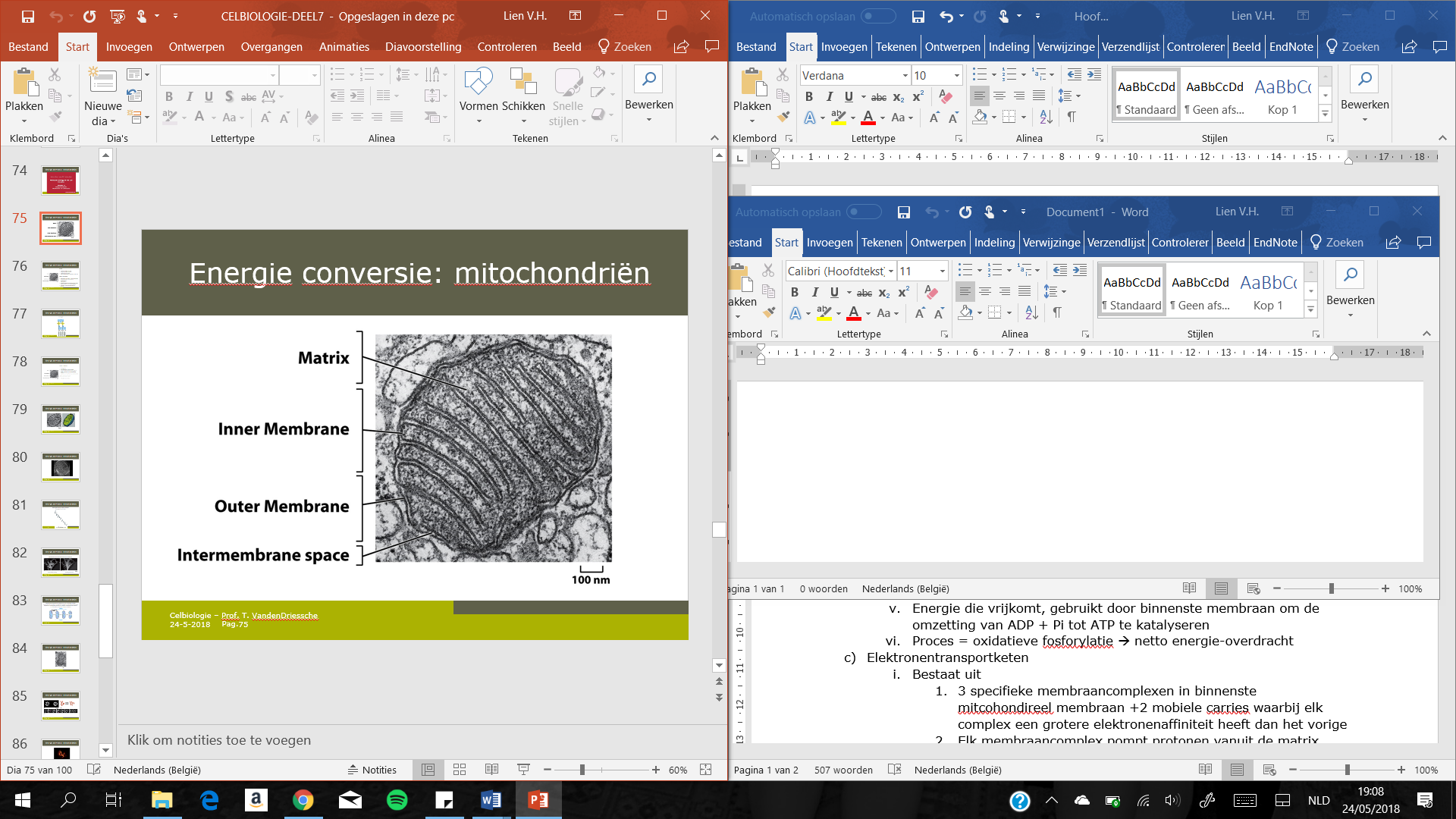
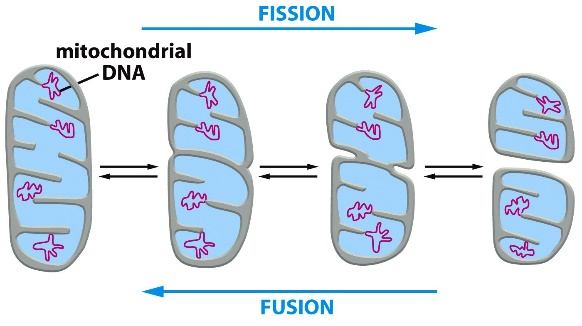
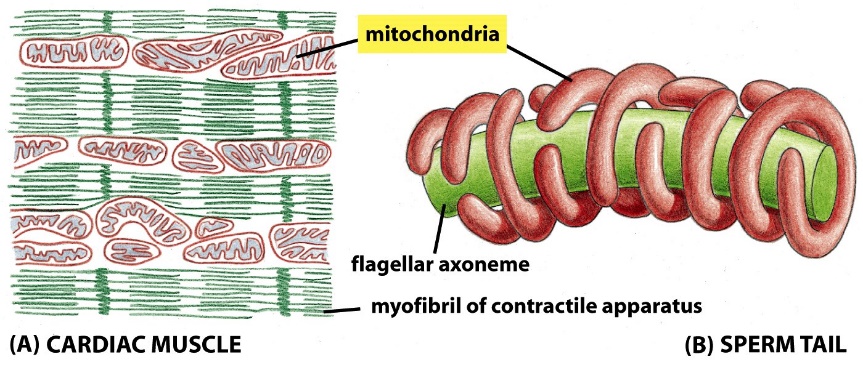
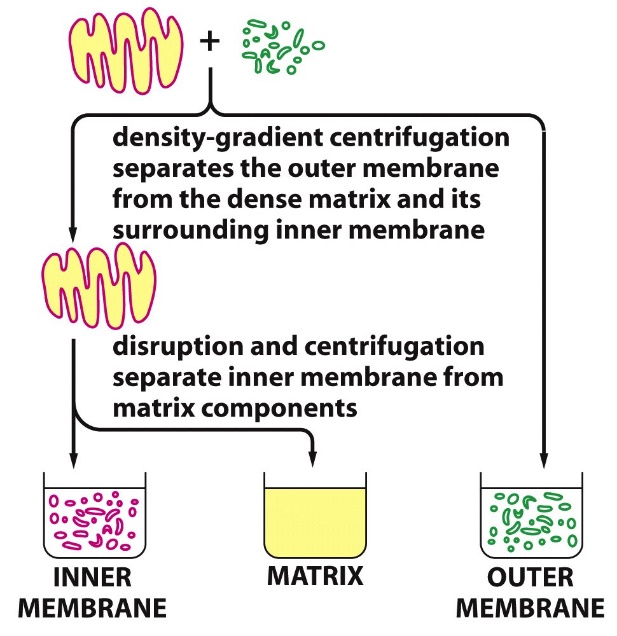
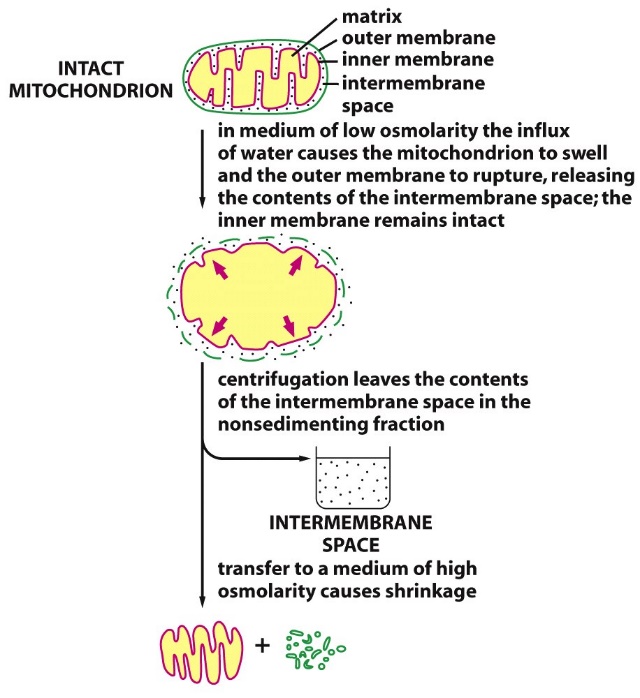
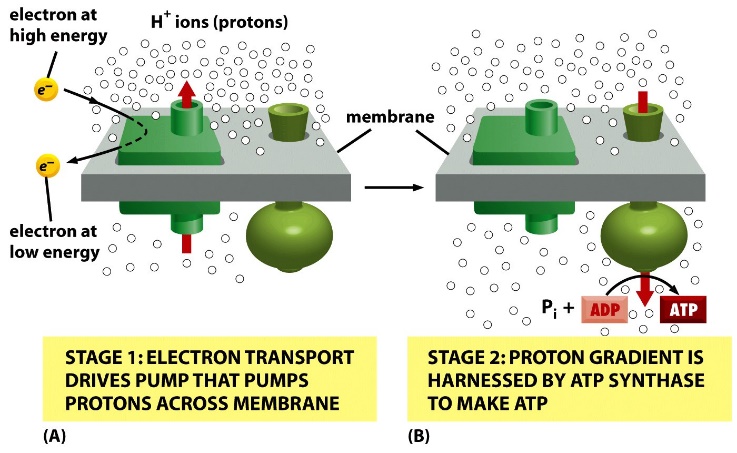
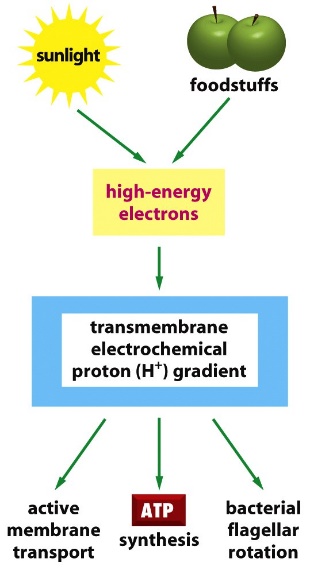
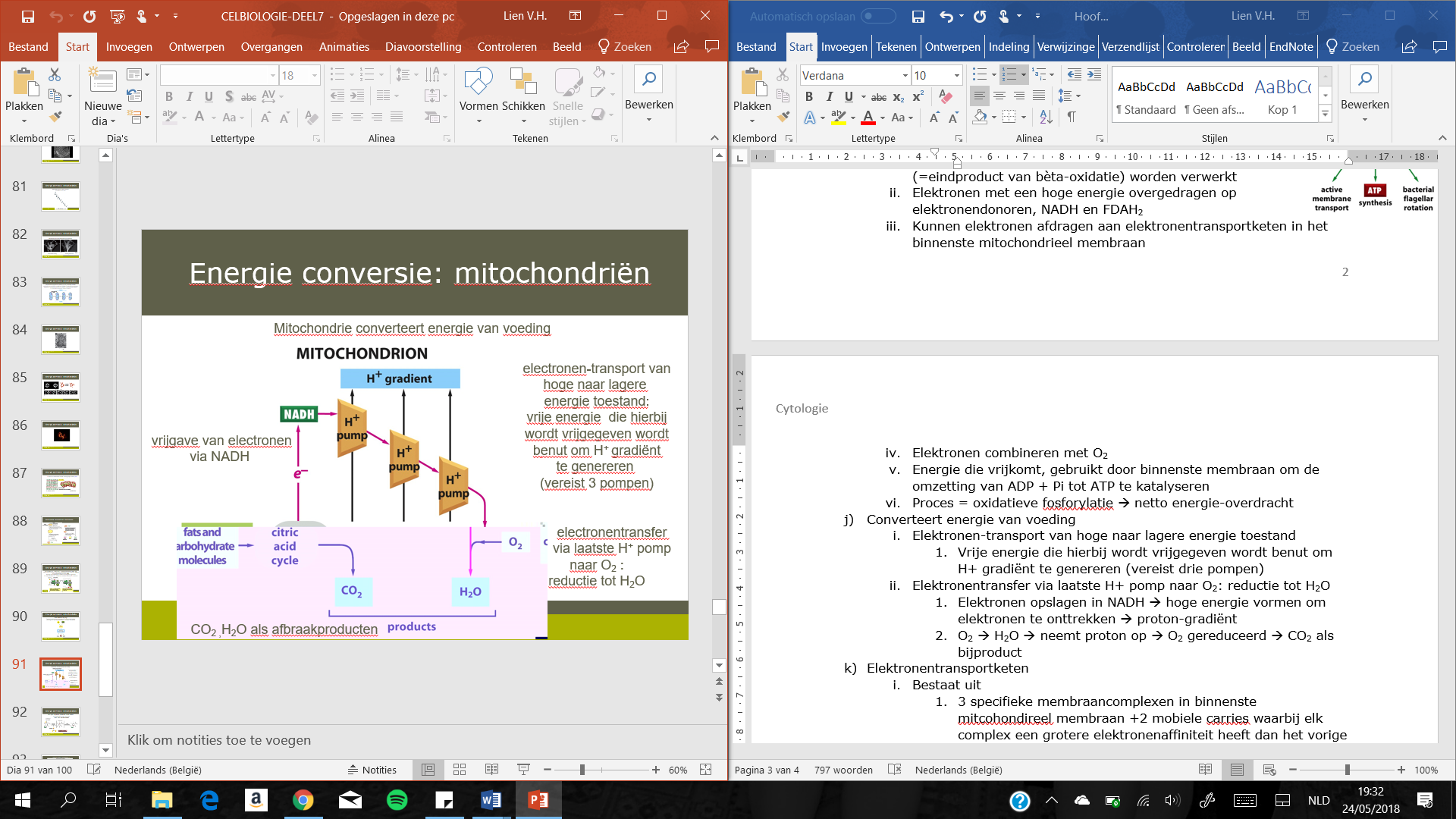
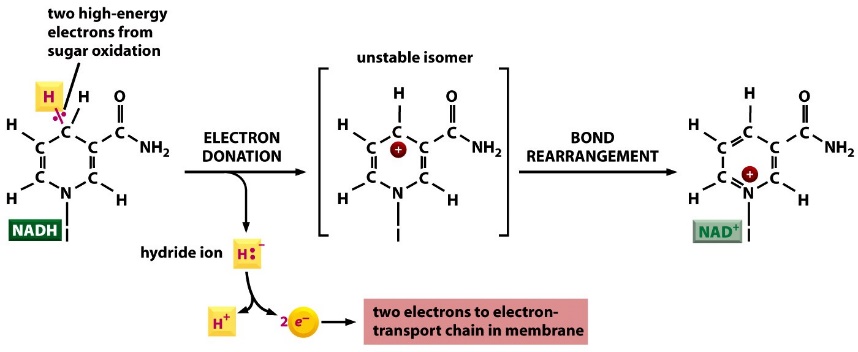
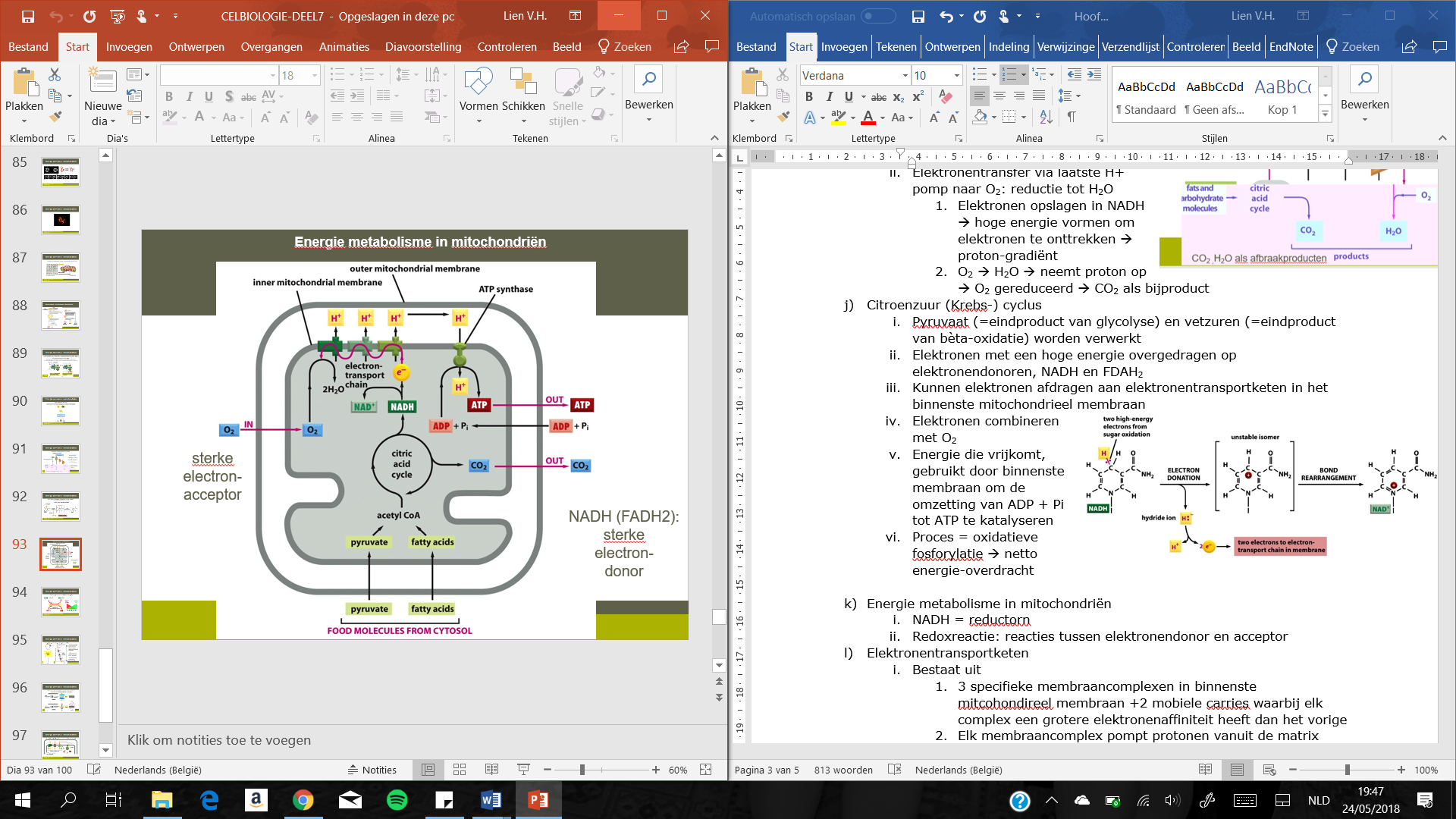
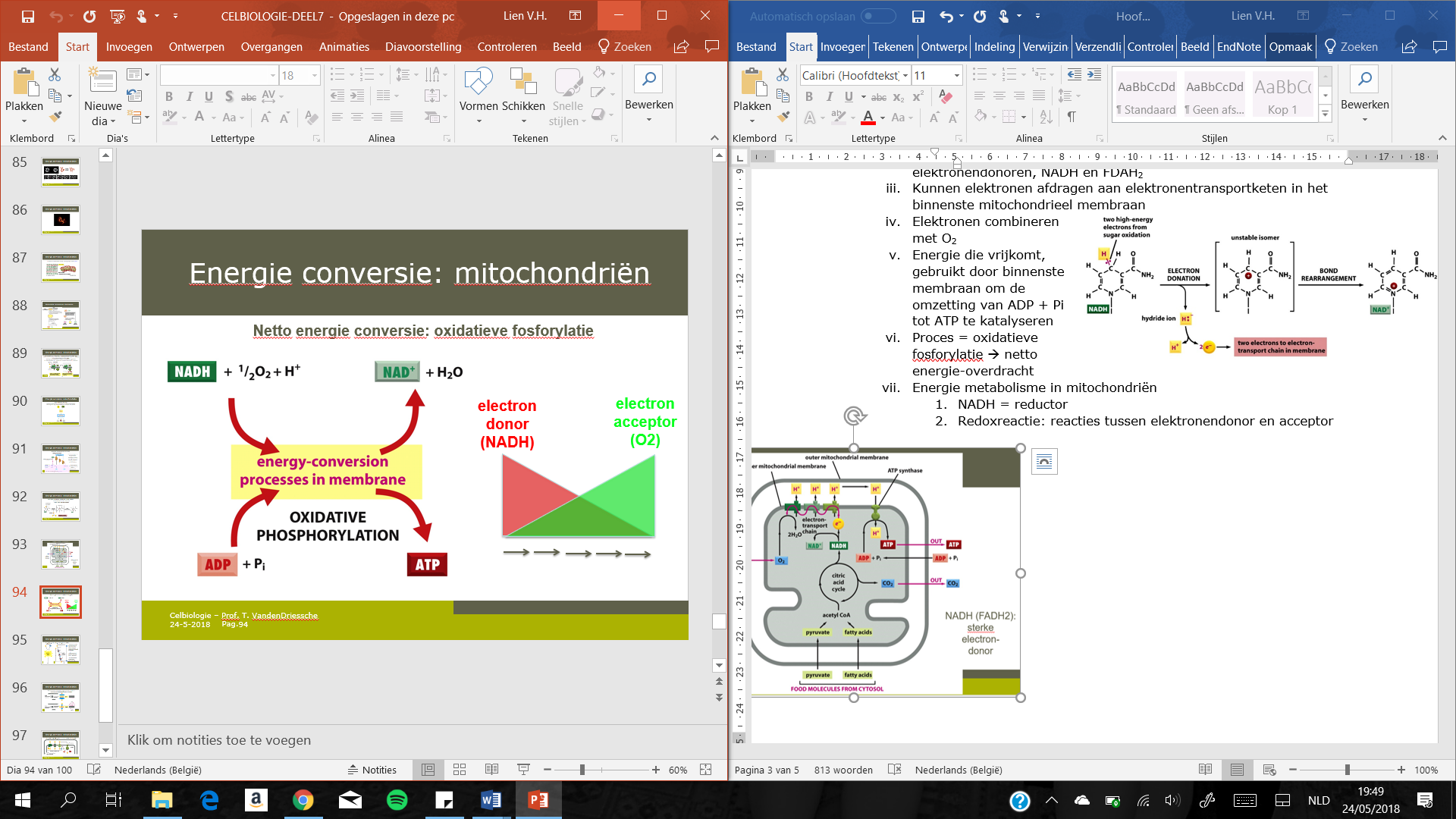
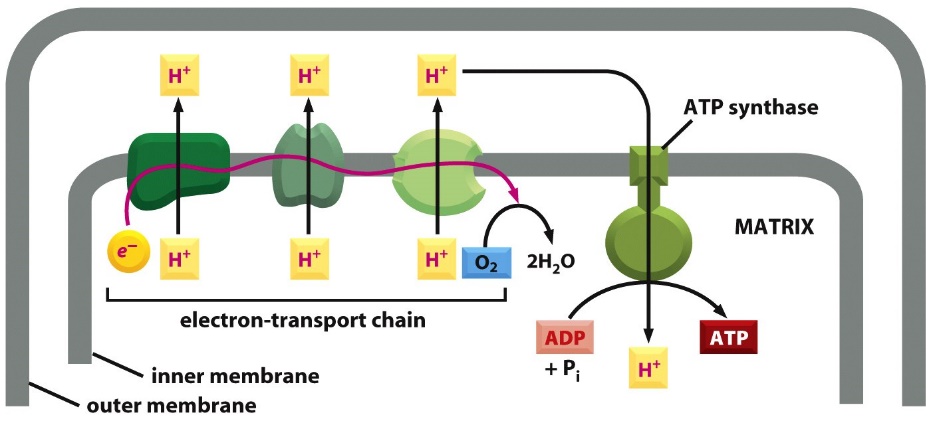
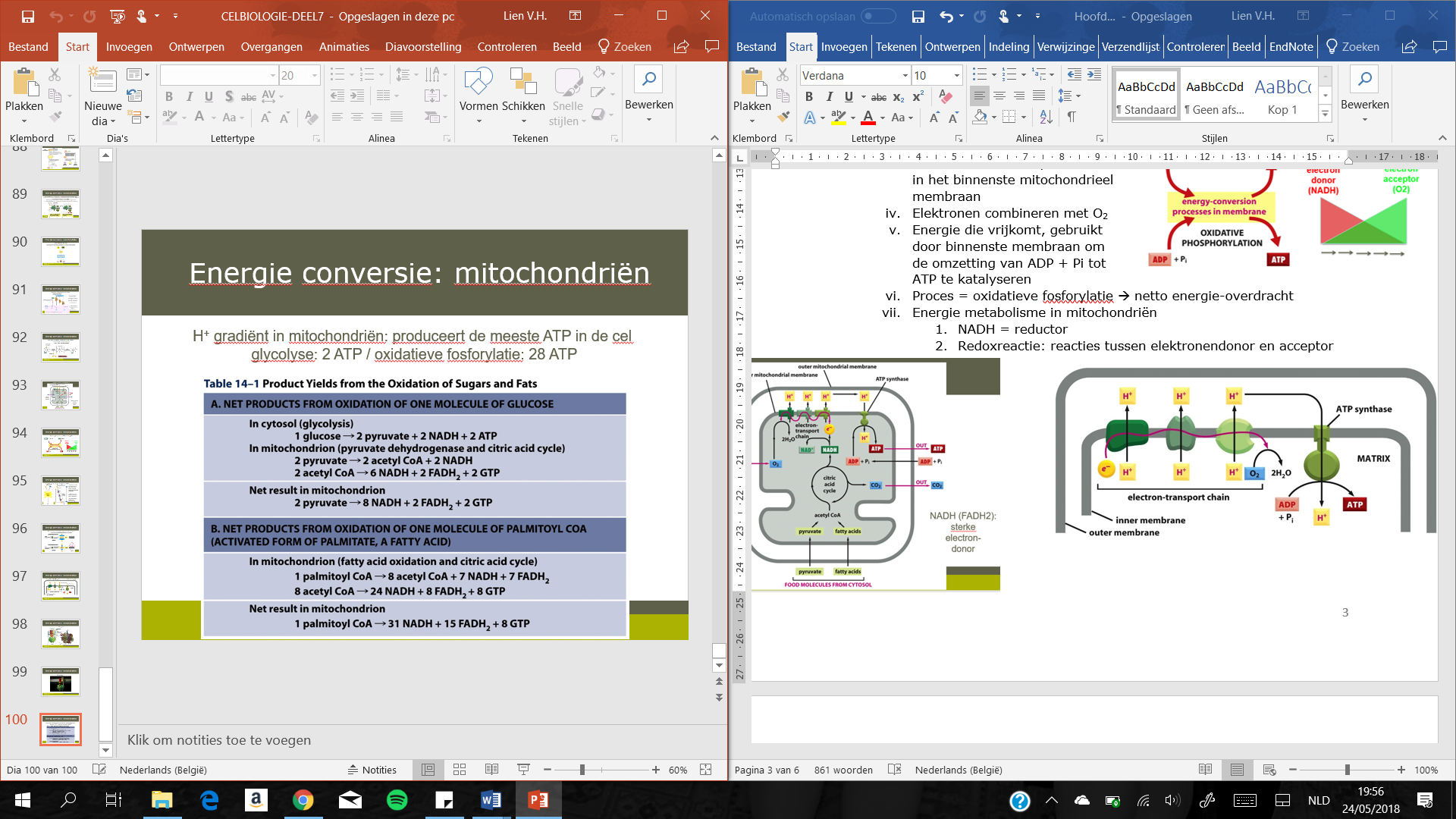
***Hoofdstuk 6 – Energie conversie***

1. Mitochondriën
   1. Matrix
      1. Enzymes pyryvaat
      2. Enzymes oxidatie vetzuren
      3. Enzymes Krebs cyclus
      4. Mitochondriaal DNA, ribosomen, tRAN, enz
   2. Binnen-membraan
      1. Ingevouwen als cristae: vergroot oppervlak
      2. Eiwitten betrokken in elektronentransportketen
      3. ATP synthase
      4. Transport-eiwitten voor import/export matrix
      5. Impermeabel voor ionen (cardiolipine)
      6. Essentieel voor elektrochemische H+ gradiënt
      7. Één van de meest permeabele membranen
   3. Buiten-membraan
      1. Bevat porine
      2. Doorlaatbaar voor MW< 5000Da
      3. Enzymes mitochondriale lipide synthese
      4. Import receptoren voor mitochondriale eiwitten
      5. Enzymes voor fusie/fissie van mitochondriën
   4. Intra-membranaire ruimte
      1. Fosforylatie nucleotiden
   5. Fusie en fissie
      1. Mitochondriën ondergaan splitsing (fissie) en versmelting (fussie) in functie van noden van de cel
         1. Ten gevolge van celdeling of metabolische veranderingen
      2. Replicatie van mitochondriaal genoom niet synchroon met nucleaire DNA synthese
         1. MtDNA repliceert gedurende de ganse celcyclus
   6. Lokalisatie van mitochondriën in locatie van hoog energie-verbruik
      1. Myosine-actine filamenten schuiven over elkaar 🡪 spiercontractie

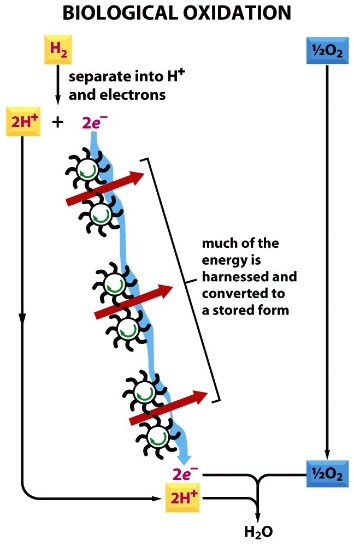


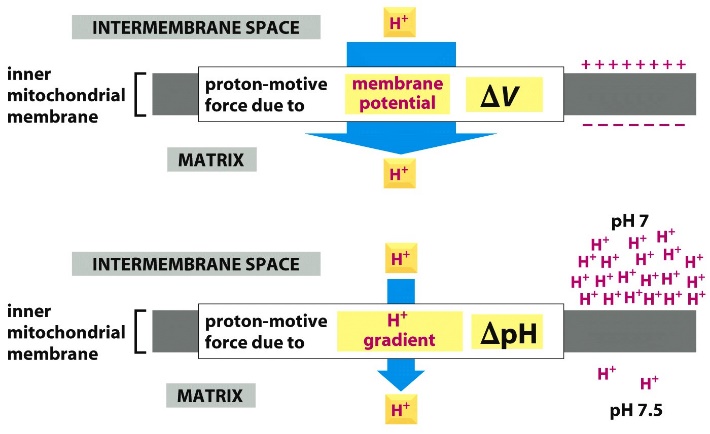
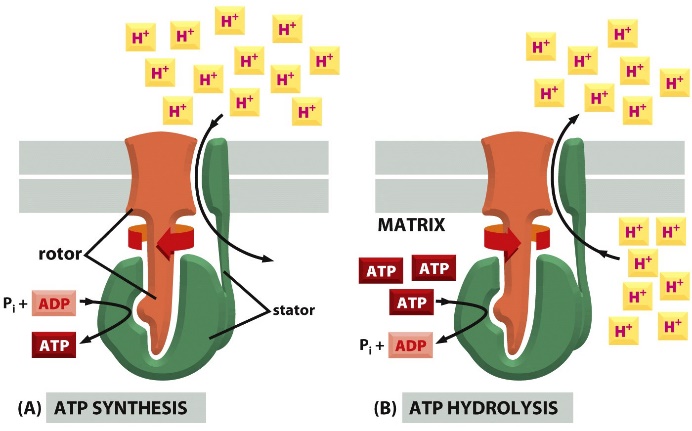
* 1. Energie-conversie
     1. Door chemo-osmotische koppeling
     2. ER is een link tussen de vorming van chemische verbinding om ATP te genereren (chemi) en membraantransportprocessen (osmo)
     3. 1ste fase
        1. Energie van elektronentransport wordt gebruikt om een protongradiënt te creëren
     4. 2de fase
        1. Protongradiënt gebruikt om ATP te synthetiseren
     5. Elektronen gaan van hoge energie naar lage 🡪Van matrix naar intermembranaire ruimte
     6. Terugvloeien van elektronen levert energie van ATP synthase
  2. Chemi-osmotische koppeling
     1. Energie uit zonlicht (planten: chloroplasten) of voeding (mitochondriën) wordt omgezet in hoge energie elektronen en vervolgens in H+ gradiënt
     2. NADH en FADH2 🡪 belangrijke moleculen voor elektronendonor
     3. Vetten, glucose, kcal 🡪 NADH en FADH2 🡪 elektronendonor 🡪 ATP
  3. Converteert energie van voeding
     1. Elektronen-transport van hoge naar lagere energie toestand
        1. Vrije energie die hierbij wordt vrijgegeven wordt benut om H+ gradiënt te genereren (vereist drie pompen)
     2. Elektronentransfer via laatste H+ pomp naar O2: reductie tot H2O
        1. Elektronen opslagen in NADH 🡪 hoge energie vormen om elektronen te onttrekken 🡪 proton-gradiënt
        2. O2 🡪 H2O 🡪 neemt proton op 🡪 O2 gereduceerd 🡪 CO2 als bijproduct
  4. Citroenzuur (Krebs-) cyclus
     1. Pyruvaat (=eindproduct van glycolyse) en vetzuren (=eindproduct van bèta-oxidatie) worden verwerkt
     2. Elektronen met een hoge energie overgedragen op elektronendonoren, NADH en FDAH2
     3. Kunnen elektronen afdragen aan elektronentransportketen in het binnenste mitochondrieel membraan
     4. Elektronen combineren met O2
     5. Energie die vrijkomt, gebruikt door binnenste membraan om de omzetting van ADP + Pi tot ATP te katalyseren
     6. Proces = oxidatieve fosforylatie 🡪 netto energie-overdracht
     7. Energie metabolisme in mitochondriën
        1. NADH = reductor
        2. Redoxreactie: reacties tussen elektronendonor en acceptor

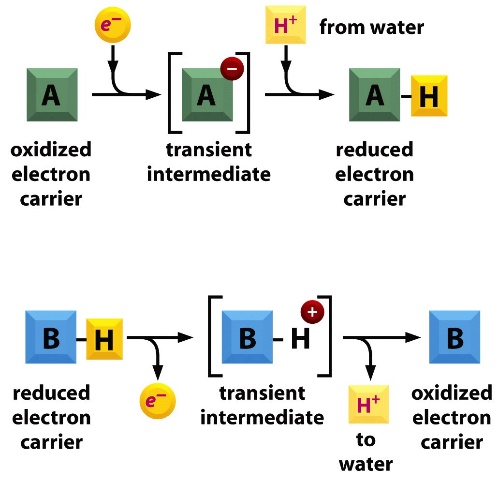


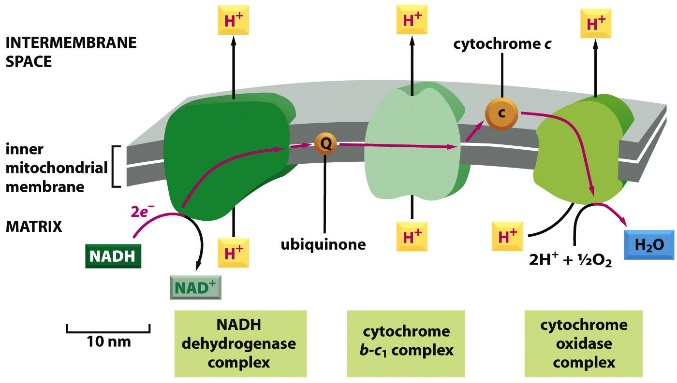
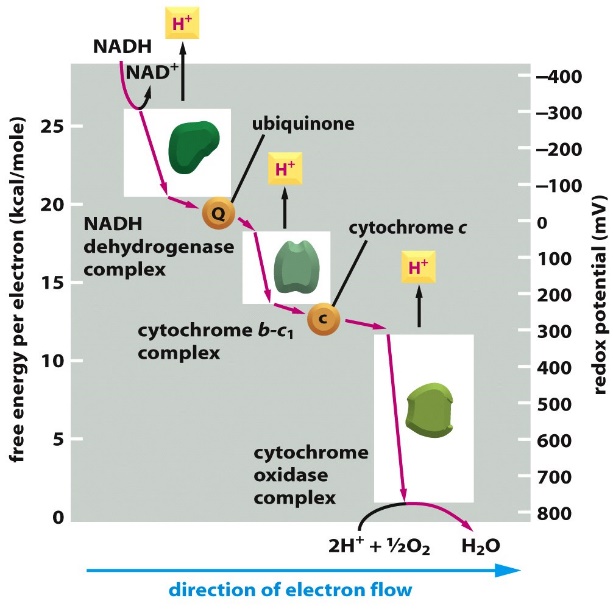
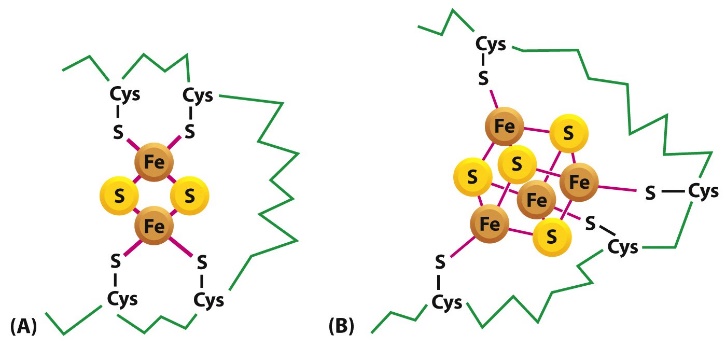


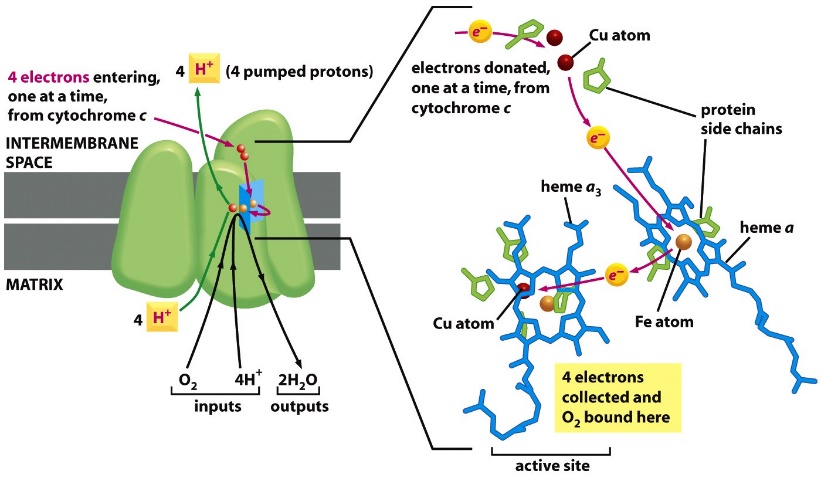
* 1. Vergelijking verbranding en biologische oxidatie
     1. Elektronen worden getransfereerd via elektron-transfer eiwit complexen: **respiratorische eiwit complexen**
     2. Elektronen en H+ worden uiteindelijk aan O2 gebonden
     3. Niet gestockeerde energie komt als warmte vrij

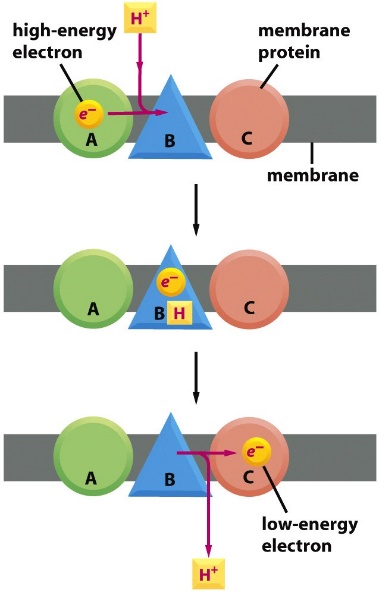


* 1. Elektronentransfer
     1. Resulteert in energie-conversie en stockeren van energie als elektrochemische H+ gradiënt
  2. ATP synthase: reversibele koppeling + redox
     1. ATP synthase:
        1. Energieconversie: elektrochemische H+ gradiënt in chemische energie
        2. Energieconversie: chemische energie in elektochemische H+ gradiënt
     2. Redox



* 1. Elektronentransportketen
     1. Bestaat uit
        1. 3 specifieke membraancomplexen in binnenste mitcohondireel membraan +2 mobiele carries waarbij elk complex een grotere elektronenaffiniteit heeft dan het vorige
        2. Elk membraancomplex pompt protonen vanuit de matrix naar de intermembranaire ruimte tijdens het passeren van elektronen
           1. NADH dehydrogenase complex 🡪 accepteer elektronen van NADH en geeft deze door aan ubiquinone
           2. Ubiquinone: elektronen worden afgegeven aan het cytochrome b-c1 complex 🡪 draagt elektronen over naar cytochrome c
           3. Cytochrome c: passeet elektronen naar het cytochrome oxidase complex 🡪 geeft elektronen door aan O2
           4. Elektron van NADH overgedragen aan ubiquinone enz.
        3. Elk complex in de keten heeft een grotere affiniteit voor elektronen dan de vorige
           1. Molecule grootste affiniteit elektronen = zuurstof
        4. Electronen transport vergt specifieke Fe3+/2+-houdende transporter moleculen
           1. Fe3+ wordt rereduceert tot Fe2+ door elektronentransfer
           2. Cytochromes: heme-groep
           3. Fe-S eiwitten: bevatten Fe-S groep
        5. Cytochrome oxidase: geïnhibeerd door cyanide



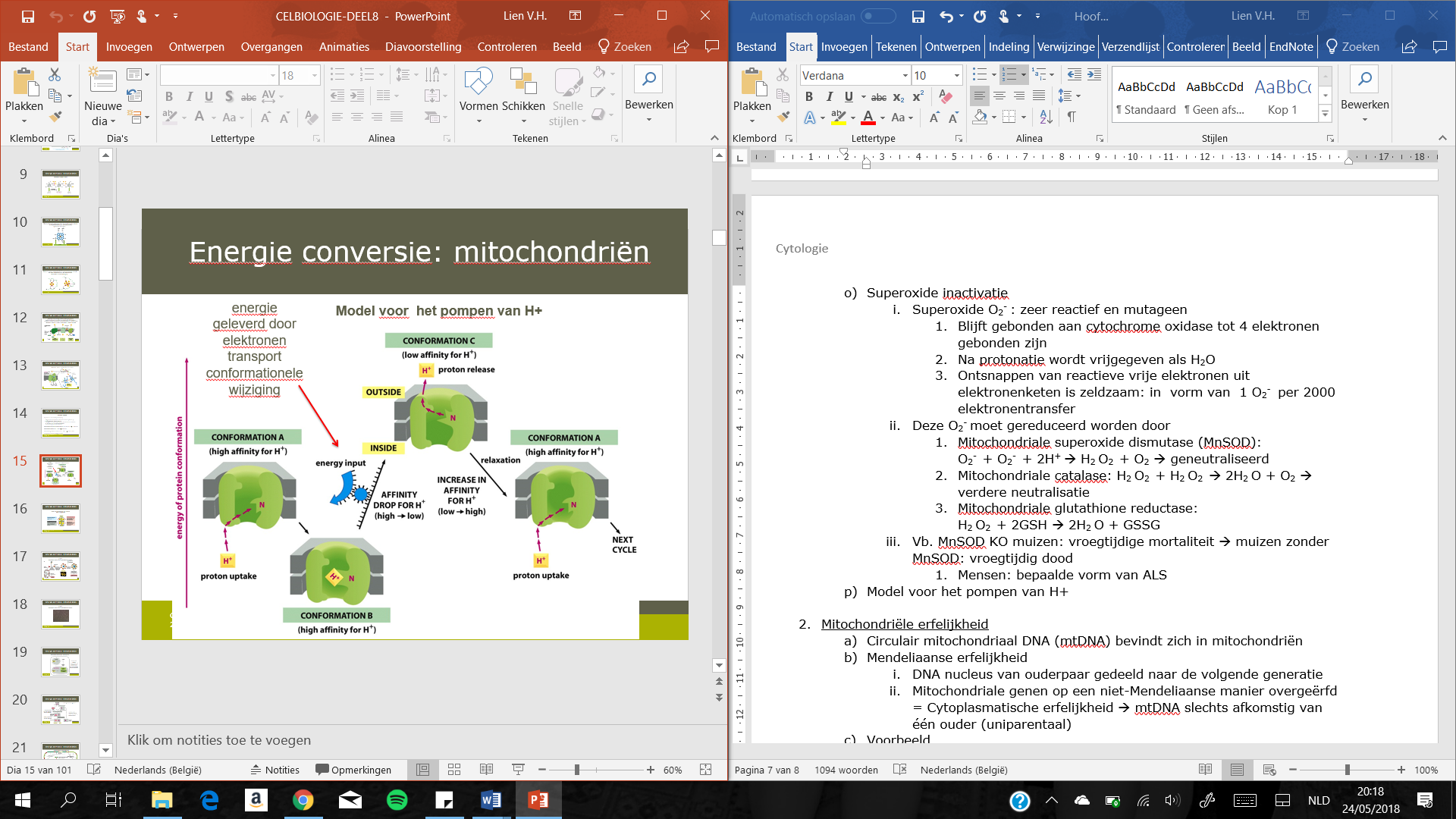
* + 1. Protongradiënt
       1. Opgebouwd door elektronenoverdracht
       2. Gebruikt om ATP-synthese aan te drijven
       3. Is elektrochemisch 🡪 pH-gradiënt als voltagegradiënt is
       4. Protonen stromen terug naar de matrix d.m.v. het enzym ATP-synthase
       5. Protonen stromen terug doorheen dit enzym, ADP en Pi worden omgezet in ATP
       6. Elk elektron geaccepteerd door molecule A van FADH2/NADH 🡪 van A naar B en dan naar C
  1. Superoxide inactivatie
     1. Superoxide O2- : zeer reactief en mutageen
        1. Blijft gebonden aan cytochrome oxidase tot 4 elektronen gebonden zijn
        2. Na protonatie wordt vrijgegeven als H2O
        3. Ontsnappen van reactieve vrije elektronen uit elektronenketen is zeldzaam: in vorm van 1 O2-  per 2000 elektronentransfer
     2. Deze O2- moet gereduceerd worden door
        1. Mitochondriale superoxide dismutase (MnSOD):

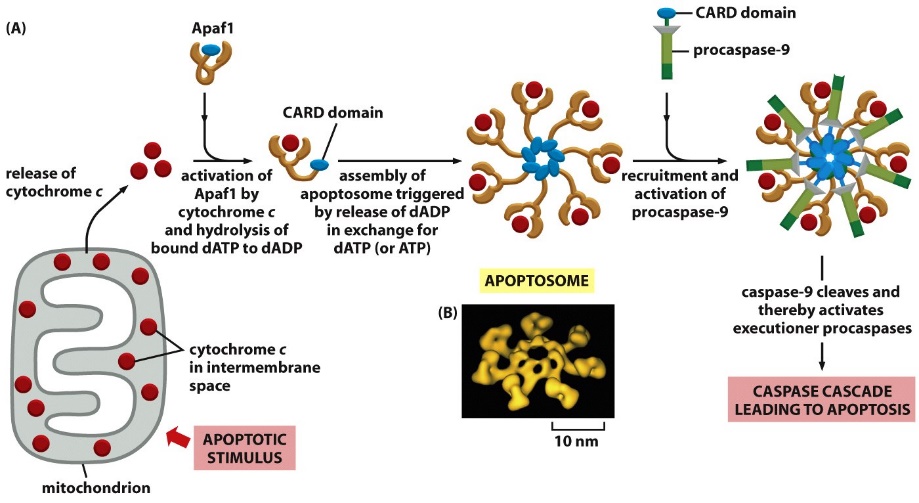
O2- + O2- + 2H+ 🡪 H2O2+ O2 🡪 geneutraliseerd

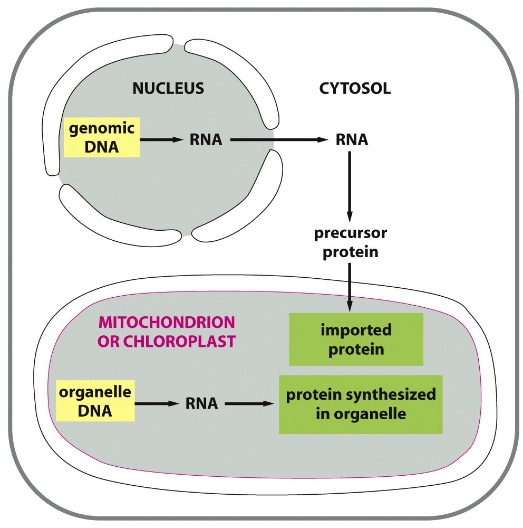
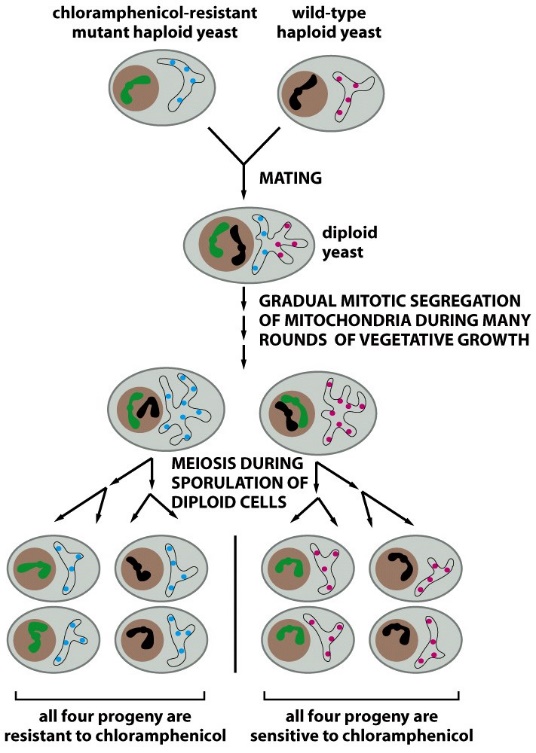
* + - 1. Mitochondriale catalase: H2O2+ H2O2🡪 2H2O + O2 🡪 verdere neutralisatie
      2. Mitochondriale glutathione reductase:

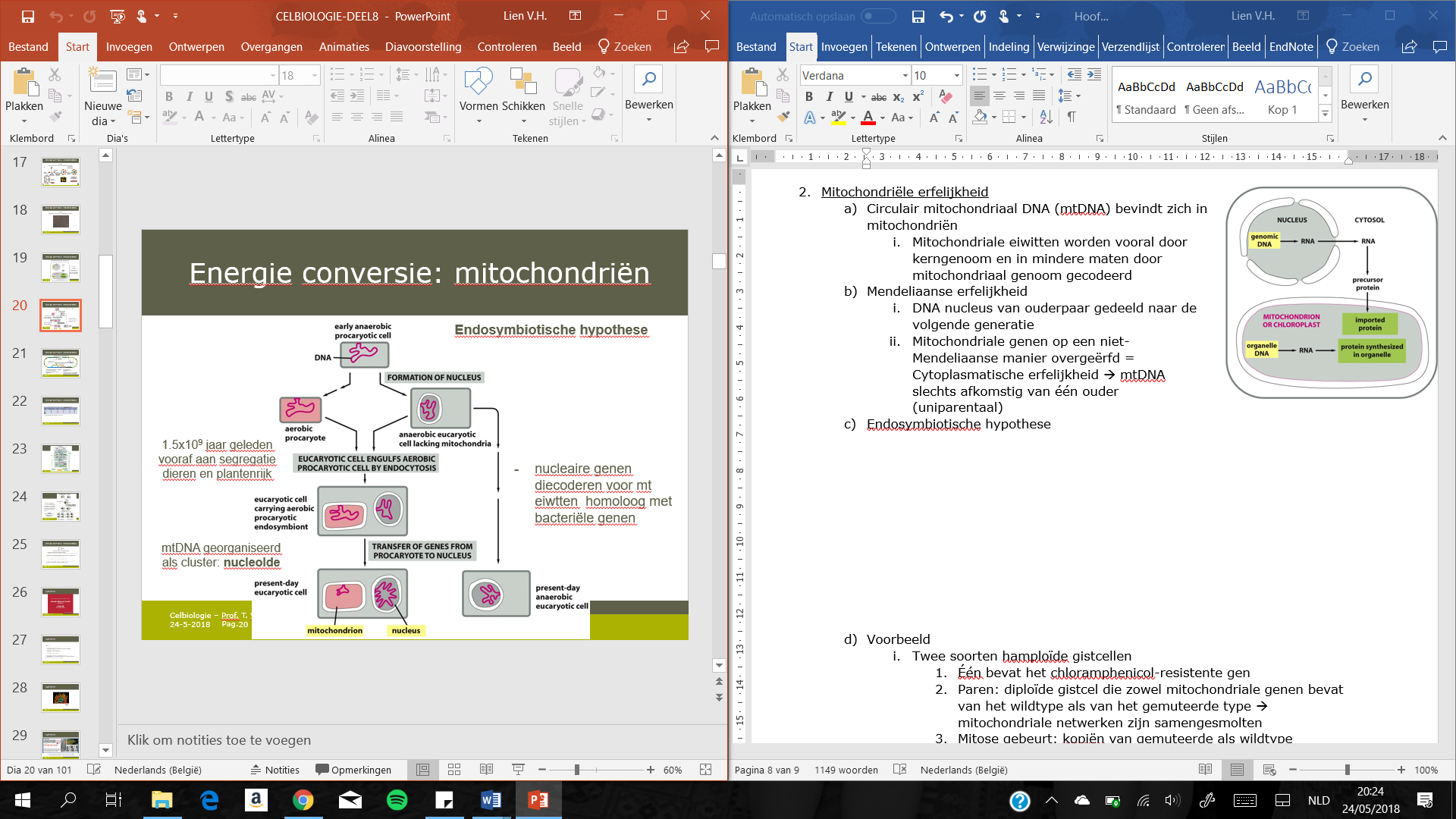
H2O2+ 2GSH 🡪 2H2O + GSSG

* + 1. Vb. MnSOD KO muizen: vroegtijdige mortaliteit 🡪 muizen zonder MnSOD: vroegtijdig dood
       1. Mensen: bepaalde vorm van ALS
  1. Model voor het pompen van H+

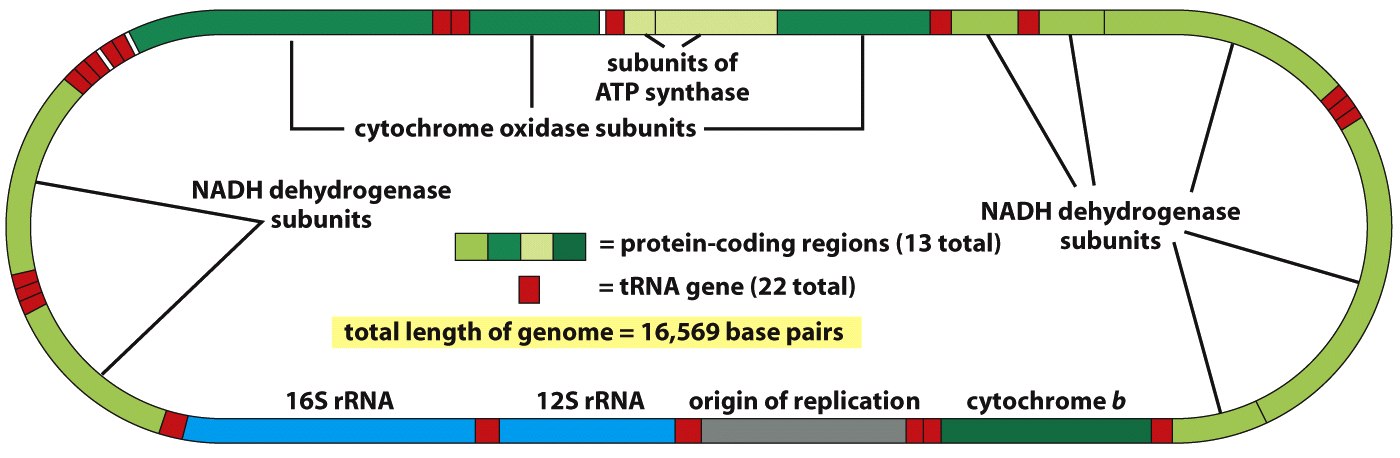


* 1. Apoptose
     1. Mitochondriën spelen een rol in geprogrammeerde celdood
     2. Dagelijks in lichaam
     3. Cytochrome concentratie wordt vrijgegeven 🡪 activeert Apaf 1
     4. Interageren door CARD domein 🡪 moleculle veldcro 🡪 eiwitten zo aan elkaar verbonden

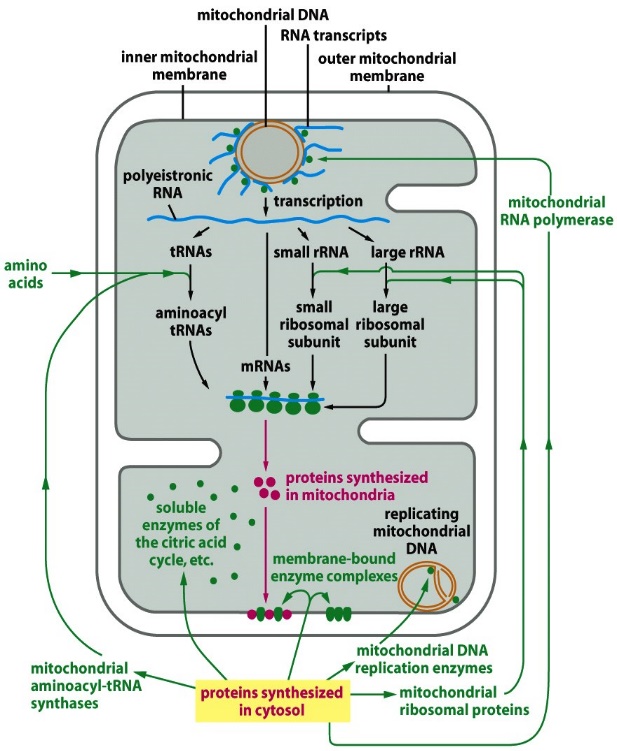
1. Mitochondriële erfelijkheid
   1. Circulair mitochondriaal DNA (mtDNA) bevindt zich in mitochondriën
      1. Mitochondriale eiwitten worden vooral door kerngenoom en in mindere maten door mitochondriaal genoom gecodeerd
   2. Mendeliaanse erfelijkheid
      1. DNA nucleus van ouderpaar gedeeld naar de volgende generatie
      2. Mitochondriale genen op een niet-Mendeliaanse manier overgeërfd = Cytoplasmatische erfelijkheid 🡪 mtDNA slechts afkomstig van één ouder (uniparentaal)
   3. Voorbeeld
      1. Twee soorten hamploïde gistcellen
         1. Één bevat het chloramphenicol-resistente gen
         2. Paren: diploïde gistcel die zowel mitochondriale genen bevat van het wildtype als van het gemuteerde type 🡪 mitochondriale netwerken zijn samengesmolten
         3. Mitose gebeurt: kopiën van gemuteerde als wildtype mitochondriale genen gesegregeerd (**stochastische segregatie**) in diploïde dochtercellen
         4. Nucleair DNA: elke dochtercel exact twee kopieën van de chromosomen bevatten van beide ouders
         5. Mitochondriaal DNA: dochtercel enkel gemuteerde of wildtype mitochonriale genen bevatten
         6. Verloop mitotische deling: cellen komen voor die resistent zijn tegen chloramphenicol en ander cellen zonder het gen
      2. Menselijk mtDNA
         1. Bevat maternale genen
         2. Bevruchte eicel bevat 2000 kopieën van het mtDNA van de moeder en enkel 1-2 van de vader, die verwaarloosbaar worden
         3. Stochastische segregatie van mtDNA met een defect gen
            1. Overgedragen door moederen
            2. Leiden tot mitochondriale ziektes
   4. Defecten
      1. Treffen vooral celtypes die veel energie vergen, zoals spiercellen en zenuwcellen
   5. Medische relevantie: myoclonische epilepsie
      1. Gevolg van een aantal defectieve mitochondriën
      2. Oorzaak: mutatie op mt-tRNA synthese 🡪 nodig voor elektronentransport en productie van ATP
      3. Resultaat: afhankelijk vaan celtype
         1. In myasthenia (spierzwakte) en hartproblemen via (hart-)spiercellen
         2. Epilepsie en dementie via zenuwcellen
   6. Endosymbiotische hypothese



* 1. Menselijk mtDNA: circulair genoom
     1. Mitochondriale genexpressie verschillend van nucleaire genexpressie
     2. Georganiseerd zoals in prokaryoten
     3. Geen histonen
     4. 17 kb
     5. Beperkt aantal genen
     6. Eigen genetische code
     7. Minder tRNA
     8. Twee strengen coderen elk voor eigen RNA die post-transcriptioneel geknipt wordt
     9. Code anders 🡪 tRNA ≠ cytosol



* 1. Gesynthetiseerd in cytosol
     1. Groene pijl: eiwit gesynthetiseerd in cytosol
     2. Getransporteerd naar mitochondriën



* 1. Cytoplasma eicel >> cytoplasma sperma
     1. Menselijke mtDNA wordt maternaal overgeërd:
     2. Bevruchte eicel heeft 2000 copieën van moeder en 1-2 mtDNA van vader
     3. Stochastische segreggatie van mtDNA met defectief gen gedragen door moeder kan leiden tot mitochondriale ziektes
     4. Treft vooral celtypes die veel energie vergen
     5. Vb. myoclonische epilepsie, variabele fenotypes in functie van aantal defectieve mitochondriën (mutatie in mt-tRNA genen)
     6. Meestal door vrouw
     7. Spiercellen en neuronen worden vaak getroffen door mutaties van mitochondriën 🡪 speciale tRNA’s zorgen voor synthese van mitochondriaal eiwit 🡪 invitro fertilisatie met 3 ouders 🡪 spermacel + eicel + goed mitochondriaal DNA 🡪 dergelijke ziekte beeld onder drukken
        1. Embryonale genetische modificatie
           1. Ethisch probleem

Gevolgen niet te voorzien

Homosapiëns genetisch wijzigen

* + - * 1. Nog niet 100% onder controle

Creëert ergens anders in genoom variant 🡪 verspreiden bij voortplanting