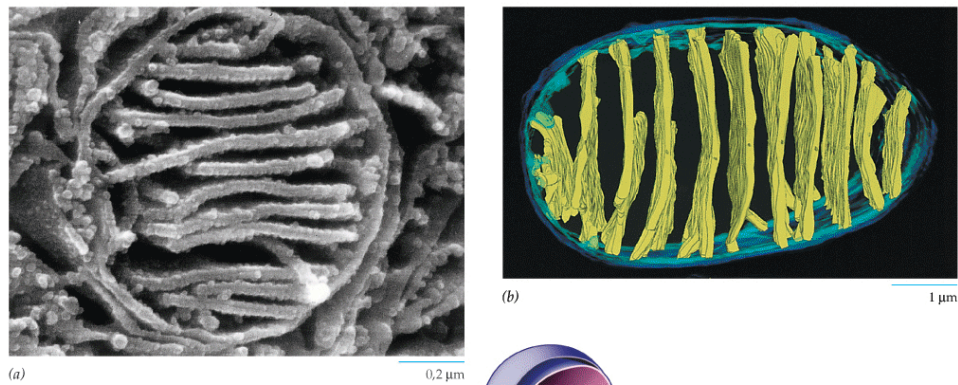
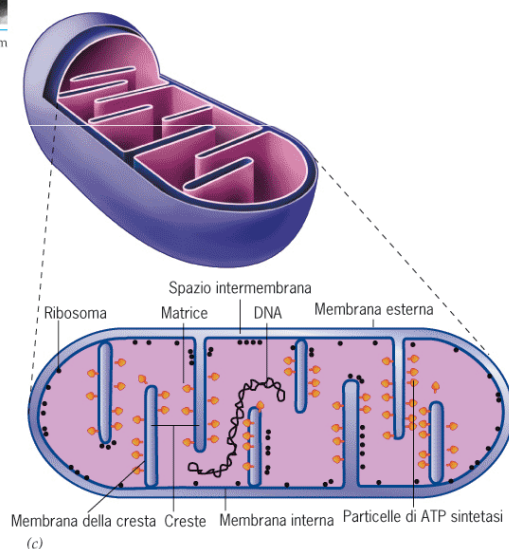
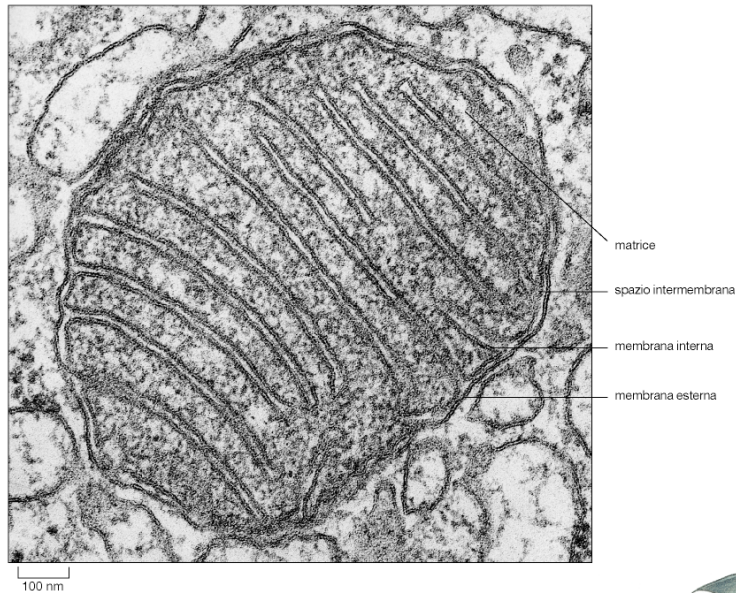


**Figura 10-4 Struttura mitocondriale.** (a) La struttura mitocondriale è illustrata schematicamente in questa ricostruzione di una sezione. (b) Un mitocondrio di una cellula pancreatica di pipistrello vista al microscopio elettronico (TEM). Le creste sono invaginazioni della membrana interna.



**FIGURA 5.3 La struttura di un mitocondrio.** (a) Micrografia elettronica a scansione di un mitocondrio congelato, fratturato e inciso, che mostra la matrice interna racchiusa tra le pieghe della membrana interna. (b) Ricostruzione tridimensionale basata su una serie di micrografie scattate con microscopio elettronico ad alto voltaggio di una singola sezione spessa di tessuto adiposo bruno a vari angoli di inclinazione. L'elevato voltaggio accelera gli elettroni a una velocità che permette loro di penetrare nelle sezioni di tessuto più spesse (fino a 1,5 μm). I dati ottenuti con questa tecnica suggeriscono che le creste siano presenti come foglietti appiattiti (lamelle) che comunicano con lo spazio intermembrana per mezzo di strette aperture tubulari, piuttosto che tramite ampie aperture, come è tipicamente descritto. In questa ricostruzione, la membrana mitocondriale interna è mostrata in blu nelle regioni periferiche ed in giallo laddove penetra nella matrice a formare le creste. (c) Disegni schematici che mostrano la struttura interna di un mitocondrio (in alto) ed una sezione sottile (in basso) di un mitocondrio del tessuto cardiaco bovino. (A: DA K. TANAKA E T. NAGURO, INT. REV. CYTOL. 68:111, 1980. B: DA G.A. PERKINS, ET AL., J. BIOEN. BIOMEMB. 30:436, 1998).



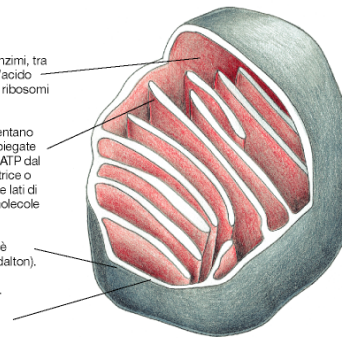


**Matrice.** Questo ampio spazio interno contiene una miscela concentratissima di centinaia di enzimi, tra cui quelli necessari per ossidare il piruvato e gli acidi grassi, e quelli che catalizzano il ciclo dell'acido citrico. La matrice contiene pure parecchie copie identiche del genoma mitocondriale a DNA, i ribosomi specifici del mitocondrio, tRNA ed enzimi vari adibiti a esprimere i geni mitocondriali.

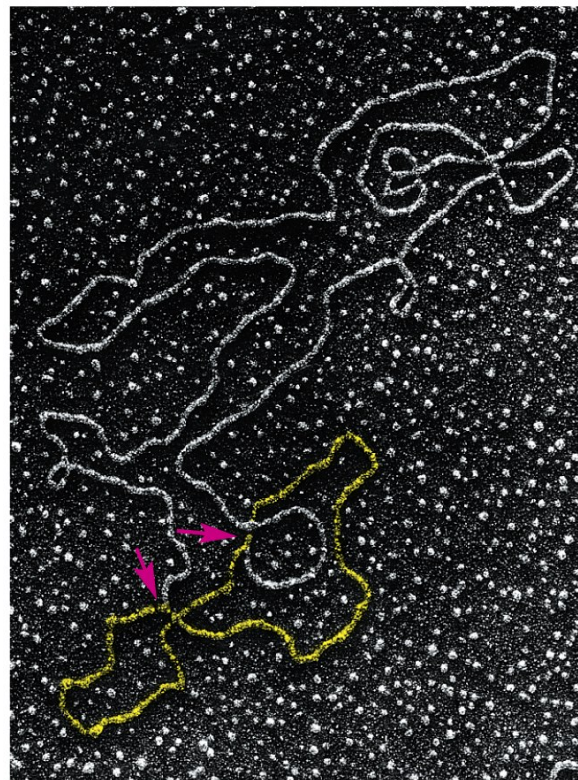
**Membrana interna.** La membrana interna (in rosso) si ripiega in numerose creste, che ne aumentano enormemente la superficie. Contiene proteine appartenenti a tre classi funzionali: (1) quelle impiegate nelle reazioni di ossidazione della catena vettore degli elettroni, (2) l'ATP sintetasi che produce ATP dal lato rivolto verso la matrice e (3) le proteine vettore che fanno passare i metaboliti dentro la matrice o fuori da essa. Il gradiente elettrochimico di  $H^+$ , che alimenta l'ATP sintetasi, si stabilisce tra i due lati di questa membrana: essa perciò deve essere impermeabile agli ioni e alla maggior parte delle molecole cariche piccole.

**Membrana esterna.** Contenendo una grossa proteina-canale, la *porina*, la membrana esterna è permeabile a tutte le molecole di massa uguale o inferiore a 5000 u (unità di massa atomica o dalton). Questa membrana comprende anche altre proteine enzimatiche, attive nella sintesi dei lipidi mitocondriali e nella conversione di substrati lipidici in una forma metabolizzabile nella matrice.

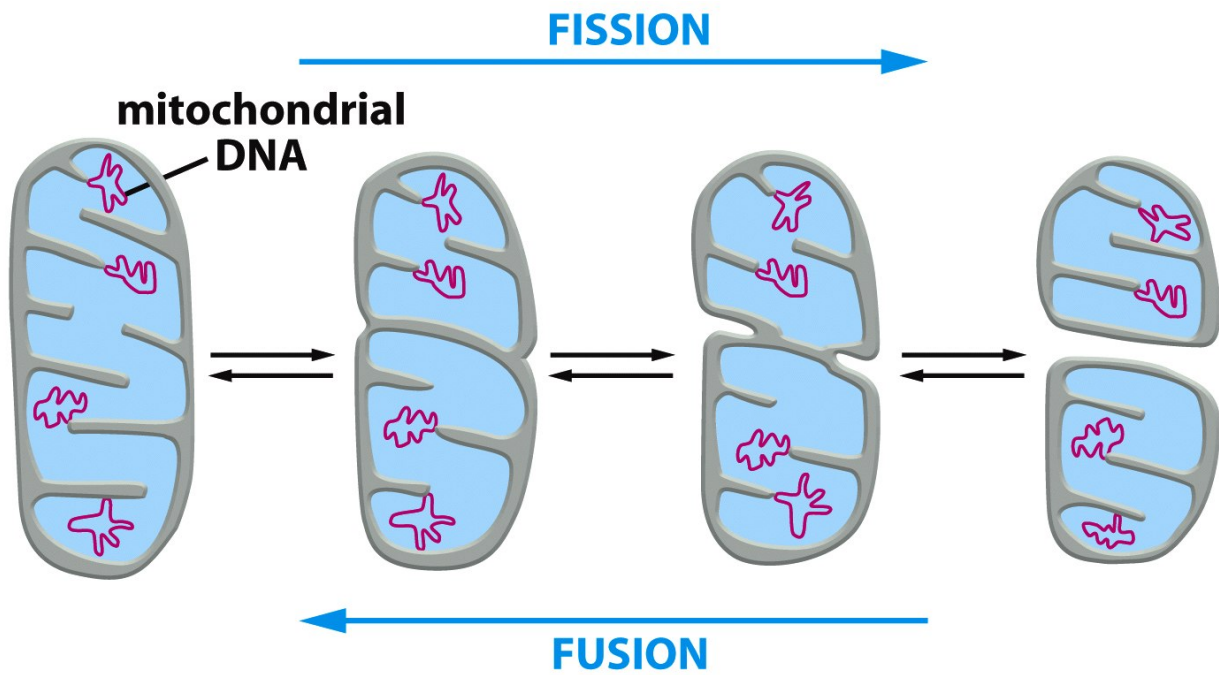
**Spazio intermembrana.** Questo spazio (in bianco) contiene parecchi enzimi che catalizzano la fosforilazione di vari nucleotidi con l'ATP proveniente dalla matrice.



## DNA mitocondriale

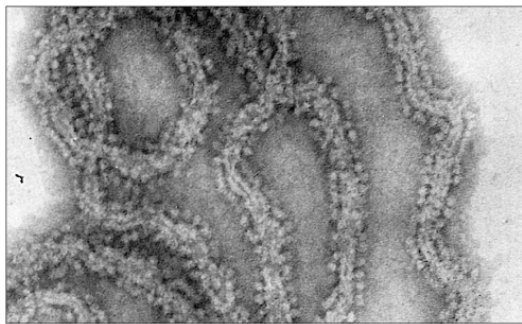
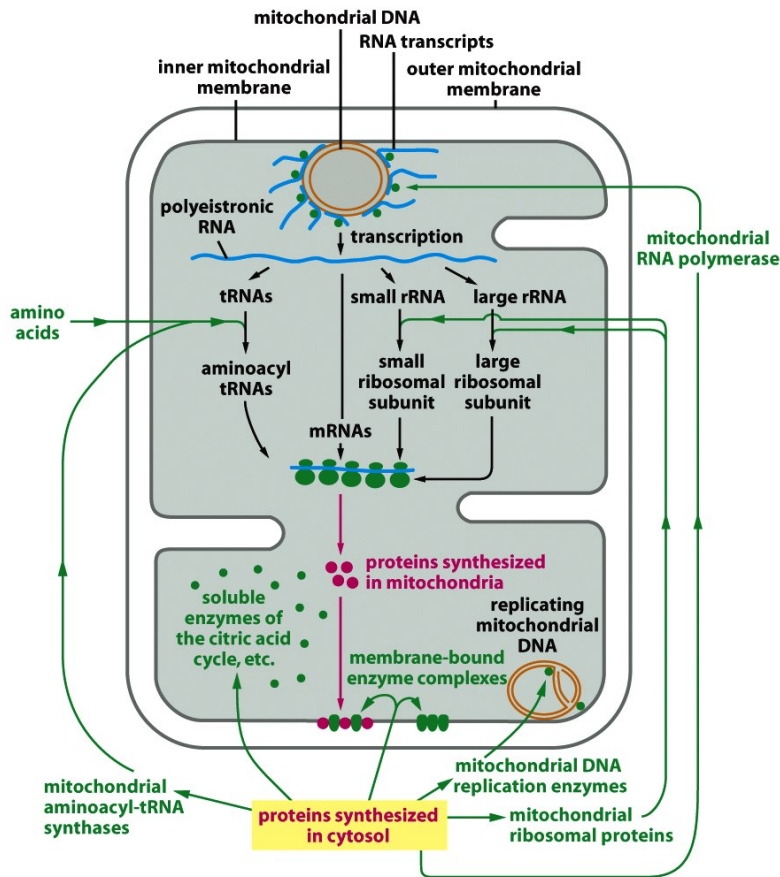


1  $\mu\text{m}$

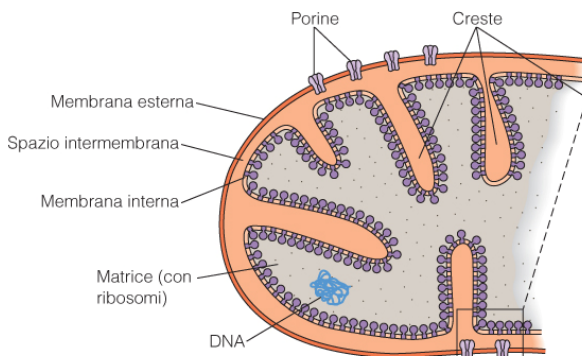


0,4 μm

**FIGURA 5.2** **Divisione di mitocondri.** Come le membrane si originano da membrane preesistenti e le cellule da cellule preesistenti, i mitocondri si originano da mitocondri preesistenti con un processo chiamato scissione. Questa microfotografia elettronica mostra due mitocondri in una cellula di insetto fissati nel momento della scissione. (Da W.J. LARSEN, J. CELL BIOL. 47:379, 1970; PER GENT. CONC. DELLA ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS).

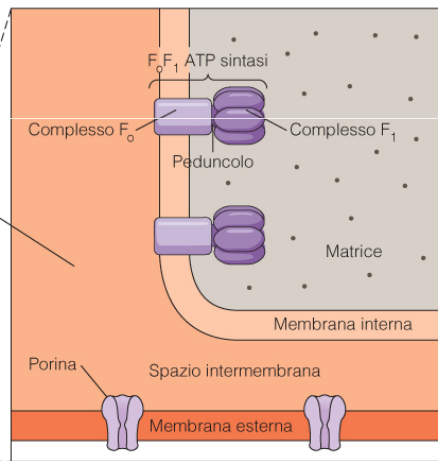


(a) Membrana mitocondriale interna

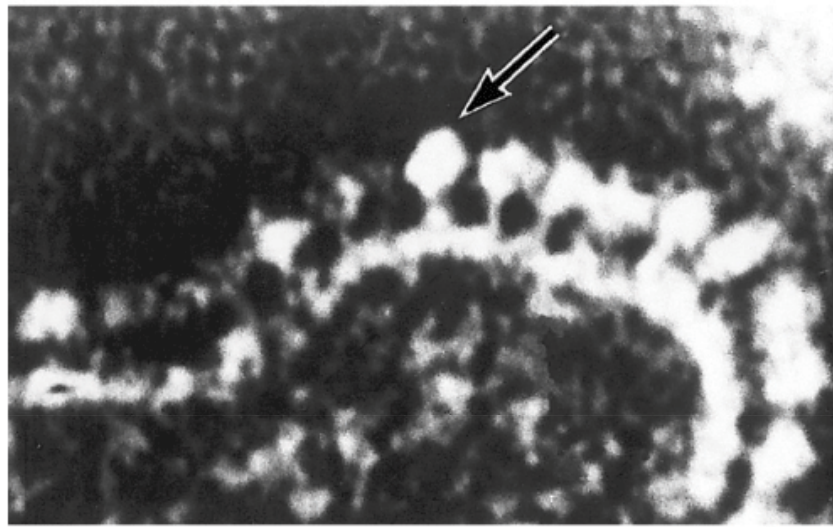


(b) Schema di una sezione di un mitocondrio

**Figura 10-6 I complessi  $F_1$  e  $F_0$  della membrana mitocondriale interna.** (a) Questa microfotografia elettronica è stata preparata con colorazione negativa per mettere in evidenza i complessi sferici  $F_1$  che rivestono la faccia rivolta verso la matrice della membrana interna di un mitocondrio di cuore bovino (TEM). (b) Sezione trasversale di un mitocondrio, che ne mostra le principali caratteristiche strutturali. (c) Ingrandimento di una piccola porzione di una cresta, che mostra i complessi  $F_1$  che si proiettano dalla faccia della membrana interna rivolta verso la matrice e i complessi  $F_0$  inseriti nella membrana interna. Ciascuno dei complessi  $F_1$  è connesso ad un complesso  $F_0$  da un breve peduncolo proteico. Insieme, una coppia  $F_0F_1$  costituisce un complesso di ATP sintasi funzionale.

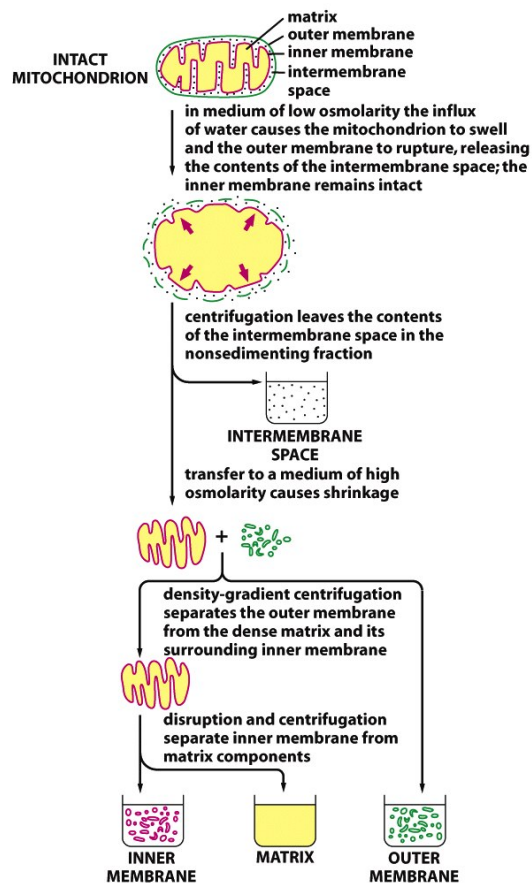


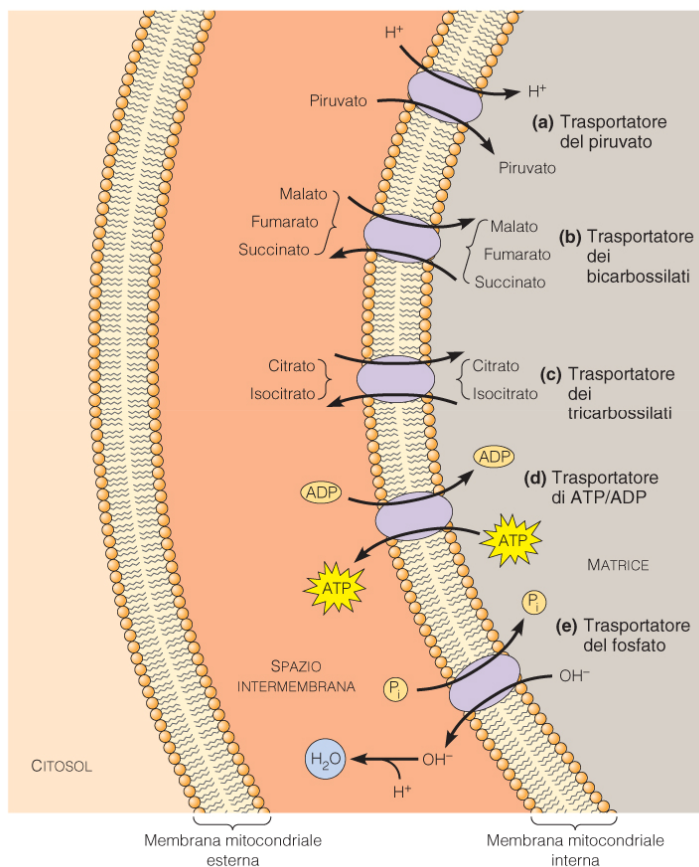
(c) Schema di una sezione di parte di una cresta che mostra i complessi  $F_0F_1$



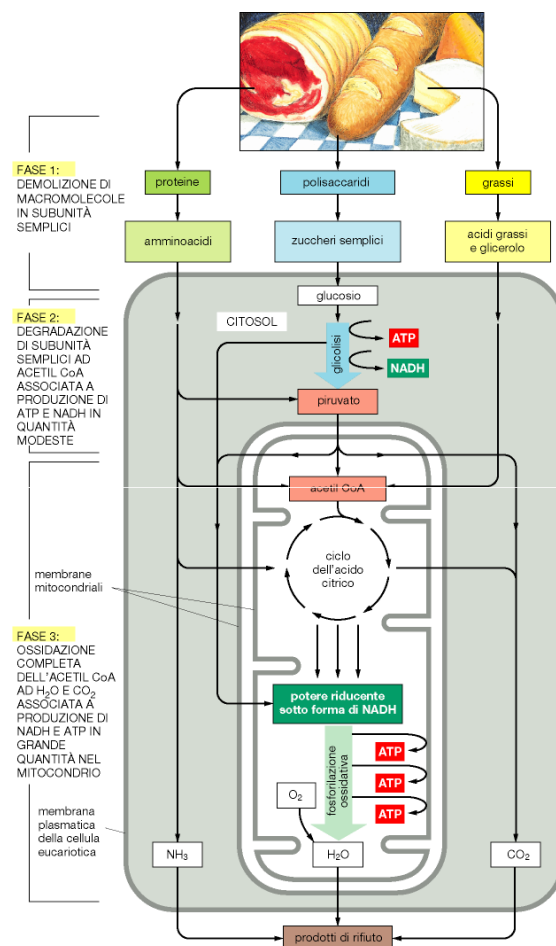
10 nm

**FIGURA 5.21 Il macchinario per la sintesi dell'ATP.** Micrografia elettronica di una piccola parte di un mitocondrio del cuore di bue, asciugato all'aria e colorato negativamente. All'ingrandimento di circa mezzo milione di volte, si vedono particelle sferiche, attaccate con un sottile stelo alla superficie interna delle membrane delle creste. (DA HUMBERTO FERNANDEZ-MORAN ET AL., J. CELL BIOL. 22:71, 1964; PER GENT. CONC. DELLA ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS).

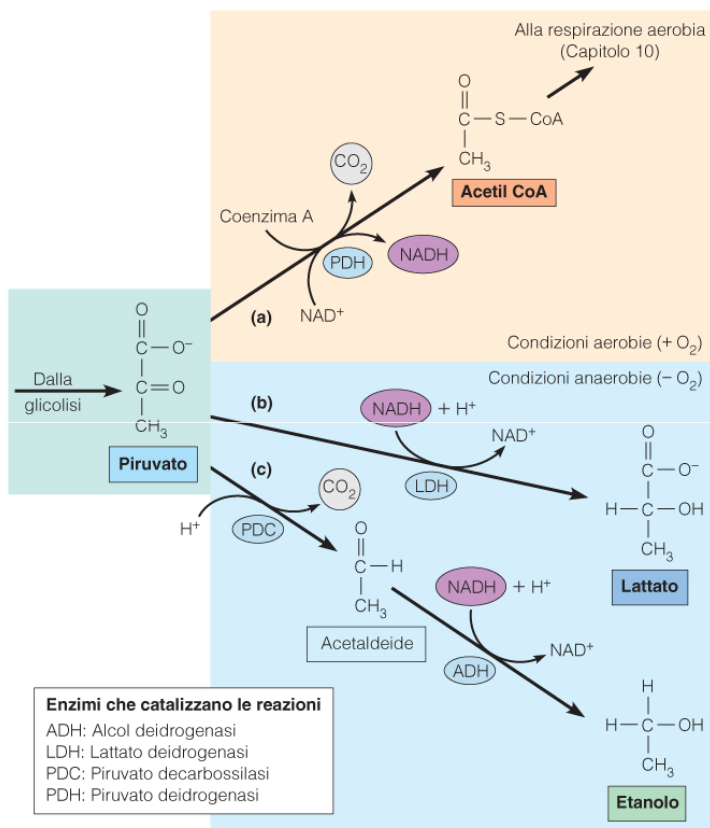
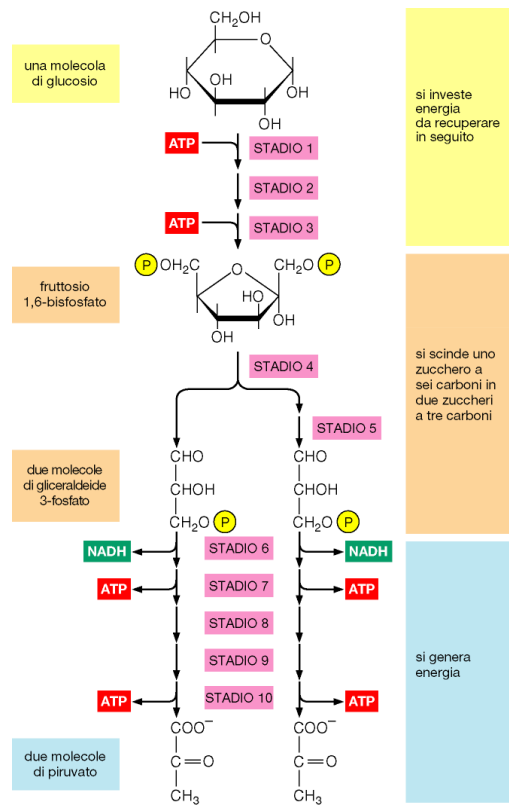




**Figura 10-23 I principali sistemi di trasporto della membrana mitocondriale interna.** Sono illustrate le principali proteine di trasporto della membrana mitocondriale interna. (a) Il trasportatore del piruvato cotrasporta piruvato e protoni verso l'interno, sfruttando la pmf del gradiente elettrochimico di protoni. I trasportatori dei (b) bicarbonati e dei (c) tricarbonati scambiano acidi organici attraverso la membrana: la direzione del trasporto dipende dalle concentrazioni relative degli acidi bi- e tricarbonati rispettivamente all'esterno e all'interno della membrana interna. (d) Il trasportatore di ATP-ADP scambia ATP verso l'esterno con ADP verso l'interno e (e) il trasportatore del fosfato accoppia il movimento del fosfato verso l'interno con il movimento di ioni ossidrilici verso l'esterno; questi sono neutralizzati dai protoni nello spazio intermembrana (per il meccanismo di trasporto di elettroni nel mitocondrio, Figura 10-22).

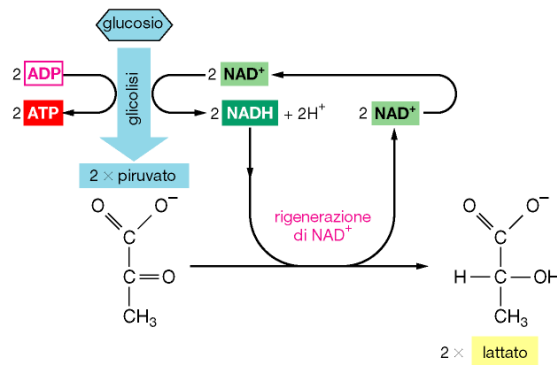


# Glicolisi

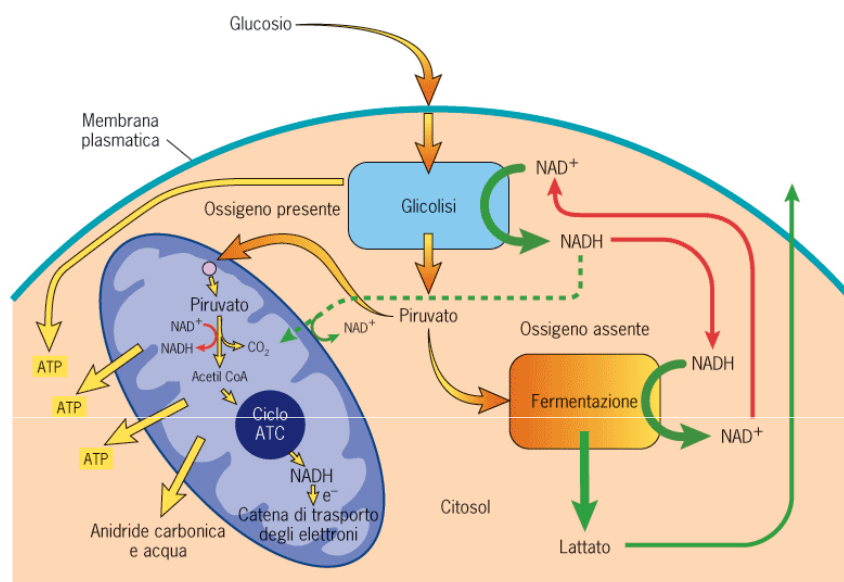
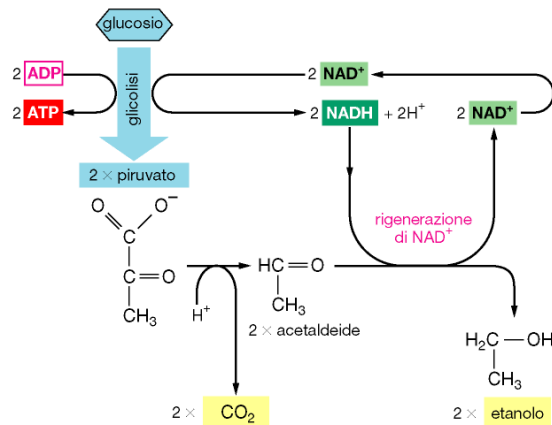


**Figura 9-8 Il destino del piruvato in condizioni aerobiche ed anaerobiche.** Il destino del piruvato dipende dall'organismo coinvolto e dalla disponibilità di ossigeno. (a) In condizioni aerobiche, la maggior parte degli organismi trasforma il piruvato in una forma attivata dell'acetato attraverso una reazione che comporta sia un'ossidazione (con il NAD<sup>+</sup> come accettore di elettroni), sia una decarbossilazione (liberazione di un atomo di carbonio sotto forma di CO<sub>2</sub>). L'acetato attivato è legato al trasportatore coenzima A sotto forma di acetil-coenzima A (acetil-CoA). L'acetil-CoA costituisce poi il substrato della respirazione aerobia (si veda il Capitolo 10). In condizioni di anaerobiosi o di ipossia, il piruvato funge da accettore di elettroni nella ossidazione del NADH a NAD<sup>+</sup>, rigenerando così la forma ossidata del coenzima, necessaria nella reazione Gly-6 della glicolisi. I più comuni prodotti della riduzione del piruvato sono (b) il lattato (nella maggior parte delle cellule animali ed in molti batteri) oppure (c) etanolo e CO<sub>2</sub> (in molte cellule vegetali, nei lieviti e in altri microrganismi). Gli enzimi che catalizzano queste reazioni sono indicati nel riquadro.

(A) FERMENTAZIONE CHE PORTA A ESCREZIONE DI LATTATO



(B) FERMENTAZIONE CHE PORTA A ESCREZIONE DI ALCOL E CO<sub>2</sub>

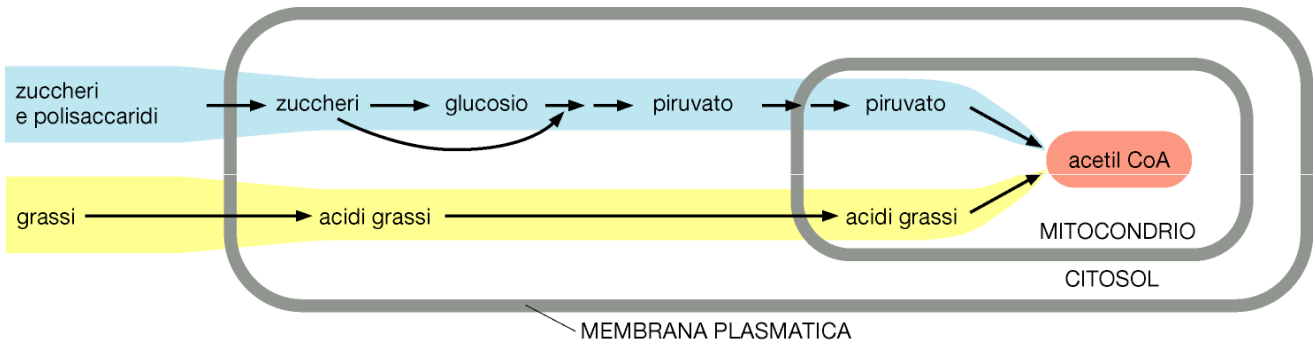
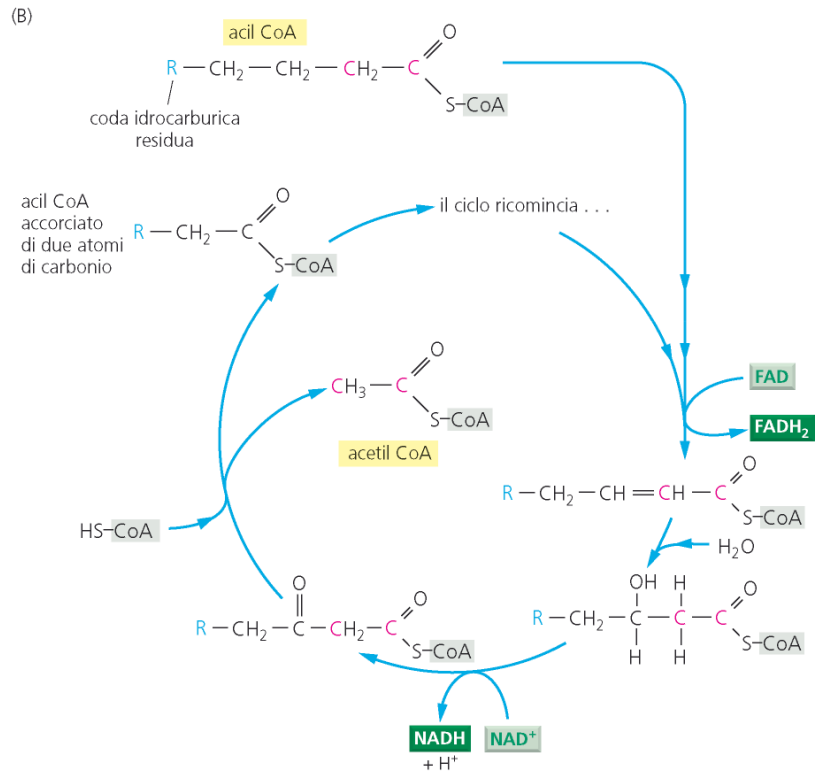
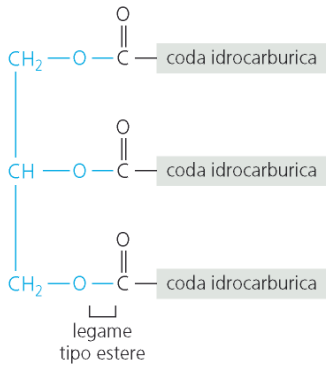
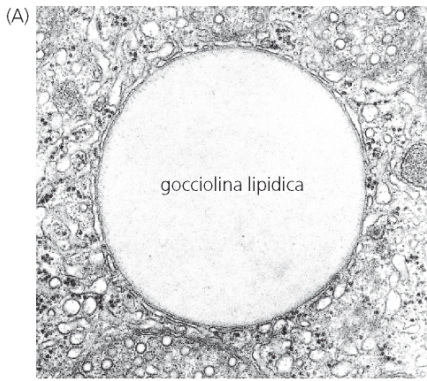


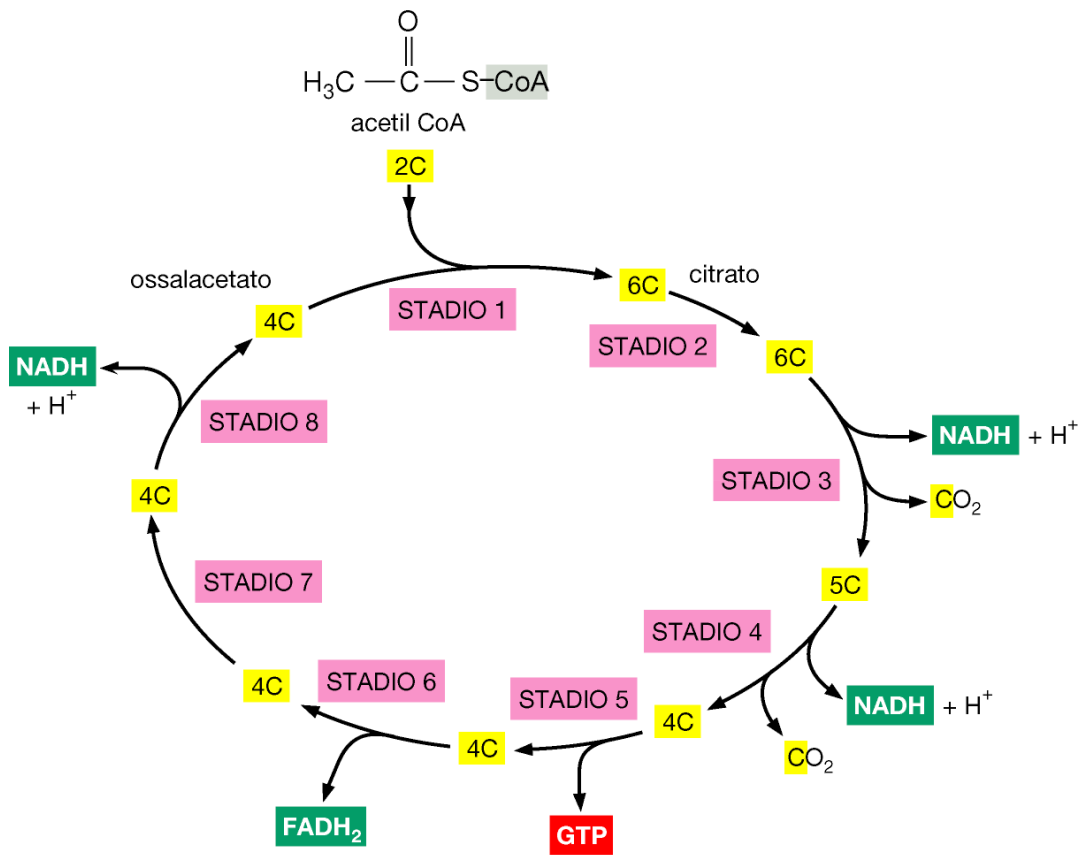
**FIGURA 5.5** Uno schema riassuntivo del metabolismo glicidico nelle cellule eucariotiche. Le reazioni della glicolisi producono piruvato e NADH nel citosol. In assenza di O<sub>2</sub>, il piruvato è ridotto dal NADH a lattato (o ad un altro prodotto di fermentazione, come l'etanolo nel lievito: vedi Figura 3.29 per dettagli). Il NAD<sup>+</sup> che si forma nella reazione è riutilizzato nel prosieguo della glicolisi. In presenza di O<sub>2</sub>, il piruvato passa nella matrice (facilitato da un trasportatore di membrana), dove viene decarbossilato e legato al coenzima A (CoA), reazione che produce NADH. Il NADH prodotto durante la glicolisi dona i suoi elettroni ad alta energia ad un composto che attraversa la membrana mitocondriale interna. L'acetil CoA

passa per il ciclo degli ATC (Figura 5.7), che produce NADH e FADH<sub>2</sub>. Gli elettroni di queste varie molecole di NADH e FADH<sub>2</sub> vengono passati lungo la catena di trasporto degli elettroni, formata da trasportatori inclusi nella membrana mitocondriale interna, fino all'ossigeno molecolare (O<sub>2</sub>). L'energia liberata durante il trasporto degli elettroni è usata per produrre ATP attraverso un processo di scusso approfonditamente più avanti in questo capitolo. Se tutta l'energia derivante dal trasporto degli elettroni fosse utilizzata nella formazione di ATP, circa 36 ATP potrebbero essere prodotti da una singola molecola di glucosio.

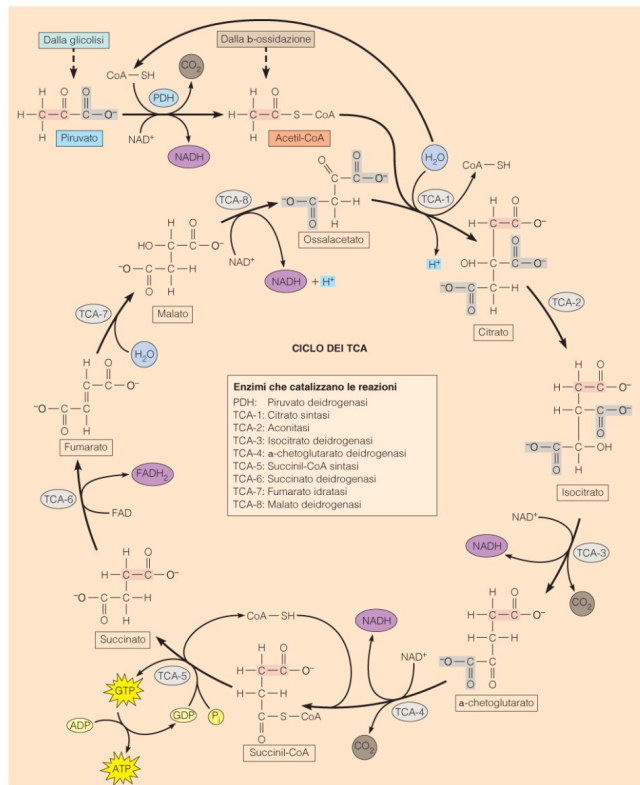


# Ossidazione degli acidi grassi





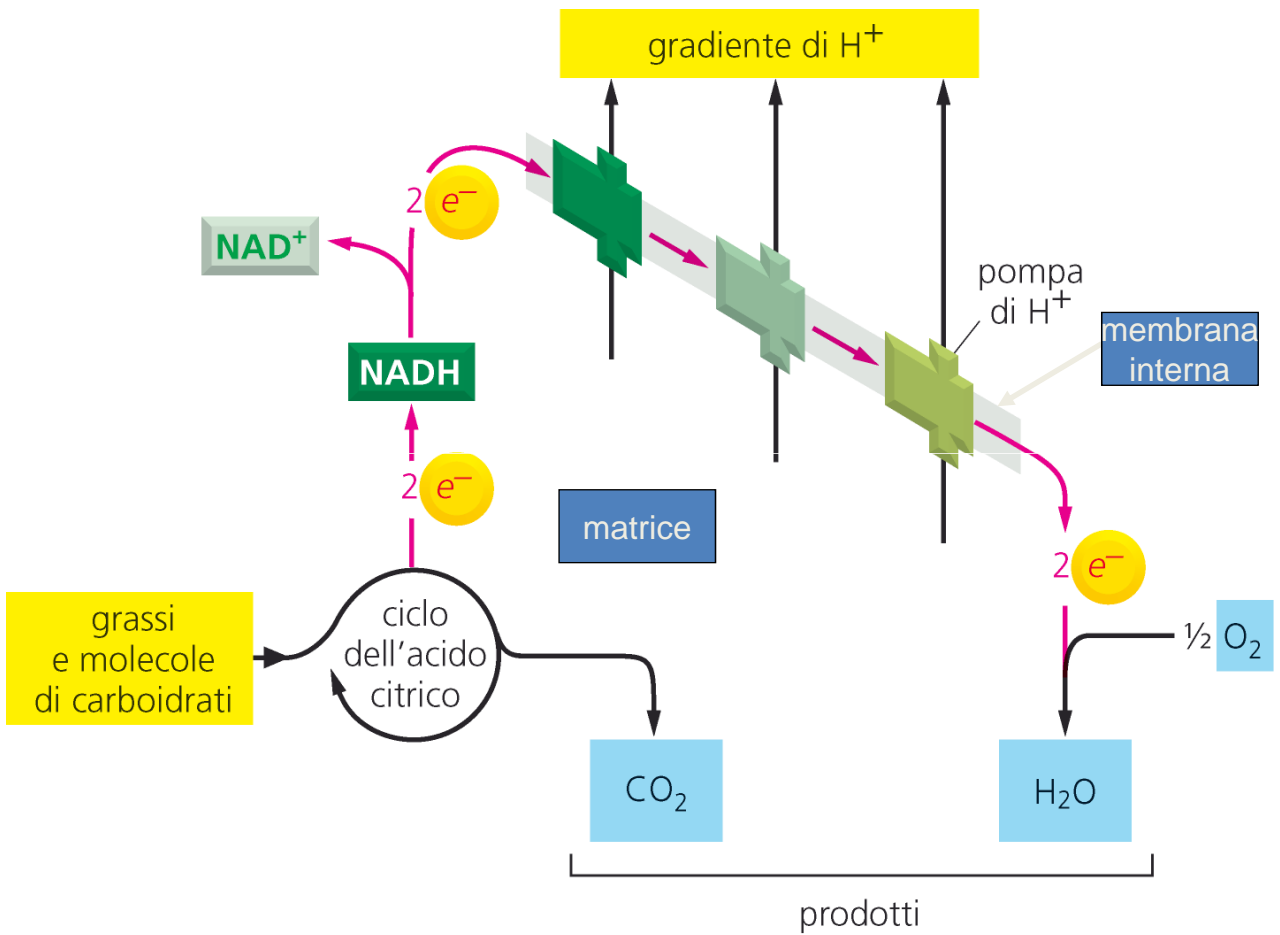
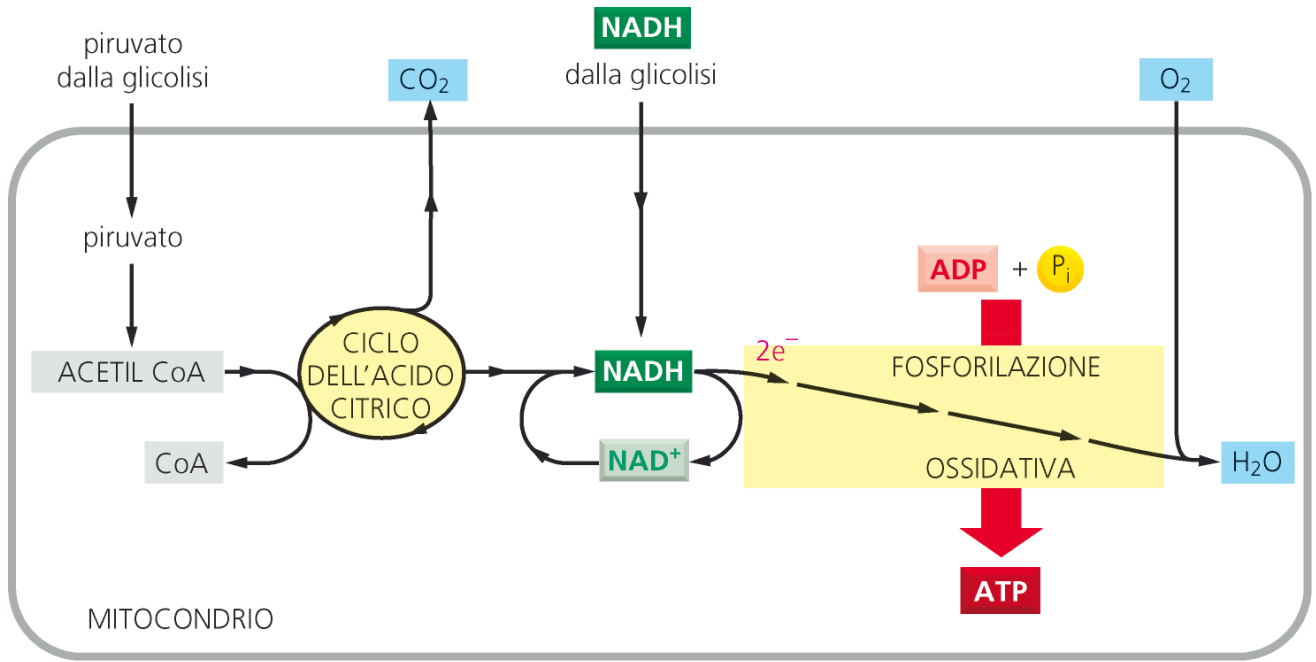
RISULTATO NETTO: OGNI GIRO DEL CICLO PRODUCE TRE NADH, UN GTP E UN  $\text{FADH}_2$ , LIBERANDO DUE MOLECOLE DI  $\text{CO}_2$

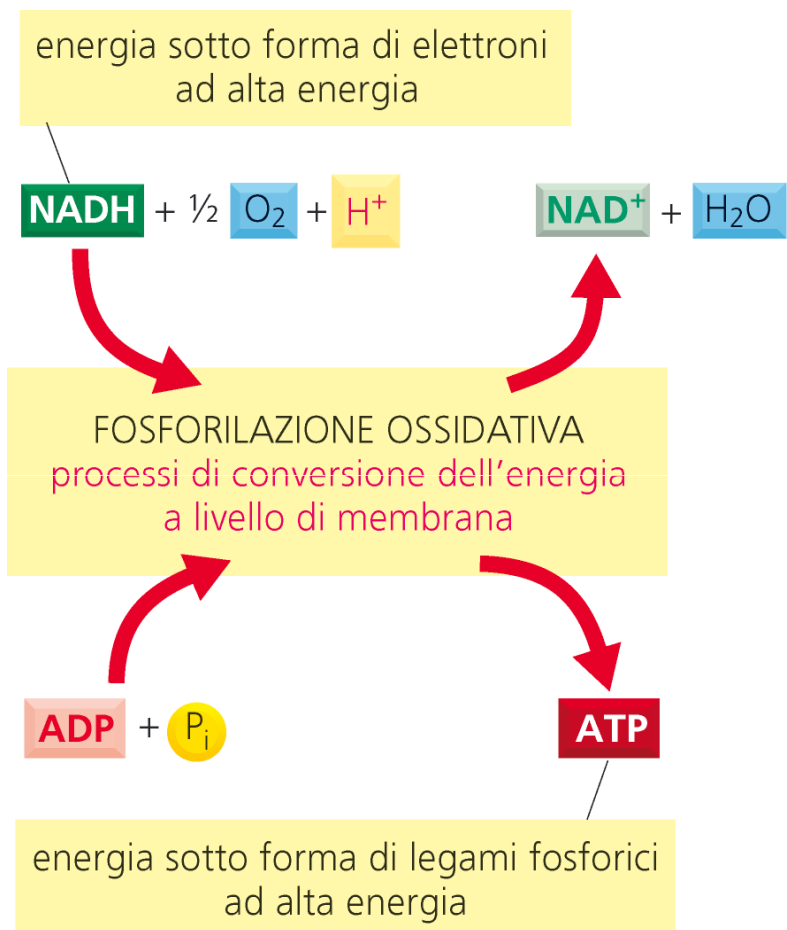
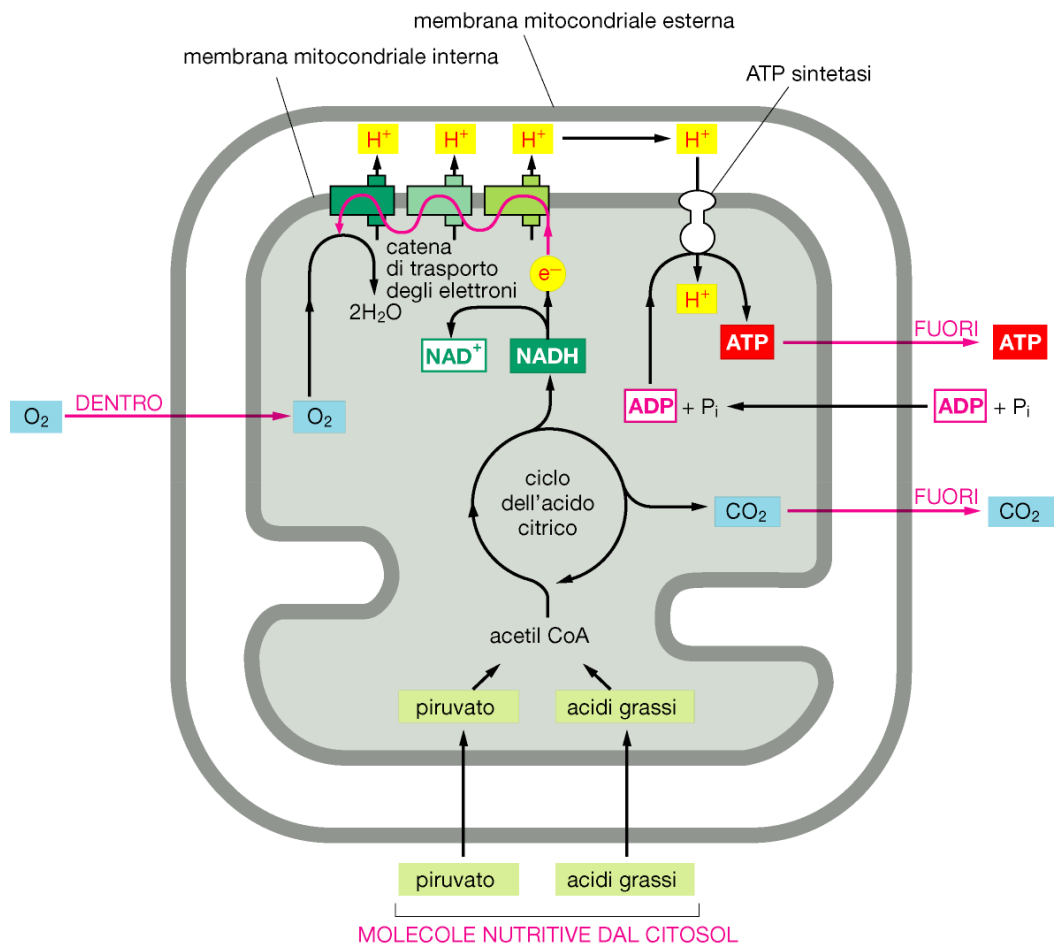


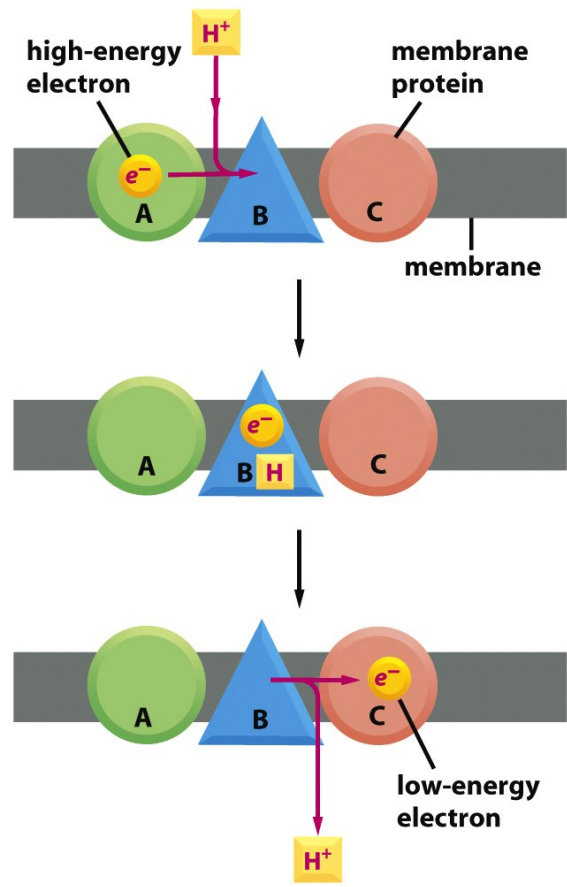
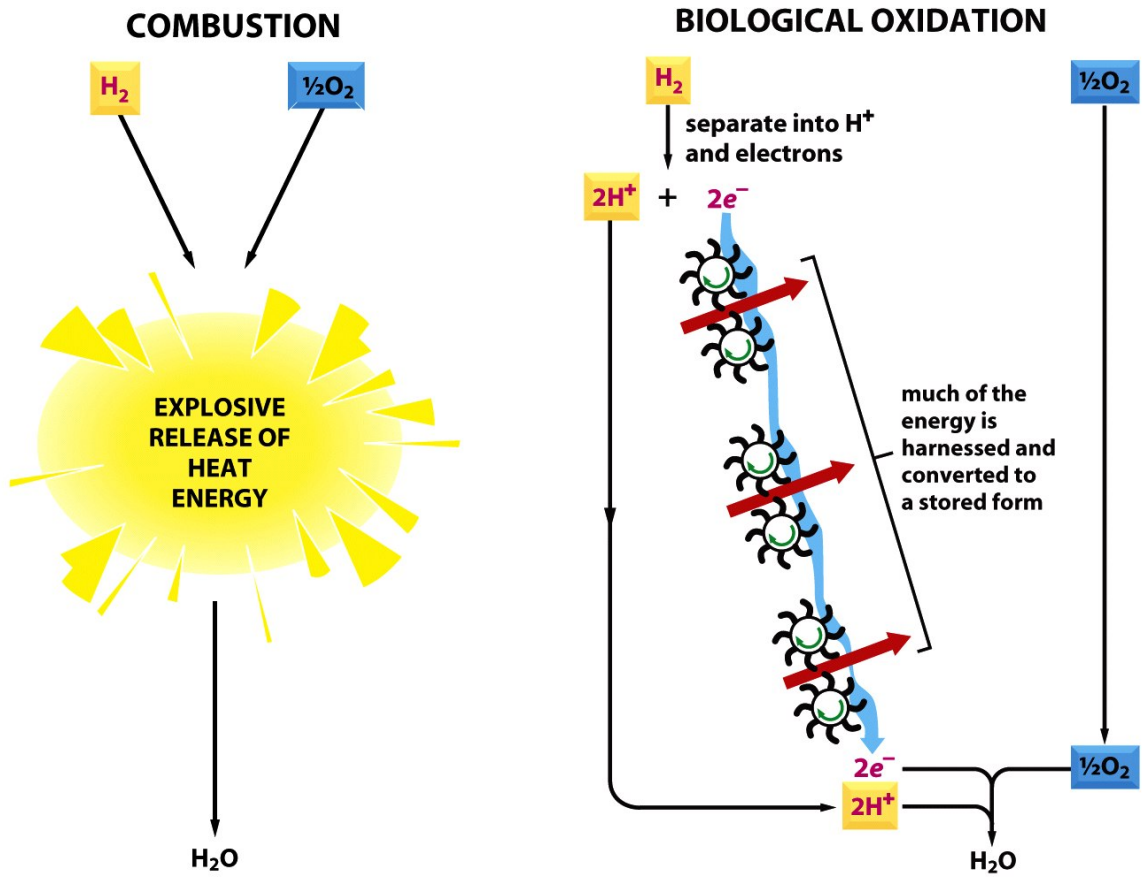
**Figura 10-8 Il ciclo degli acidi tricarbossilici (TCA).** I due atomi di carbonio del piruvato che entrano nel ciclo via acetyl-CoA sono mostrati in rosa nel citrato e nelle molecole successive finché non vengono randomizzati dalla simmetria della molecola del fumarato. L'atomo di carbonio del piruvato che viene perso come  $\text{CO}_2$  è mostrato in grigio, così come i due gruppi carbossilici del Fossalacetato che danno origine a  $\text{CO}_2$  nelle

tappe TCA-3 e TCA-4. Cinque delle reazioni sono delle ossidazioni, in quattro delle quali (PDH, TCA-3, TCA-4 e TCA-8) l'accettore di elettroni è il  $\text{NAD}^+$  e in una della quali (TCA-6) è il FAD. In ogni caso, la forma ridotta dei coenzimi è illustrata in viola. Si noti che quando viene liberata  $\text{CO}_2$ , non c'è liberazione di  $\text{H}^+$  durante la riduzione del  $\text{NAD}^+$ , per cui viene mantenuto il bilancio di cariche in queste reazioni. La produzione

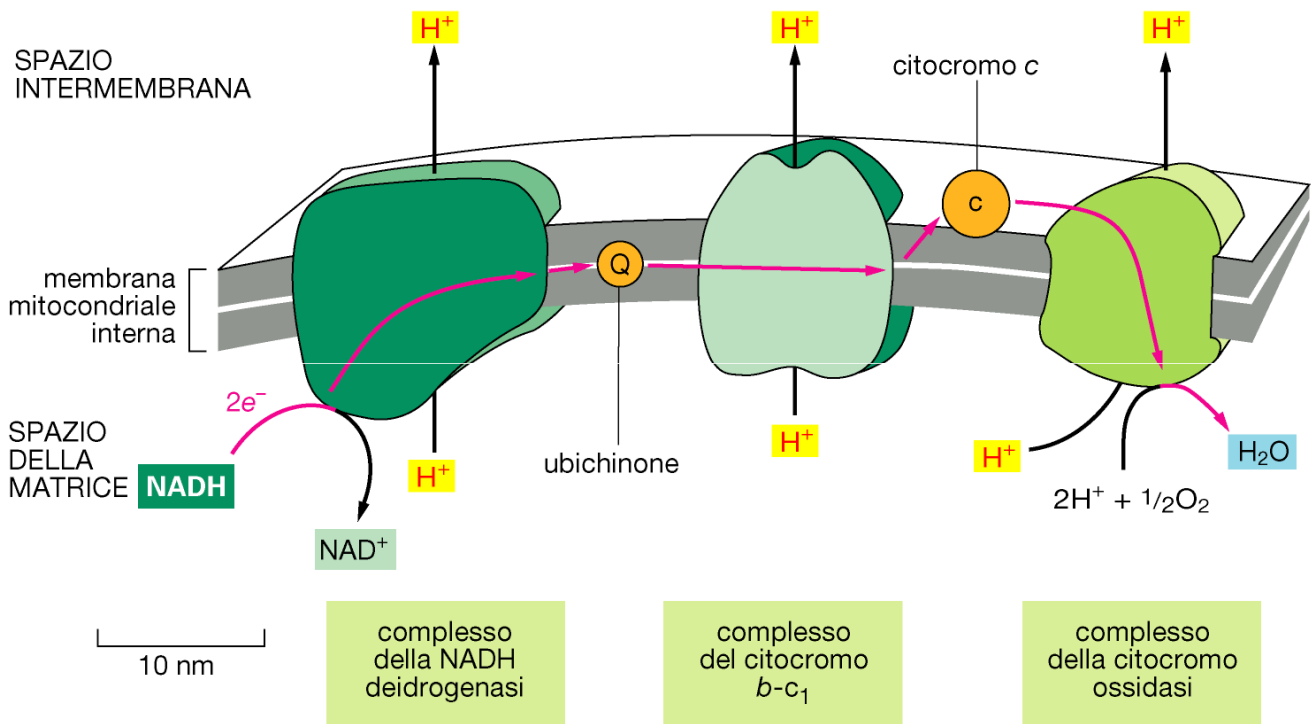
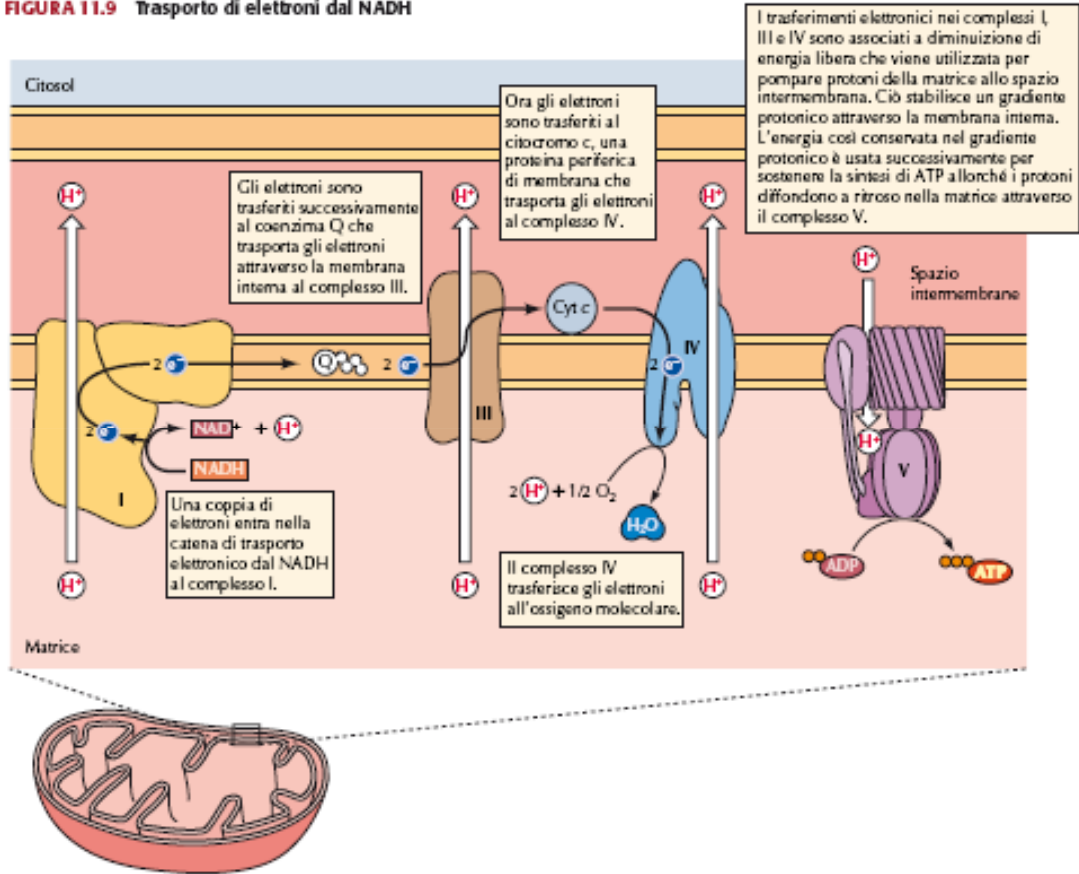
di GTP illustrata nella reazione TCA-5 è caratteristica dei mitocondri animali. Nelle cellule batteriche e nei mitocondri vegetali, invece, si forma direttamente ATP, ma le reazioni sono equivalenti dal punto di vista energetico, perché il GTP e l'ATP hanno identiche energie libere di idrolisi e sono facilmente interconvertibili, come mostrato.

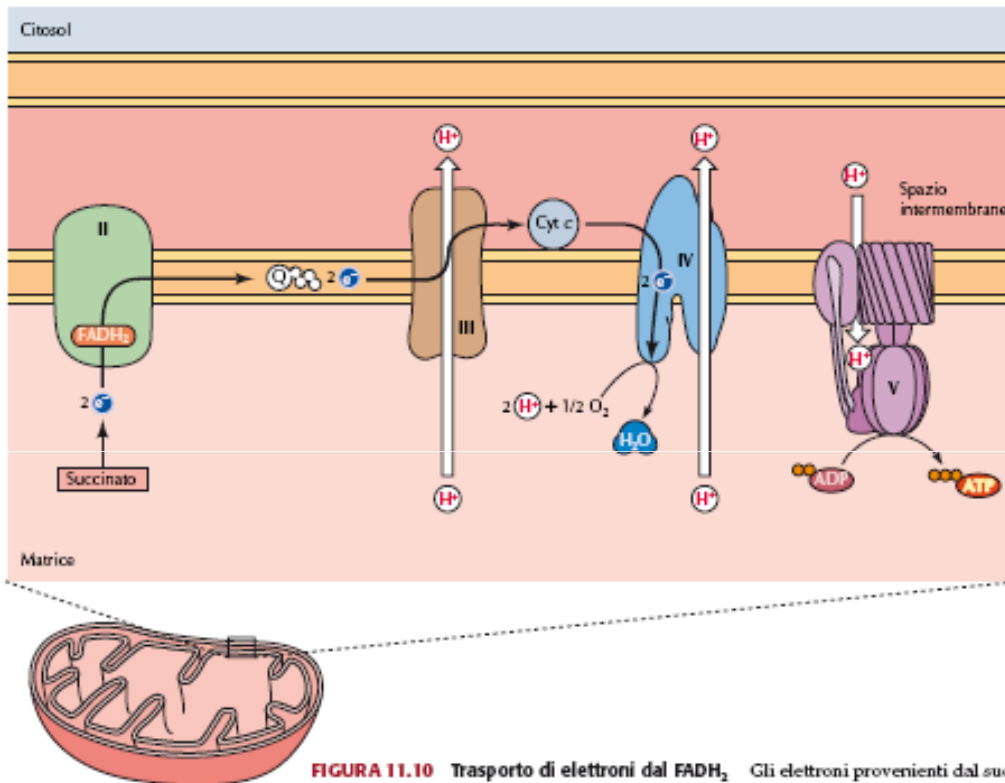
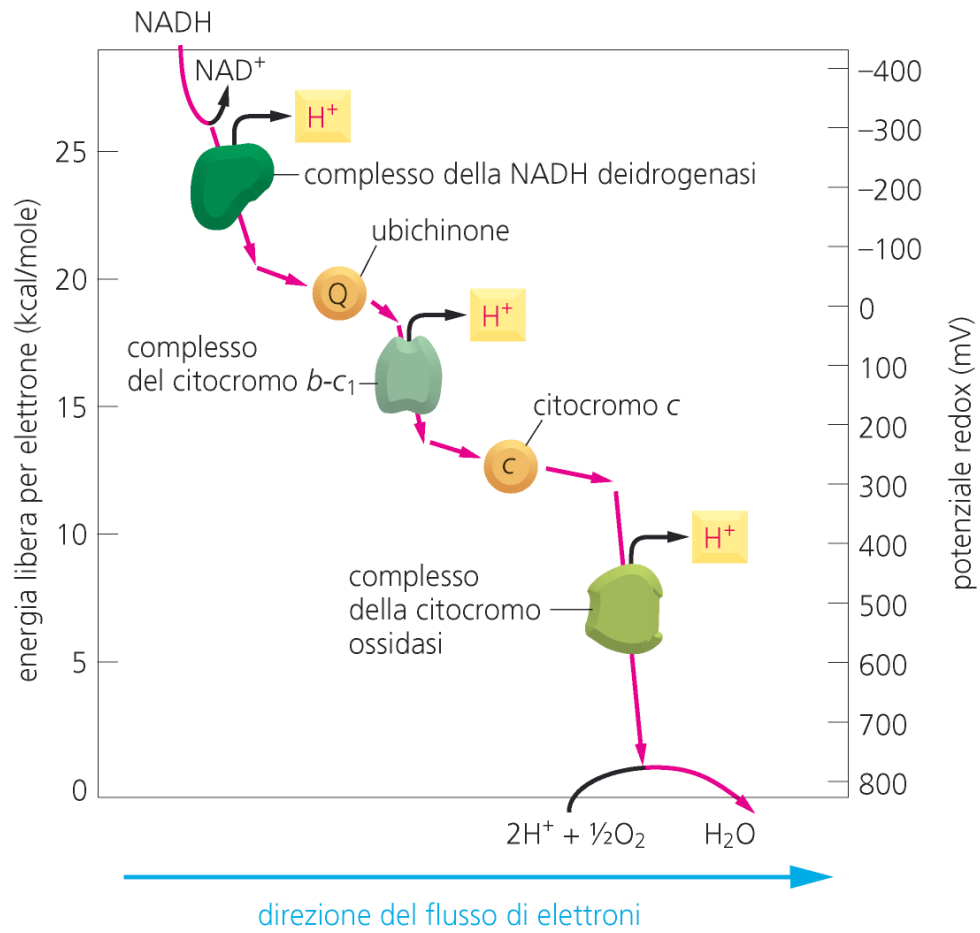




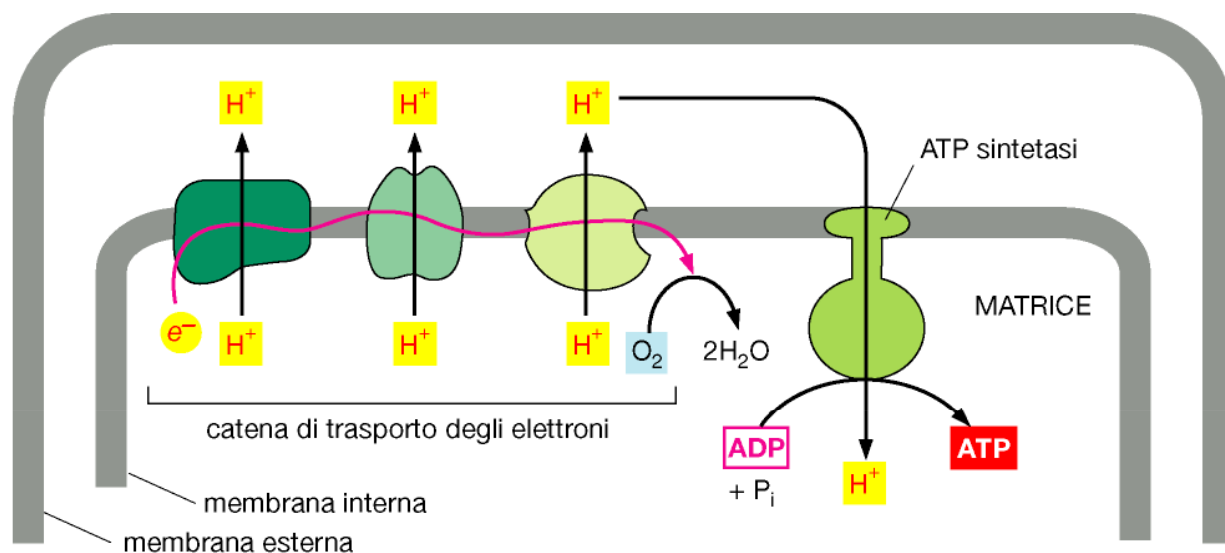


**FIGURA 11.9** Trasporto di elettroni dal NADH

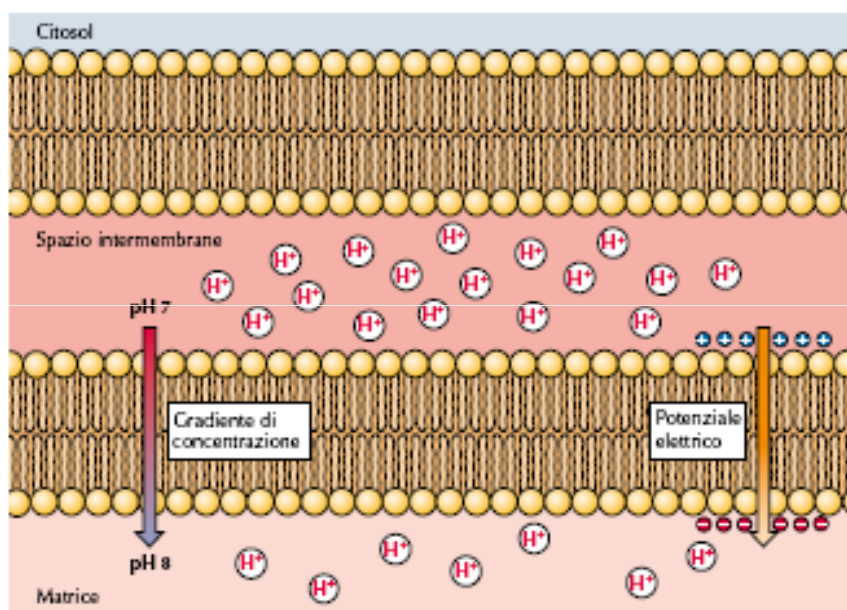




**FIGURA 11.10** Trasporto di elettroni dal FADH<sub>2</sub>. Gli elettroni provenienti dal succinato entrano nella catena di trasporto elettronico nel complesso II attraverso il FADH<sub>2</sub>. Successivamente sono trasferiti al coenzima Q e trasportati lungo il resto della catena di trasporto elettronico come descritto in Figura 11.9. Il trasferimento elettronico dal FADH<sub>2</sub> al coenzima Q non è associato con una significativa diminuzione di energia libera, e ciò non comporta trasferimento di protoni attraverso la membrana a livello del complesso II.



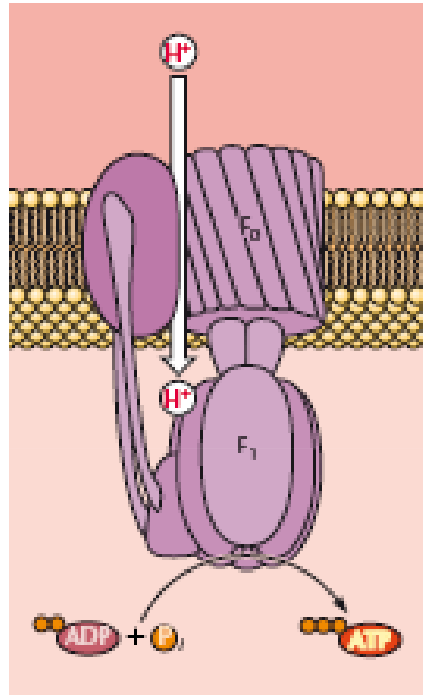
(A)



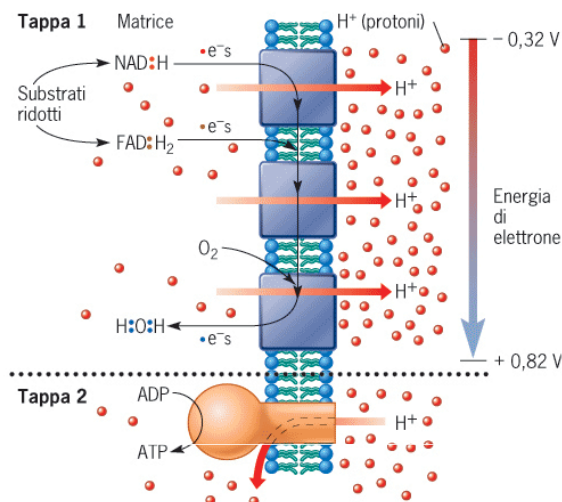
**FIGURA 11.11 Natura elettrochimica del gradiente protonico**

Poiché i protoni sono carichi positivamente il gradiente protonico generato attraverso la membrana mitocondriale interna è costituita da due componenti: una chimica ed una elettrica. La componente chimica si identifica nella concentrazione protonica o gradiente di pH che consiste in una concentrazione di protoni dieci volte più alta sul lato citosolico della membrana interna. Questa differenza corrisponde circa ad una unità di pH. La componente elettrica si identifica in un potenziale elettrico attraverso membrana che è dovuto ad un incremento netto di cariche positive sul lato citosolico.

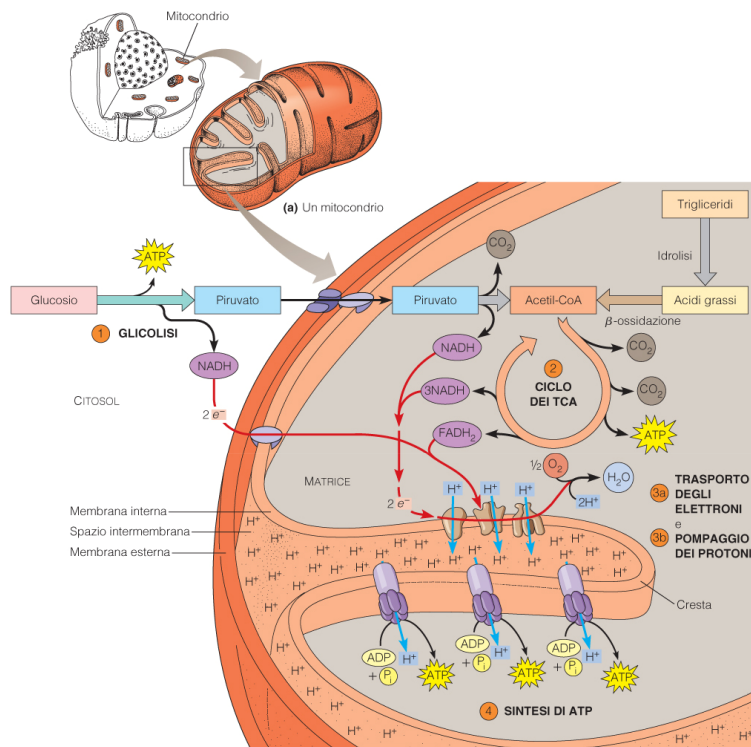




**FIGURA 11.12** Struttura dell'ATP sintetasi. Il complesso V (ATP sintetasi) consiste di due complessi proteici costituiti da subunità multiple,  $F_0$  ed  $F_1$ , che sono connesse tra loro da un sottile gambo.  $F_0$  si estende nel doppio strato lipidico formando un canale attraverso cui i protoni possono attraversare la membrana.  $F_1$  utilizza l'energia libera prodotta dal movimento dei protoni che rientrano, spinti dal gradiente elettrochimico, catalizzando così la sintesi di ATP.



**FIGURA 5.10** Uno schema del processo di fosforilazione ossidativa. Nel primo passaggio del processo, i substrati come l'isocitrato ed il succinato vengono ossidati (Figura 5.7) e gli elettroni vengono trasferiti ai coenzimi  $NAD^+$  o  $FAD$  per formare  $NADH$  e  $FADH_2$ . Questi elettroni ad alta energia vengono quindi trasferiti attraverso una serie di trasportatori di elettroni della catena di trasporto degli elettroni. L'energia rilasciata viene utilizzata per traslocare protoni dalla matrice allo spazio intermembrana, formando un gradiente elettrochimico di protoni attraverso la membrana mitocondriale interna. Nel secondo passaggio, i protoni si muovono in favore del gradiente elettrochimico, attraverso un complesso che sintetizza l'ATP. L'energia accumulata nel gradiente viene utilizzata per sintetizzare l'ATP. Questi due passaggi fondamentali della fosforilazione ossidativa sono le basi del meccanismo chemiosmotico proposto da Peter Mitchell nel 1961.

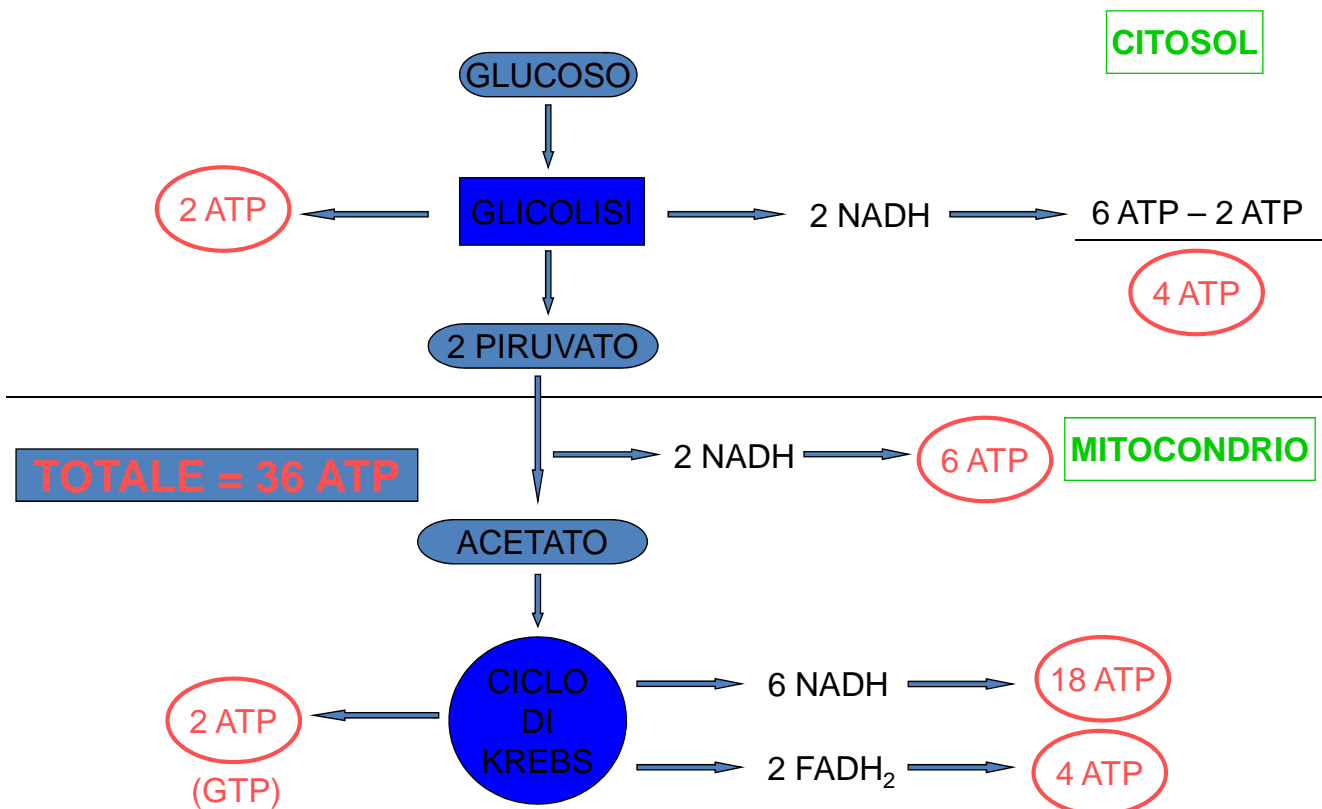


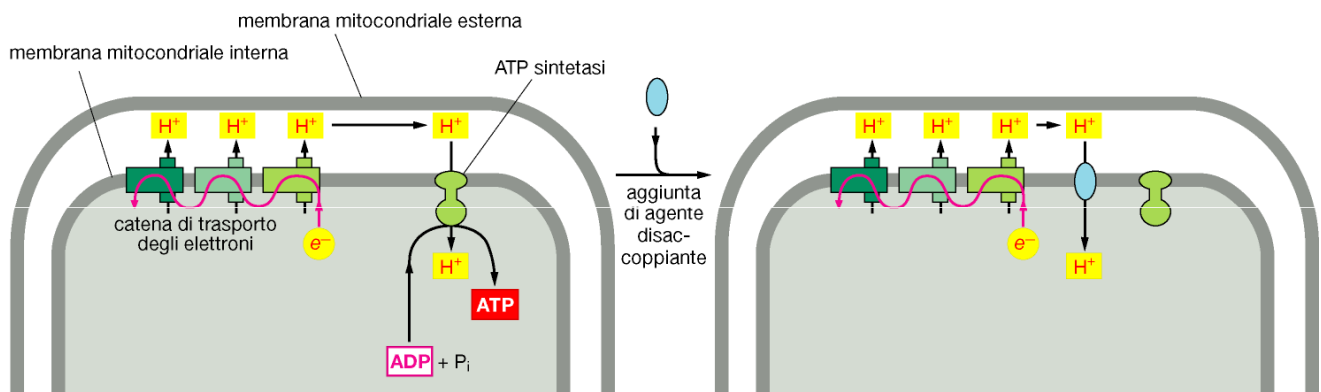
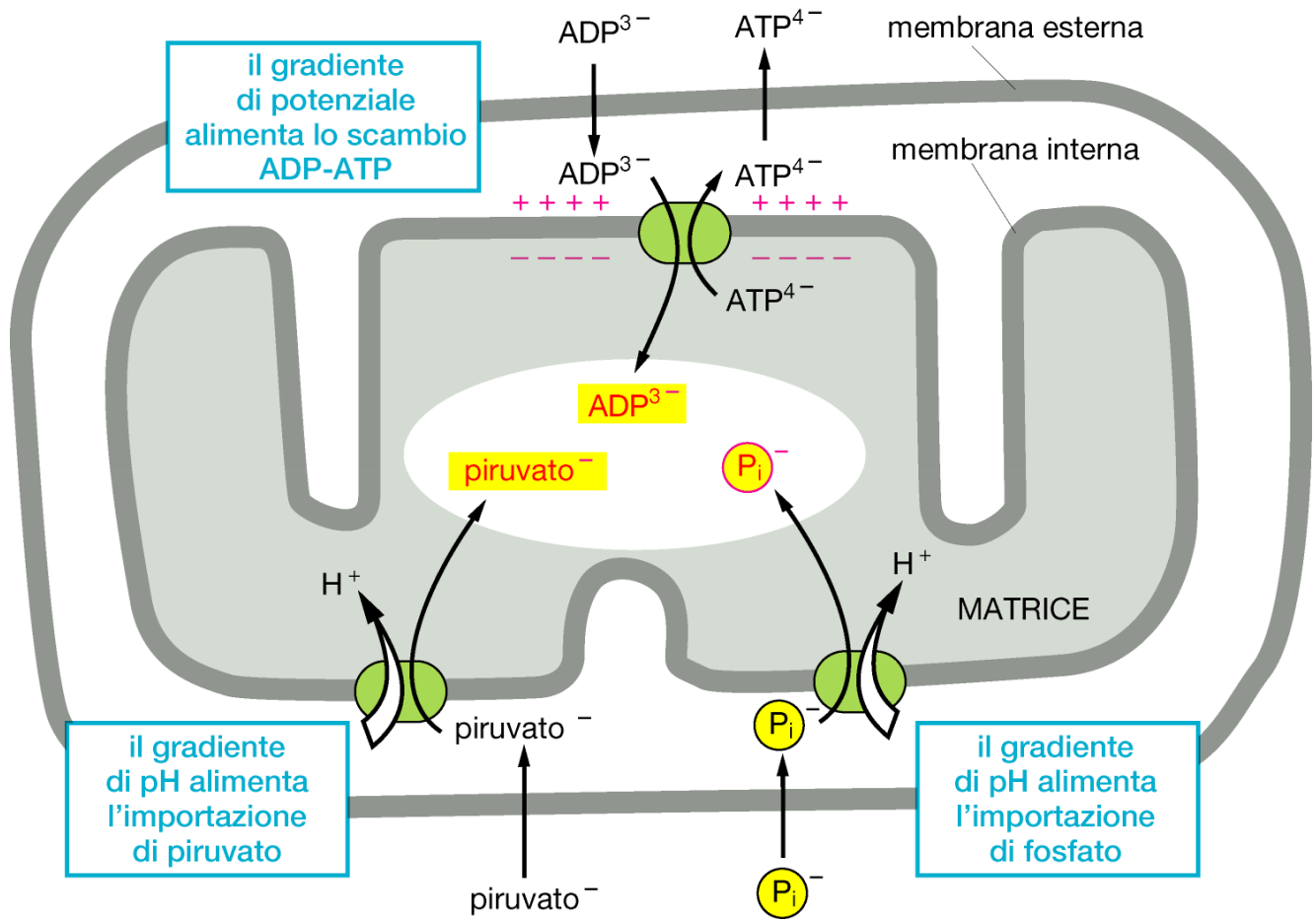
**Figura 10-1 Il ruolo del mitocondrio nella respirazione aerobia** (a) Il mitocondrio svolge un ruolo centrale nella respirazione aerobia; gran parte della produzione di ATP nelle cellule eucariotiche avviene in questo organello. (b) L'ossidazione del glucosio e degli altri zuccheri inizia nel citosol con la glicolisi (stadio 1), producendo piruvato. Il piruvato è trasportato attraverso la mem-

brana mitocondriale interna ed è ossidato nella matrice ad acetil-CoA, che è il principale substrato del ciclo degli acidi tricarbossilici (ciclo dei TCA) (stadio 2). Una fonte alternativa di acetil-CoA è la  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi. Il trasporto degli elettroni (stadio 3a) è accoppiato al pompaggio di protoni (stadio 3b), con la conservazione dell'energia liberata dal trasporto

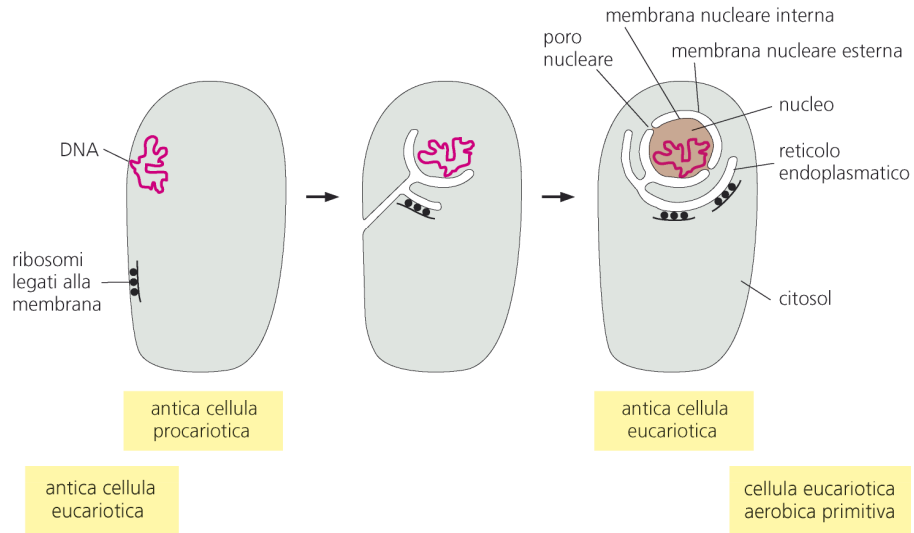
degli elettroni sotto forma di un gradiente elettrochimico di protoni attraverso la membrana interna del mitocondrio (o attraverso la membrana plasmatica nel caso dei procarioti). L'energia del gradiente protonico è utilizzata in parte per consentire la sintesi di ATP a partire da ADP e fosfato inorganico (stadio 4).

# Bilancio energetico della demolizione di una molecola di glucosio

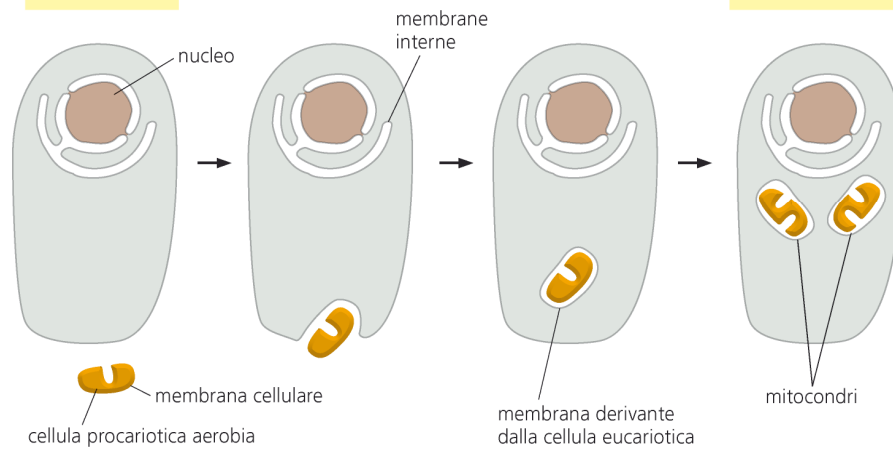




## Origine del nucleo



## Origine dei mitocondri



# Teoria endosimbiontica

