

11 Mitochondri e perossisomi

Mitochondri e perossisomi sono organelli specializzati coinvolti nel metabolismo energetico, lipidico e nella gestione dello stress ossidativo cellulare.

11.1 Il mitocondrio: architettura, genoma e compartimentazione

Il mitocondrio è un organello semiautonoma a doppia membrana, fondamentale per la produzione di energia nella cellula eucariotica.

Membrana esterna: a contatto con il citosol, è permeabile a piccoli ioni e metaboliti.

Membrana interna: impermeabile ai protoni, forma le creste mitocondriali, dove sono localizzati i complessi della catena respiratoria.

Spazio intermembrana: accumula temporaneamente protoni (H^+) generati dalla catena respiratoria.

Matrice mitocondriale: contiene enzimi metabolici, ribosomi mitocondriali e il DNA dell'organello.

DNA mitocondriale (mtDNA): è un genoma circolare a doppio filamento di circa 16,6 kb organizzato in nucleoidi associati alla proteina TFAM. Codifica 2 rRNA, 22 tRNA e 13 proteine della catena respiratoria (subunità dei complessi I, III, IV e V). È trasmesso prevalentemente per via materna ed è soggetto a eteroplasmia.

11.2 Vie bioenergetiche mitocondriali: ciclo di Krebs e catena respiratoria

La produzione di ATP deriva dall'integrazione tra metabolismo della matrice e attività della membrana interna.

Ossidazione del piruvato: il piruvato entra nella matrice e viene convertito in acetil-CoA dal complesso della piruvato deidrogenasi, con produzione di NADH e rilascio di (CO_2).

Ciclo di Krebs: via anfibolica della matrice che ossida l'acetil-CoA producendo, per ogni ciclo, 3 NADH, 1 ($FADH_2$), 1 GTP (equivalente ad ATP) e 2 (CO_2).

Catena di trasporto degli elettroni (ETC): comprende i complessi I-IV e i trasportatori mobili coenzima Q e citocromo c. Gli elettroni provenienti da NADH e ($FADH_2$) vengono trasferiti all'ossigeno, che viene ridotto ad acqua nel complesso IV.

Accoppiamento chemiosmotico: i complessi I, III e IV pompano protoni nello spazio intermembrana creando un gradiente elettrochimico (forza proton-motrice).

ATP sintasi (complesso V): utilizza il rientro dei protoni attraverso il canale (F_0) per generare ATP da ADP e P_i tramite la componente catalitica (F_1).

11.3 Traffico e importazione proteica mitocondriale

Poiché il mtDNA codifica solo una piccola parte delle proteine mitocondriali, la maggior parte viene sintetizzata nel citosol e importata nell'organello.

Sequenze segnale: possono essere peptidi N-terminali anfipatici o segnali interni che guidano il riconoscimento dei traslocatori.

Complesso TOM: principale porta d'ingresso della membrana esterna; riconosce proteine non ripiegate mantenute dai chaperoni Hsp70.

Complesso SAM: inserisce le proteine a struttura β -barrel nella membrana esterna.

Complesso TIM23: importa proteine nella matrice o nella membrana interna.

Complesso TIM22: inserisce proteine multipasso idrofobiche nella membrana interna, come trasportatori di metaboliti.

Complesso OXA: integra nella membrana interna proteine sintetizzate dai ribosomi mitocondriali.

L'importazione richiede energia fornita dall'ATP, dal potenziale di membrana e dal sistema redox Mia40 dello spazio intermembrana.

11.4 Il perossisoma: struttura e vie ossidative

I perossisomi sono organelli a singola membrana privi di genoma, coinvolti in reazioni ossidative e biosintetiche.

Gestione dello stress redox: le ossidasi flaviniche trasferiscono elettroni all'ossigeno producendo (H_2O_2), che viene eliminato dalla catalasi in acqua e ossigeno.

β -ossidazione degli acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA): gli acidi grassi $>C_{20}$ entrano tramite il trasportatore ABCD1 e vengono degradati dall'acil-CoA ossidasi 1. I prodotti accorciati vengono trasferiti al mitocondrio.

α -ossidazione: permette la degradazione di acidi grassi ramificati come l'acido fitanico attraverso rimozione di un carbonio e rilascio di (CO_2).

Sintesi dei plasmalogeni: produce eterolipidi importanti per mielina e cuore; inizia nel perossisoma e termina nel reticolo endoplasmatico.

11.5 Biogenesi, interazioni e importazione perossisomiale

I perossisomi sono funzionalmente collegati a reticolo endoplasmatico e mitocondri.

Siti di contatto inter-organello: strutture di collegamento mediate da proteine tethering come PEX26-Mff e ACBD5-VAPB, coinvolte nello scambio lipidico e nella fissione regolata da Drp1.

Biogenesi: avviene sia attraverso la formazione di nuovi perossisomi dal reticolo endoplasmatico (coinvolgendo PEX3 e PEX16), sia tramite divisione di organelli preesistenti regolata da PEX11.

Importazione proteica: a differenza dei mitocondri, i perossisomi possono importare proteine già ripiegate o oligomeriche.

Ciclo del recettore PEX5: PEX5 riconosce il segnale PTS1 presente sulle proteine da importare e interagisce con PEX14 e PEX13 sulla membrana perossisomiale. Dopo il rilascio del cargo, PEX5 viene ubiquitinato dal complesso PEX2/10/12.

Riciclaggio di PEX5: il complesso AAA-ATPasi formato da PEX1 e PEX6 utilizza ATP per estrarre PEX5 dalla membrana e riportarlo nel citosol.