

Mitocondrias en la vida y en la muerte celular

■
VICTOR V. LEMESHKO PH.D, DR.SCI*

Este informe un resumen de los trabajos de investigación(*), correspondiente al papel de las mitocondrias en el metabolismo energético celular y su posible participación en varios mecanismos de la muerte celular, adelantados por el autor en el transcurso de los últimos años con el apoyo financiero de Conciencias (proyecto código 1118-05-261-97) y de la Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín.

Las mitocondrias son unas estructuras de las células eucarióticas responsables del suministro de energía. La transformación de energía se realiza en la membrana interna mitocondrial mediante el acoplamiento entre la enzima H^+ - ATPasa y el transporte de electrones en la cadena respiratoria. La forma intermedia de energía en este mecanismo es el potencial electroquímico de protones en dicha membrana.

Los metabolitos principales del sistema mitocondrial de transformación de energía son los aniones, los cuales atraviesan la membrana externa mitocondrial para ser utilizados en la matriz mitocondrial, o en el citoplasma. Así que la permeabilidad de la membrana externa, si estuviera regulada de alguna manera, podría jugar un papel importante en el control del metabolismo energético de las células. Es conocido que la permeabilidad de la membrana es debida a la presencia de los poros, VDAC (voltaje – dependent anion channels), de manera que tales poros se cierran a aplicar un potencial eléctrico, aunque el mecanismo de la generación del potencial eléctrico en la membrana externa mitocondrial no se conoce. Para solventar la problemática hemos propuesto varios mecanismo, los cuales teóricamente son capaces de desarrollar el potencial suficiente para cerrar los VDAC. Mediante la simulación computacional de dichos mecanismos se hace posible el explicar la diferencia principal entre el metabolismo energético de las células normales y tumorales, específicamente el efecto Crabtree.

* Escuela de Física, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín.
E-mail: vvasilie@perseus.unalmed.edu.co

Las mitocondrias también juegan un papel principal en el envejecimiento y la muerte celular. Es bien reconocida la teoría del envejecimiento la que relaciona varios daños celulares con el estrés oxidativo, en el cual las mitocondrias juegan el papel crucial, por cuanto es la fuente más potente de la generación de radicales libres dentro de las células. La combinación de una alta producción de radicales libres con el exceso de calcio citoplasmático causa cambios estructurales de las mitocondrias, las cuales se hinchan hasta que se rompe su membrana externa. Este evento es de suma importancia en la muerte celular dado que al romperse la membrana externa de mitocondrias salen el citocromo c y varios otros factores, los cuales son los que inician el proceso de destrucción del núcleo de una manera genéticamente programada.

La ruptura de la membrana externa mitocondrial también lleva a una enorme activación del transporte de electrones entre las membranas mitocondriales por medio del citocromo C, oxidando el NADH citoplásmico. Consecuentemente hemos propuesto un mecanismo según el cual este proceso de la reducción-oxidación es importante para el control de la apoptosis. Se supone que mientras las células contengan NADH, el citocromo C permanece en el estado preponderantemente reducido y así la apoptosis no se inicia hasta el momento de agotarse de NADH, cuando el citocromo C se oxida.

El análisis de varios de estos procesos complejos tiene una clara perspectiva para el aprendizaje del comportamiento de los sistemas biológicos mediante la utilización de simulaciones computacionales, lo que estamos desarrollando en nuestros trabajos de investigación. Las teorías de transformación de energía en la membrana interna mitocondrial, la regulación del flujo energético a través de la membrana externa mitocondrial, y el transporte de electrones entre las membranas, fueron representados mediante circuitos eléctricos, o de la cinética bioquímica, e interpretados mediante los modelos matemáticos con el subsecuente análisis con base en la simulación computacional. Algunos de estos modelos ya fueron comprobados experimentalmente mientras que otros esperan para ser validados en próximos proyectos.

KEY WORDS:

Mitochondria
Electron transport
Electrical potencial
VDAC.
Apoptosis
Cytochrome C

BIBLIOGRAFIA

1. Lemeshko VV. Mg²⁺ induces intermembrane electron transport by cytochrome c desorption in mitochondria with ruptured outer membrane. FEBS Letters 2000 Apr 21; 472 (1): 5–8.
2. Lemeshko VV. External NADH oxidation and proton motive force generation in rat liver mitochondria. European Biophysics Journal 2000; 29: 324.
3. Lemeshko SV, Lemeshko VV. Metabolically derived potential on the outer membrane of mitochondria: A computational model. Biophys J 2000 Dec; 79 (6): 2785–2800.
4. Lemeshko VV. Mitochondrial outer membrane rupture in mechanisms of apoptosis and aging. In: Molecular Mechanisms of Apoptosis (Keystone symposia abstract book, Colorado, USA), 2001, p. 107.
5. Lemeshko VV. Failure of exogenous NADH and cytochrome c to support energy-dependent swelling of mitochondria. Arch Biochem Biophys 2001; 388: 60–6.
6. Lemeshko VV. Model of the outer membrane potential generation by the inner membrane of mitochondria. Biophys J 2002; 82 (99): 664–92.
7. Lemeshko VV. Possible mechanisms of the outer membrane potential generation in mitochondria. In: XIV International Biophysics Congress (Abstracts), Buenos Aires, Argentina, 2002, p.102.
8. Lemeshko VV. Cytochrome C sorption-desorption effects on the external NADH oxidation by mitochondria: experimental and computational study. J Biol Chem 2002; 277 (20): 17751–7.