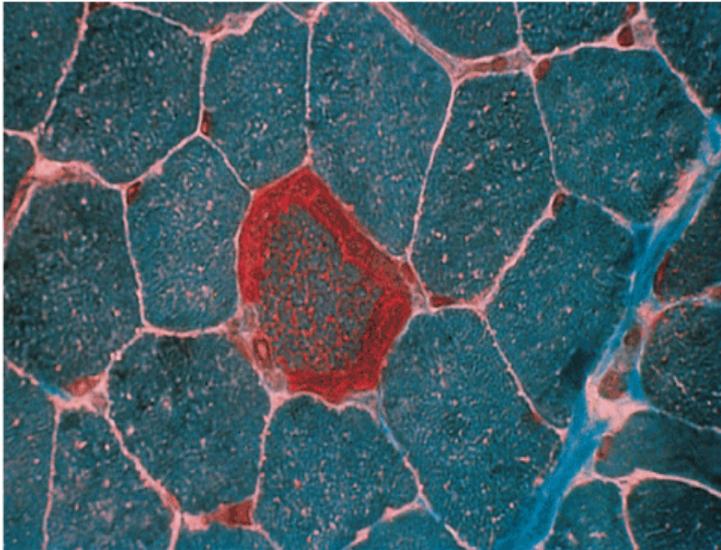
La stimolazione della biogenesi mitocondriale è il più importante adattamento indotto dall'allenamento di *endurance*: l'incremento del numero di mitocondri è apprezzabile già dopo poche settimane di allenamento.

La biogenesi mitocondriale è indipendente da fattori umorali e si manifesta in risposta a uno stimolo all'esercizio fisico continuo, proveniente dai muscoli in contrazione. Nonostante l'associazione tra *endurance training* e biogenesi mitocondriale sia nota da decenni, i meccanismi molecolari di regolazione della moltiplicazione e dell'attività mitocondriale non sono stati ancora interamente delucidati.

Anomalie mitocondriali possono essere presenti nel muscolo scheletrico

Proliferazione anormale dei mitocondri in una fibra muscolare degenerata

I mitocondri nelle fibre muscolari striate sono disposti in file longitudinali



(a)

Figura 1 Anomalie mitocondriali nel muscolo scheletrico. (a) Fibre rosse stracciate. Queste fibre muscolari degenerate provengono dalla biopsia di un paziente e mostrano accumuli di "chiazze" colorate in rosso, appena sotto le membrane plasmatiche, dovute ad una proliferazione anormale dei mitocondri. (b) Micrografia

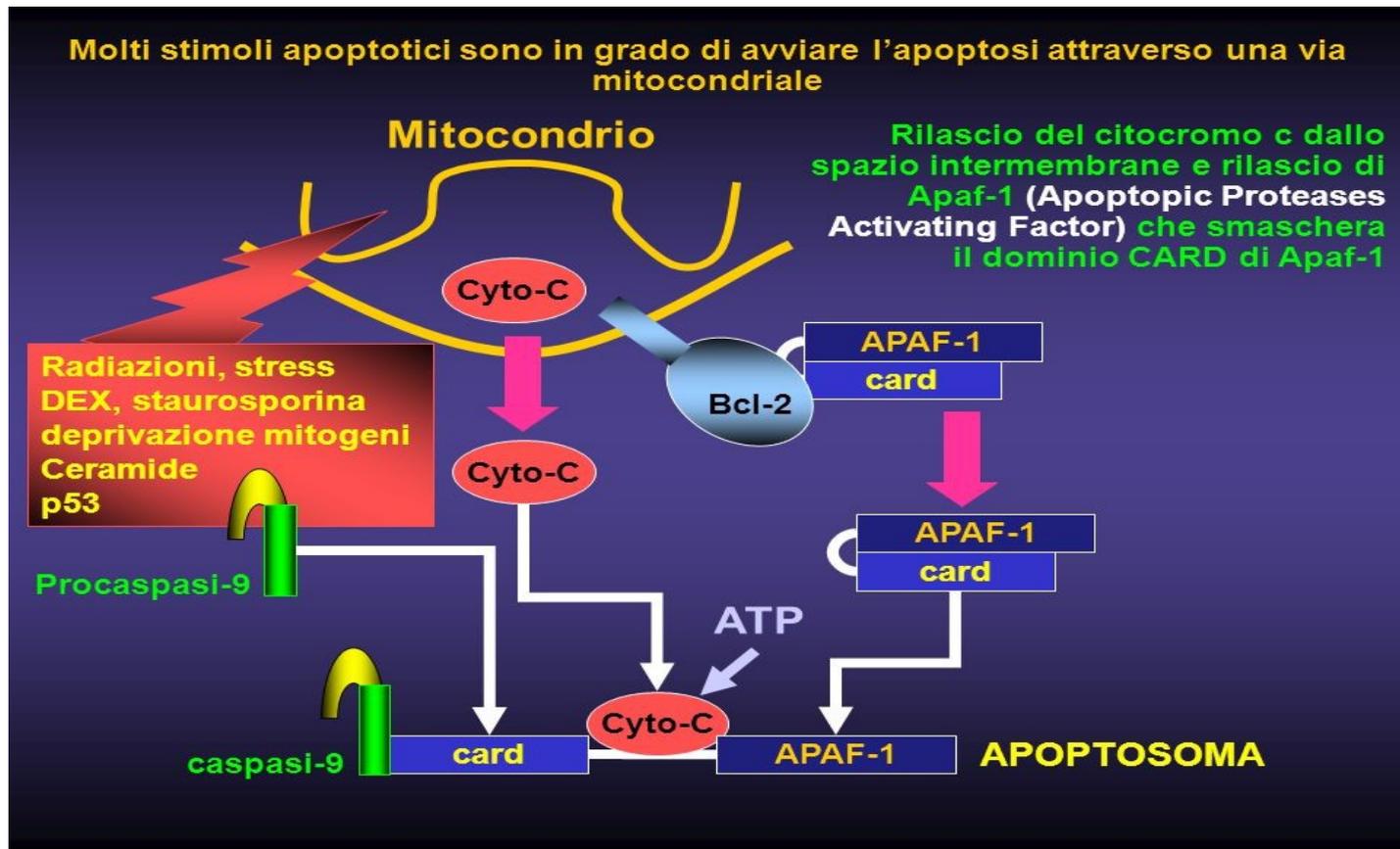
Miopatia mitocondriale pura:

- ✓ malattia rara dei mitocondri che colpisce esclusivamente i muscoli scheletrici;
- ✓ esordisce con debolezza progressiva degli arti, atrofia dei muscoli prossimali degli arti e anomalie dei muscoli oculari (limitazione della motilità oculare).
- ✓ I pazienti possono presentare acidosi lattica, mialgia diffusa e affaticamento generalizzato (soprattutto durante e dopo l'attività fisica), disfagia e diminuzione dei riflessi tendinei profondi.

MITOCONDRI ed APOPTOSI

I mitocondri intervengono nell'apoptosi o morte programmata della cellula.

Se il mitocondrio è danneggiato può indurre l'apoptosi attraverso il rilascio del Citocromo C.



grazie!

A red pencil is shown writing the word "grazie!" in red cursive on a white, slightly crumpled sticky note. The note is tilted and has some faint, illegible markings on it. The pencil is positioned at the end of the word, with its tip touching the paper.