

## Struttura dei mitocondri e patologie mitocondriali

I **mitocondri** sono organelli cellulari di forma variabile che, a seconda dello stato funzionale e della tecnica utilizzata per evidenziarli, appaiono rotondeggianti, allungati o filamentosi, tipicamente del diametro di 0,5-1  $\mu\text{m}$  e della lunghezza massima di circa 7  $\mu\text{m}$ . I mitocondri, insieme ai plastidi delle cellule vegetali, sono gli unici organelli eucariotici a possedere un proprio DNA. Queste e altre osservazioni sono alla base dell'*ipotesi endosimbiontica*, che fa derivare mitocondri e plastidi da piccoli organismi procarioti che originariamente entrarono a vivere all'interno di cellule piú grandi instaurandovi un'associazione di tipo simbiotico.

Il **DNA mitocondriale** (mtDNA) è una molecola molto piccola rispetto a quella del DNA nucleare; nei mitocondri delle cellule animali è presente sotto forma di piú copie (tipicamente 2-10) di una molecola di DNA circolare a doppia elica costituita da circa 20000 coppie di basi (16569 nei mitocondri delle cellule dell'uomo). La molecola dell'mtDNA delle cellule vegetali è considerevolmente piú grande (10-100 volte) di quella delle cellule animali. L'mtDNA codifica tRNA e rRNA mitocondriali ma solo poche proteine specifiche di questi organelli, che per oltre il 95% sono codificate dal DNA nucleare. La presenza di DNA obbliga mitocondri e cloroplasti a dividersi per fissione insieme alla cellula dopo aver replicato il loro contenuto di DNA (**figura 1**).

Un mitocondrio ha una struttura fondamentalmente costante. Esso è costituito da

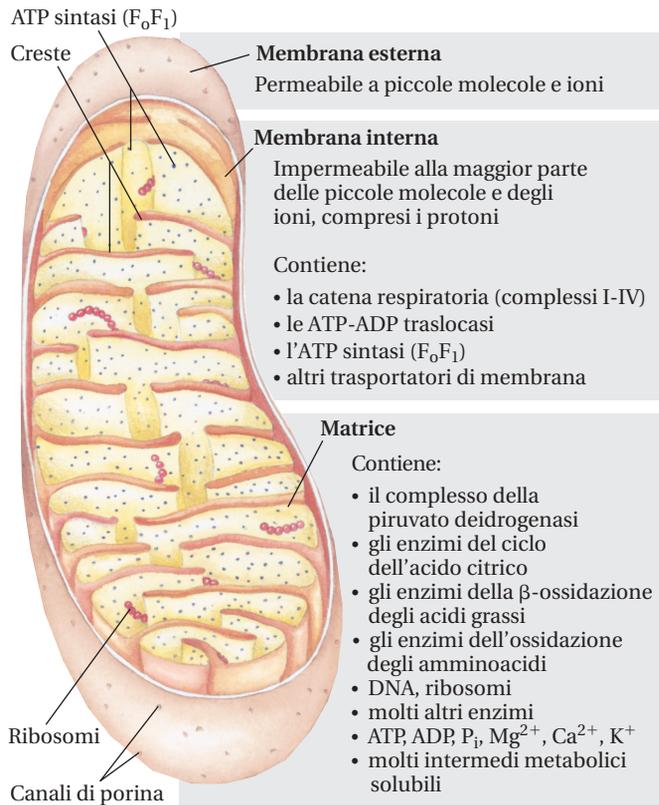


**Figura 1** I mitocondri si dividono per fissione, un meccanismo che richiede la formazione di un solco che scende all'interno dell'organello fino a causarne la divisione in due parti approssimativamente uguali.

una *membrana esterna* relativamente povera di proteine di membrana che circonda una *membrana interna*, molto piú ricca di proteine, che si estroflette in una serie di pieghe dirette in senso trasversale (**creste**). Lo spazio compreso tra le due membrane è detto **spazio intermembrana** e quello all'interno della membrana interna che circonda le creste viene detto **matrice mitocondriale** o **mitosol** (**figura 2** a pagina seguente).

Le due membrane mitocondriali contengono proteine e corredi enzimatici differenziati. In particolare, la membrana interna contiene gran parte dei componenti della catena respiratoria e del ciclo degli acidi tricarbossilici, nonché il complesso dell'ATPasi responsabile della fosforilazione ossidativa. La matrice mitocondriale contiene il complesso enzimatico della piruvato decarbossilasi, nonché gli enzimi responsabili della degradazione ossidativa degli acidi grassi, della decarbossilazione ossidativa dell'acido glutammico e della sintesi del carbamilfosfato e, in parte, dell'eme. La membrana mitocondriale esterna è relativamente permeabile mentre quella interna contiene numerosi sistemi di trasporto (navetta) tra cui quelli responsabili dello scambio ADP/ATP, piruvato/ossalacetato e i trasportatori del glicerofosfato e della acilcarnitina.

La presenza di uno specifico, ancorché ridotto, genoma mitocondriale e quindi di peculiari geni mitocondriali giustifica l'esistenza di patologie genetiche legate a deficit di tali geni e, piú in generale, ad anomalie della funzionalità mitocondriale. Dal 1962 sono state identificate oltre 100 patologie su base mitocondriale, tra cui malattie associate a deficit di molti enzimi e sistemi di trasporto diversi necessari per un corretto mantenimento e controllo dell'utilizzazione dell'energia metabolica. I tessuti maggiormente interessati a molte di queste malattie sono il tessuto muscolare scheletrico e il sistema nervoso centrale. Danni mitocondriali possono essere causati anche dalla formazione di radicali liberi o dall'introduzione di sostanze capaci di interferire con il corretto funzionamento della catena respiratoria, come nell'avvelenamento da cianuro o da monossido di carbonio (vedi la scheda 9.3, «La citocromo *c* ossidasi è il bersaglio di sostanze estremamente velenose come il cianuro e il monossido di carbonio»).



**Figura 2**  
Rappresentazione schematica della struttura di un tipico mitocondrio con le principali proteine e i principali sistemi enzimatici contenuti nei vari compartimenti.

La prima patologia legata ad anomalie del meccanismo di trasduzione dell'energia nei mitocondri è il *morbo di Luft*, una rara malattia causata da un deficit del meccanismo che controlla l'utilizzazione dell'ossigeno nei mitocondri. La malattia si presenta con debolezza generalizzata, eccessiva traspirazione, elevata assunzione di calorie senza aumento ponderale e da valori insolitamente elevati del metabolismo basale, che misura l'efficienza dell'utilizzazione dell'ossigeno nei tessuti. Le malattie genetiche associate ad anomalie del DNA mitocondriale sono note come **mitocondriopatie**, distinte in sporadiche ed ereditarie. Le *mitocondriopatie sporadiche* sono causate da gravi delezioni nel DNA mitocondriale; ne sono esempi la *sindrome di Kearns-Sayre* e la *sindrome di Pearson*. La prima, nelle forme più gravi, si manifesta con debolezza muscolare, atassia, retinopatia pigmentaria, blocco di conduzione del cuore, oftalmoplegia, sordità e demenza progressiva. La seconda colpisce le funzioni del pancreas, della milza e del sangue.

Eventi più rari sono delezioni, duplicazioni o mutazioni puntiformi ereditarie del DNA mitocondriale che causano le *mitocondriopatie ereditarie*. Ogni mutazione puntiforme identificata tende a essere associata con una peculiare patologia tessuto-specifica. Mutazioni puntiformi a carico delle subunità 1 o 4 della NADH deidrogenasi sono la causa della *neuropatia ottica ereditaria di Leber*, una malattia a trasmissione materna che provoca cecità dell'adulto per la degenerazione del nervo ottico. Una mutazione puntiforme nel gene per il tRNA<sup>Lys</sup> mitocondriale si accompagna alla *sindrome di Merrf*, una grave miopatia caratterizzata da epilessia mioclonica. In alcune rare mitocondriopatie, quali la *sindrome di Leigh* e la *sindrome di Reye*, caratterizzate da gravi forme di encefalopatia, sono implicati geni nucleari. Un deficit della isoforma fetale/neonatale di una subunità della citocromo *c* ossidasi è stata ipotizzata come causa della *miopatia mitocondriale infantile benigna*, una patologia transitoria dei neonati.