

Interacción con Mitocondria

Dra. Carmen Mejía

**Instituto de Investigaciones
Biomédicas**

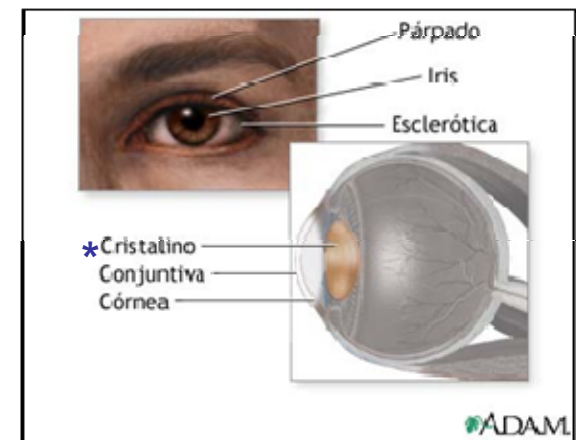
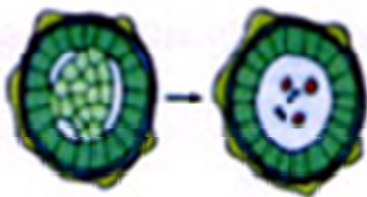
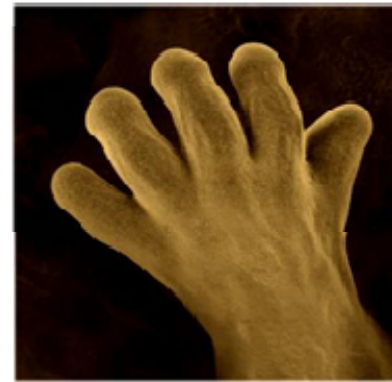
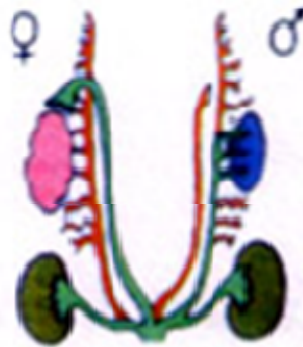
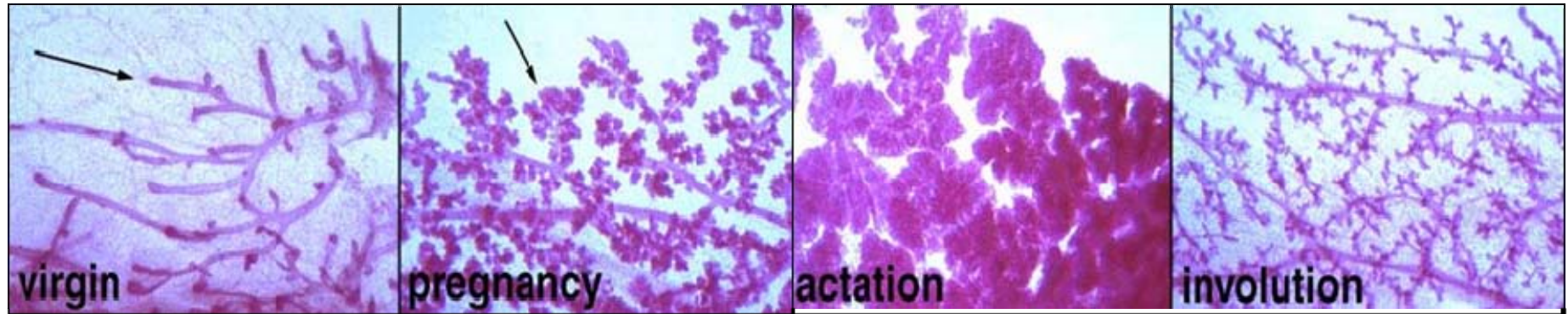
UNAM



Septiembre 7 de 2011

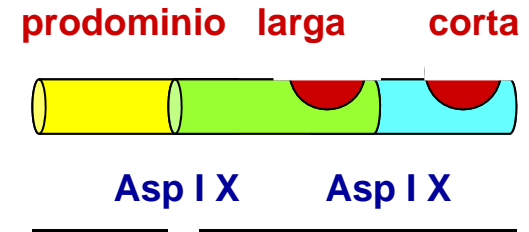
Carlos A. Sánchez ©

La apoptosis en los procesos fisiológicos

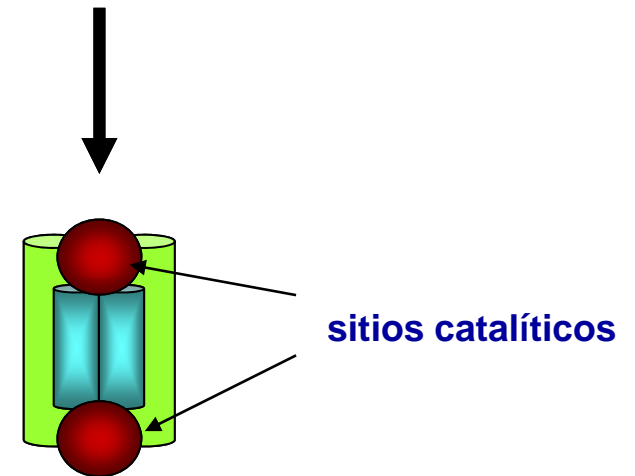


CASPASAS

Proenzima



baja alta
 Similitud de secuencia
 entre caspasas



Enzima activa

Función

apoptosis

otra

iniciadora

inflamación

inflamación

iniciadora/efectora?

iniciadora

iniciadora

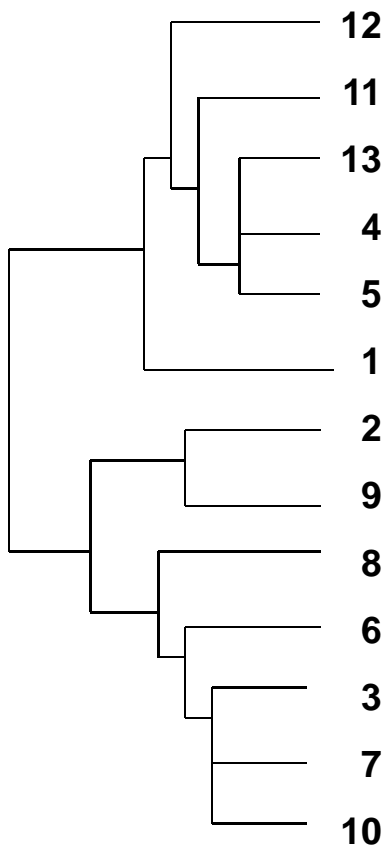
efectora

efectora

efectora

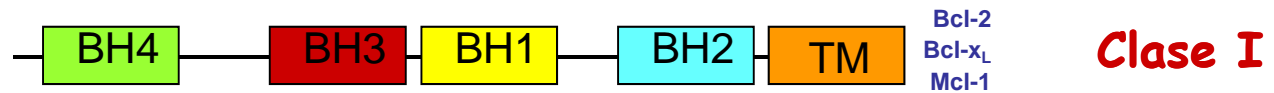
iniciadora?

Similitud en
 Secuencias

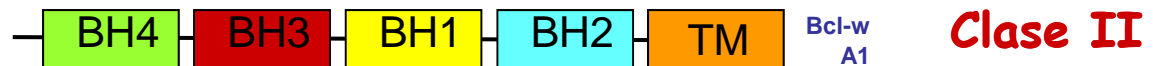


Superfamilia Bcl-2

Anti-Apoptóticas



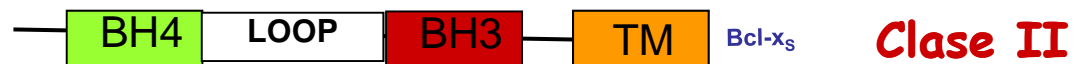
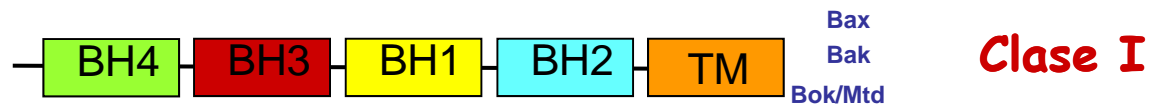
⊙ BH1-BH4:
secuencia motivo
conservada



Pro-Apoptóticas

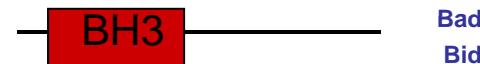
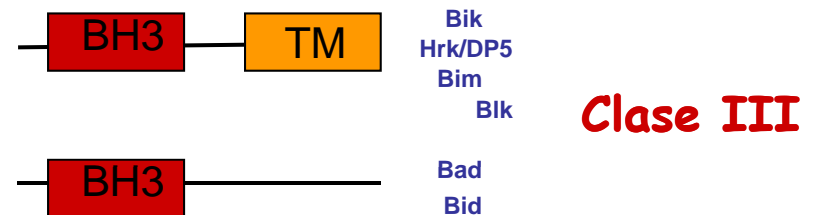
Multidominio

⊙ BH1 y BH2:
heterodimerizan y
forman canal

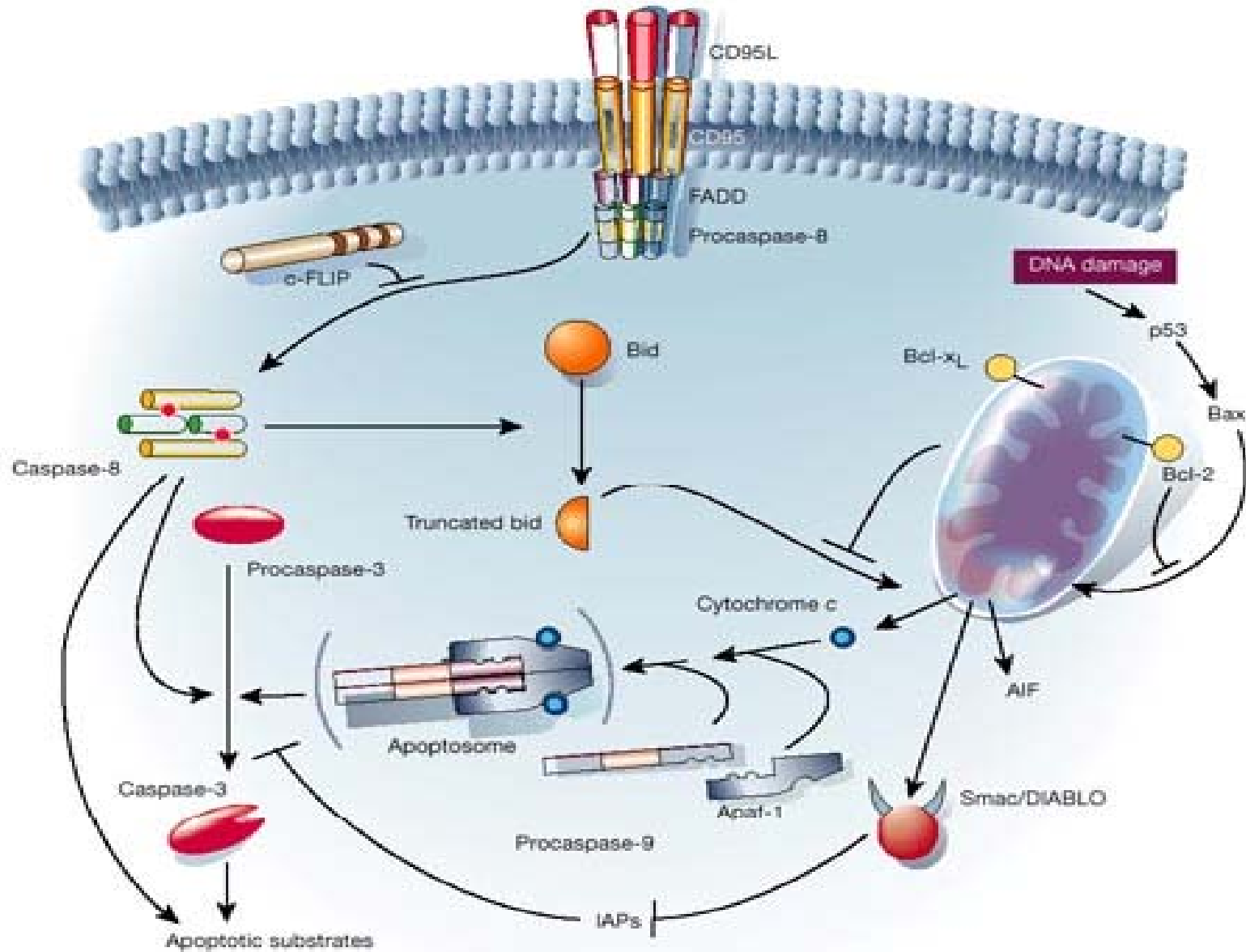


⊙ BH3: dominante en
el control de la
muerte celular

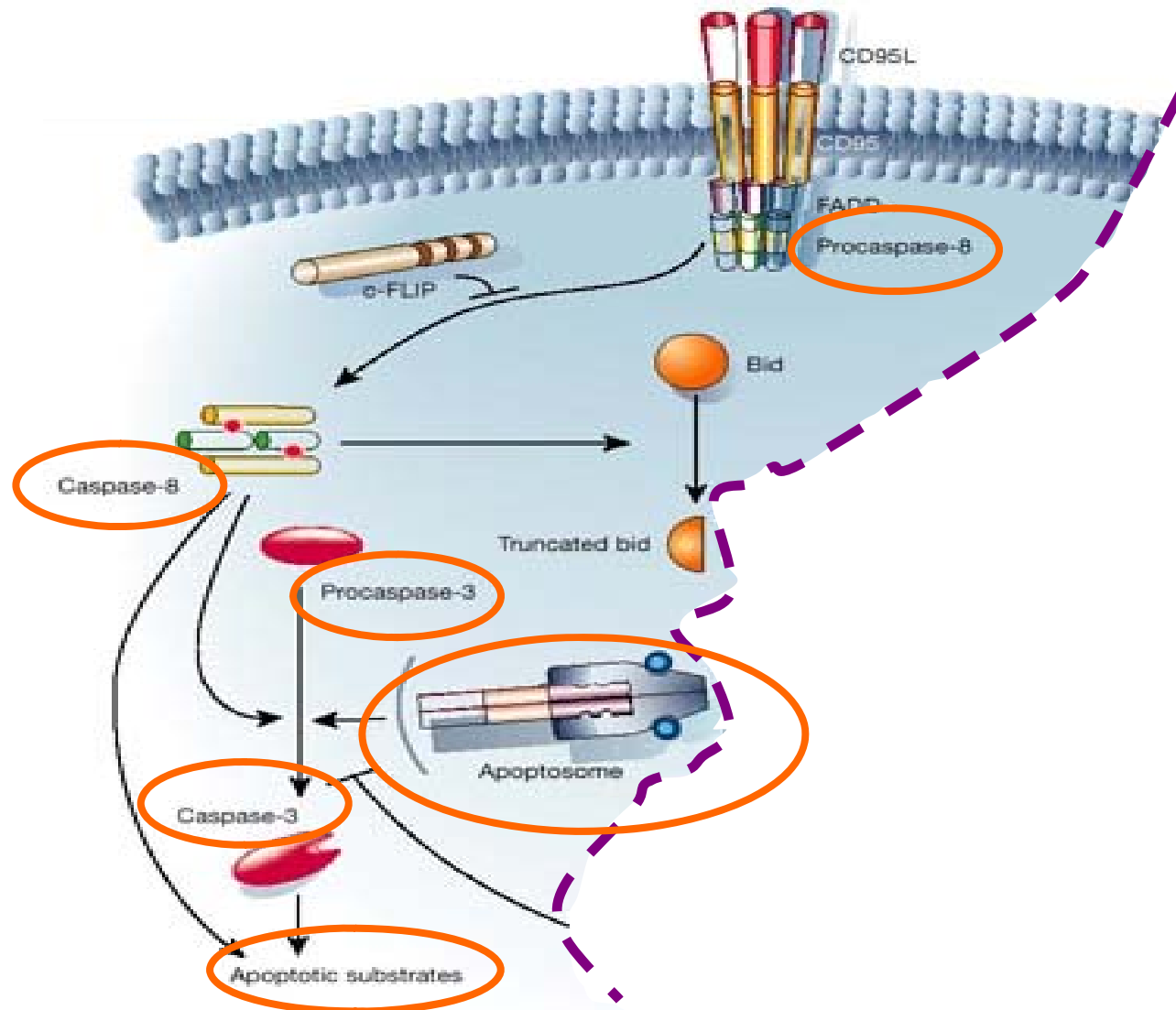
Solo BH3



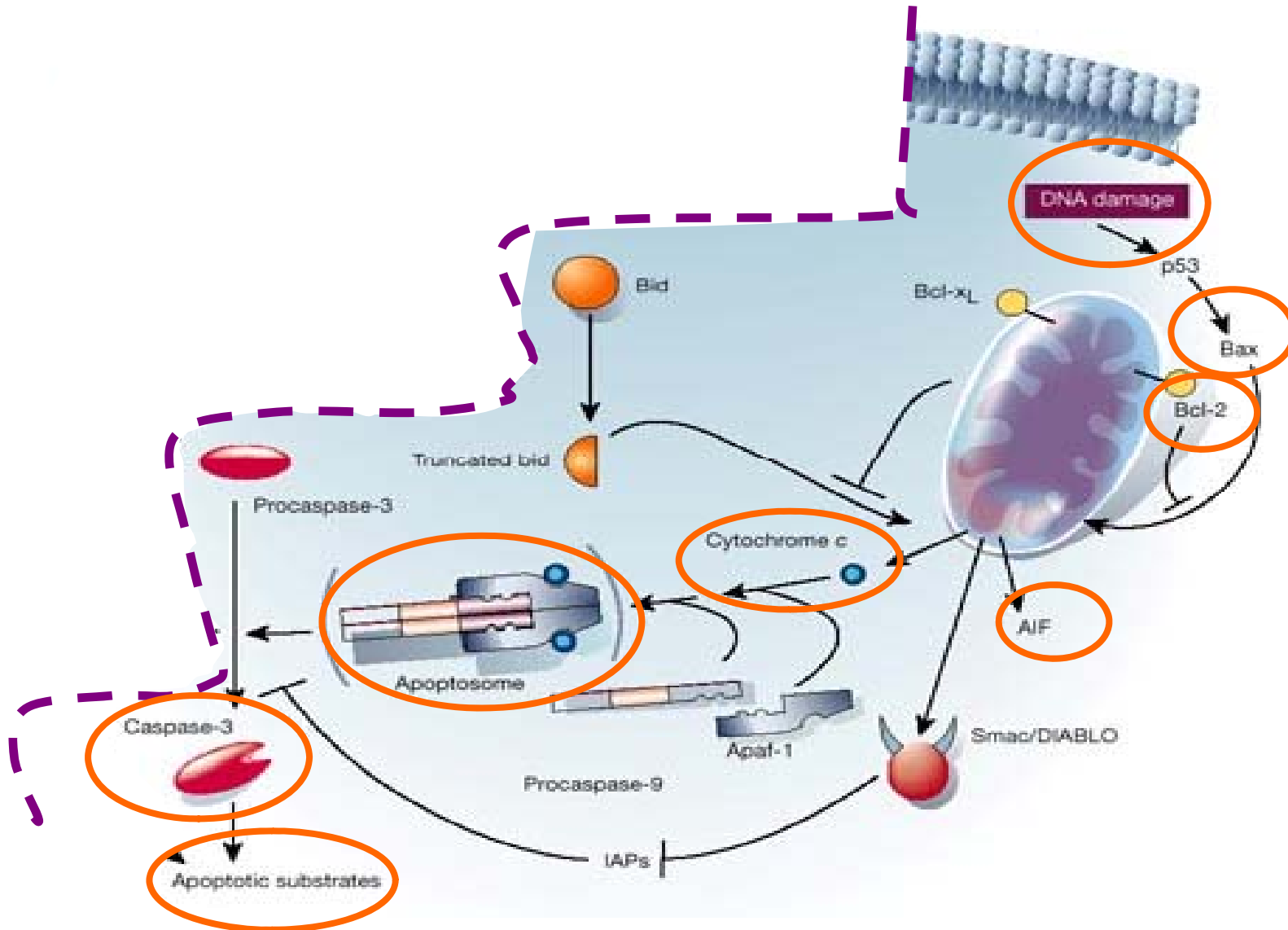
Las dos vías apoptóticas



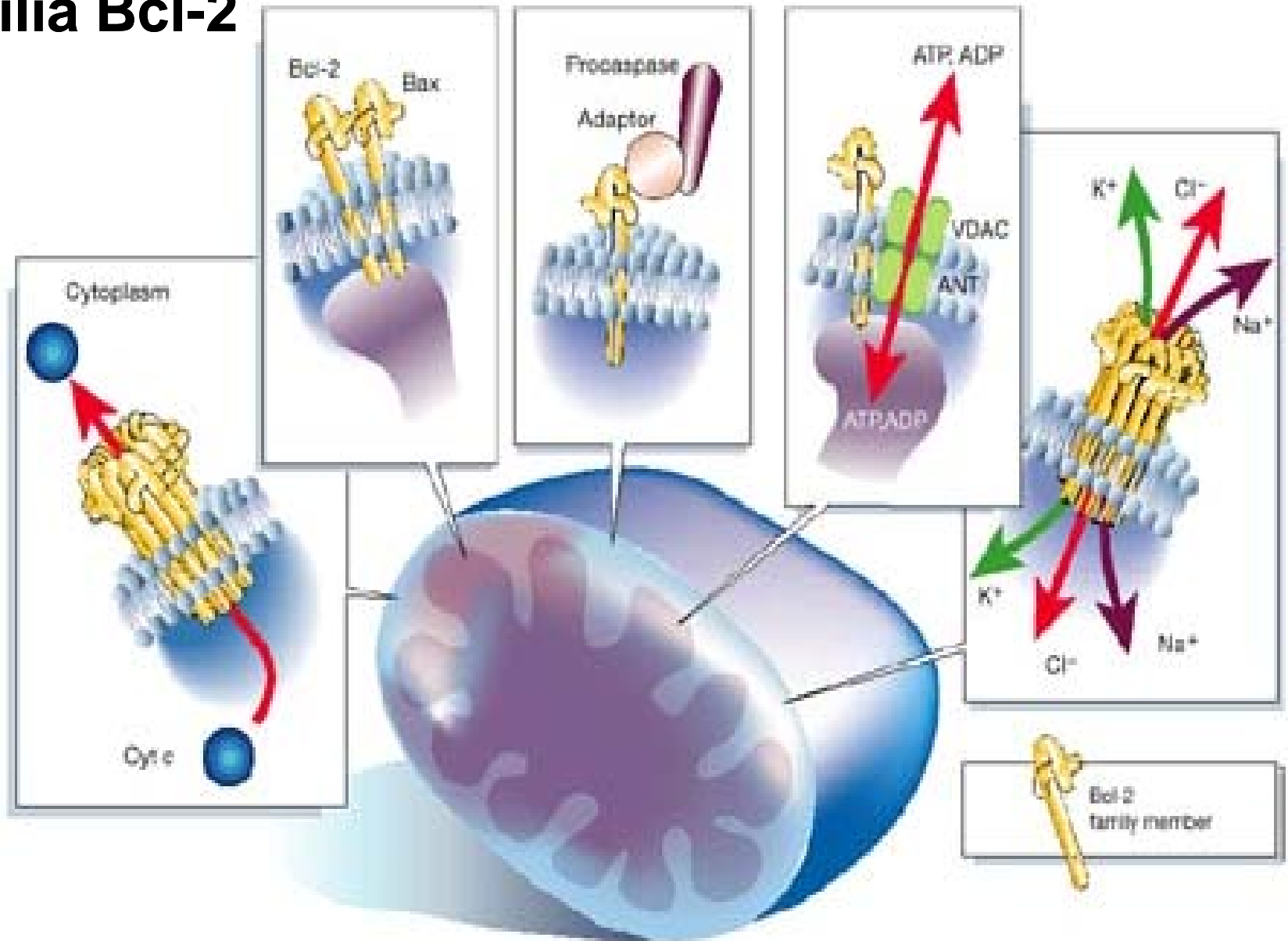
Vía Extrínseca o de Caspasas



Vía Intrínseca o Mitocondrial

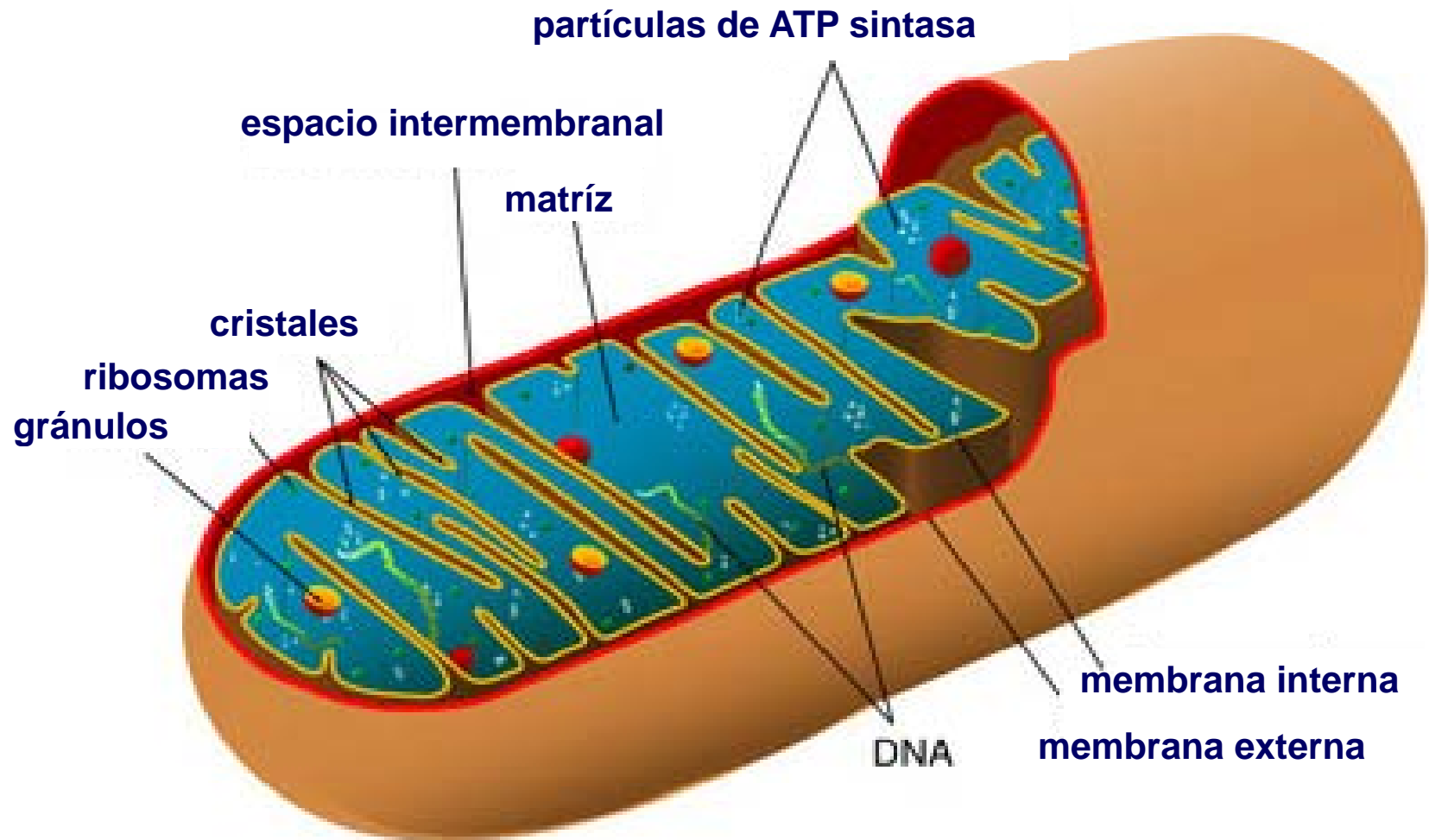


Posibles mecanismos de acción de miembros de la familia Bcl-2

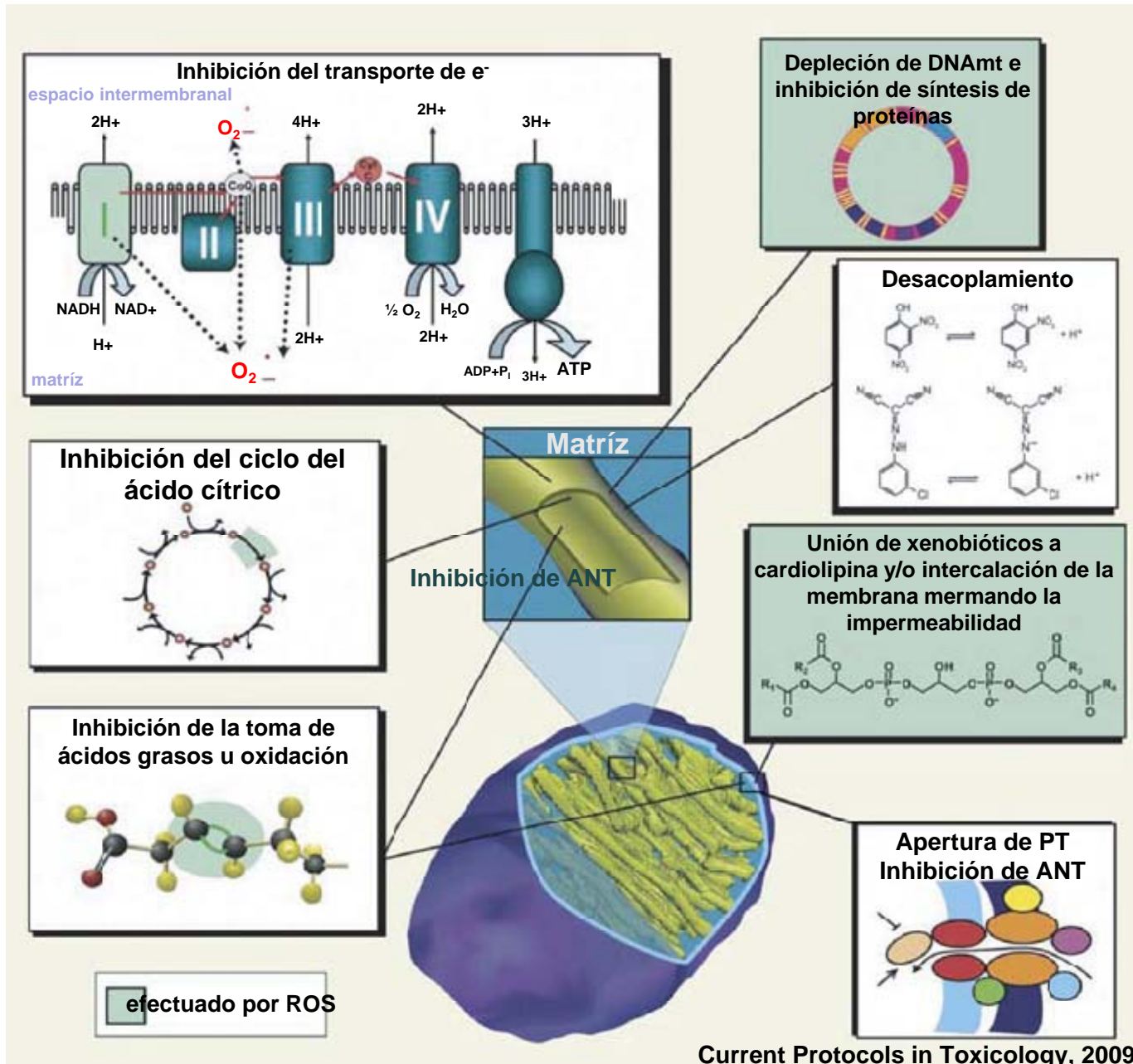




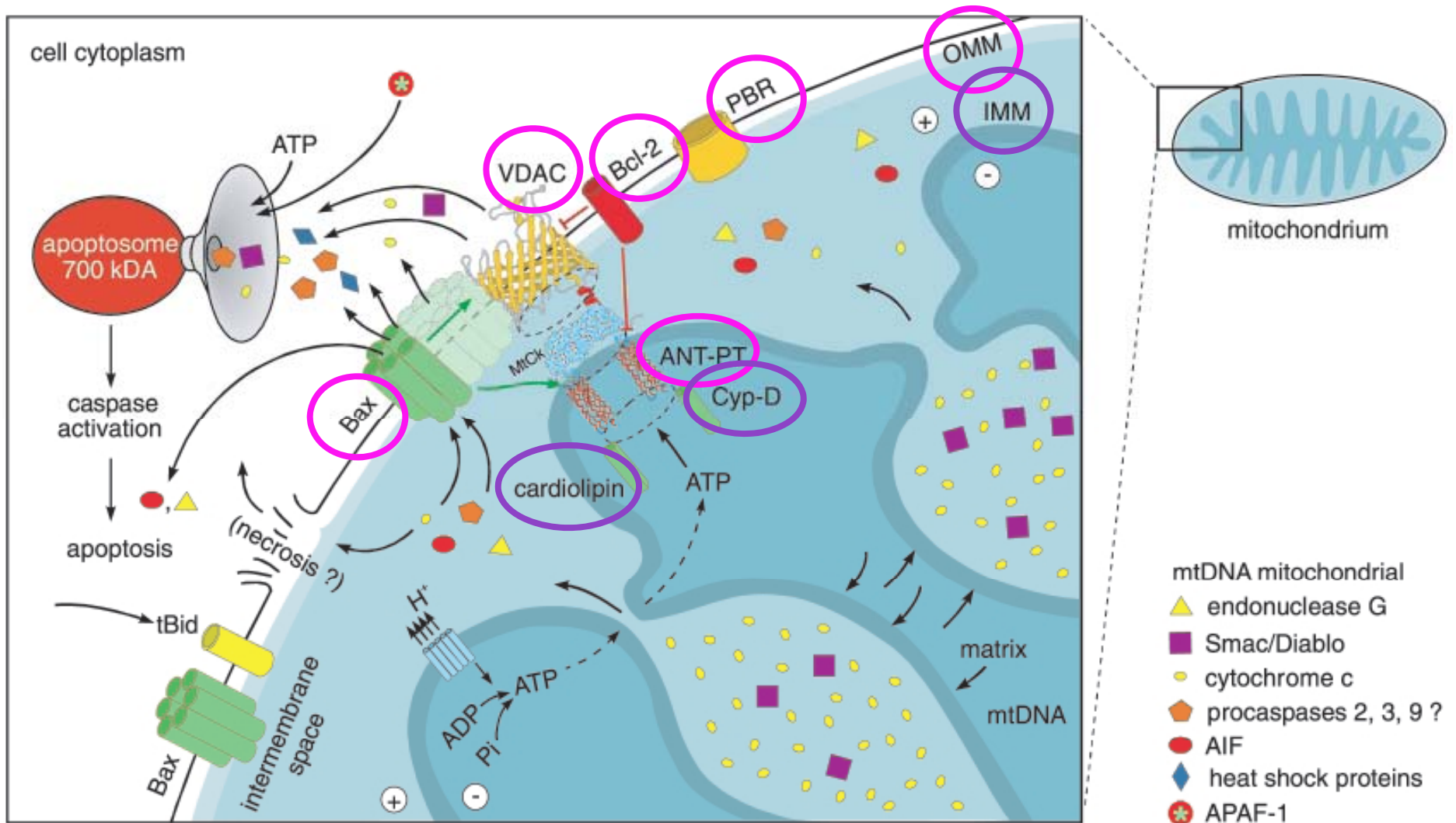
La mitocondria



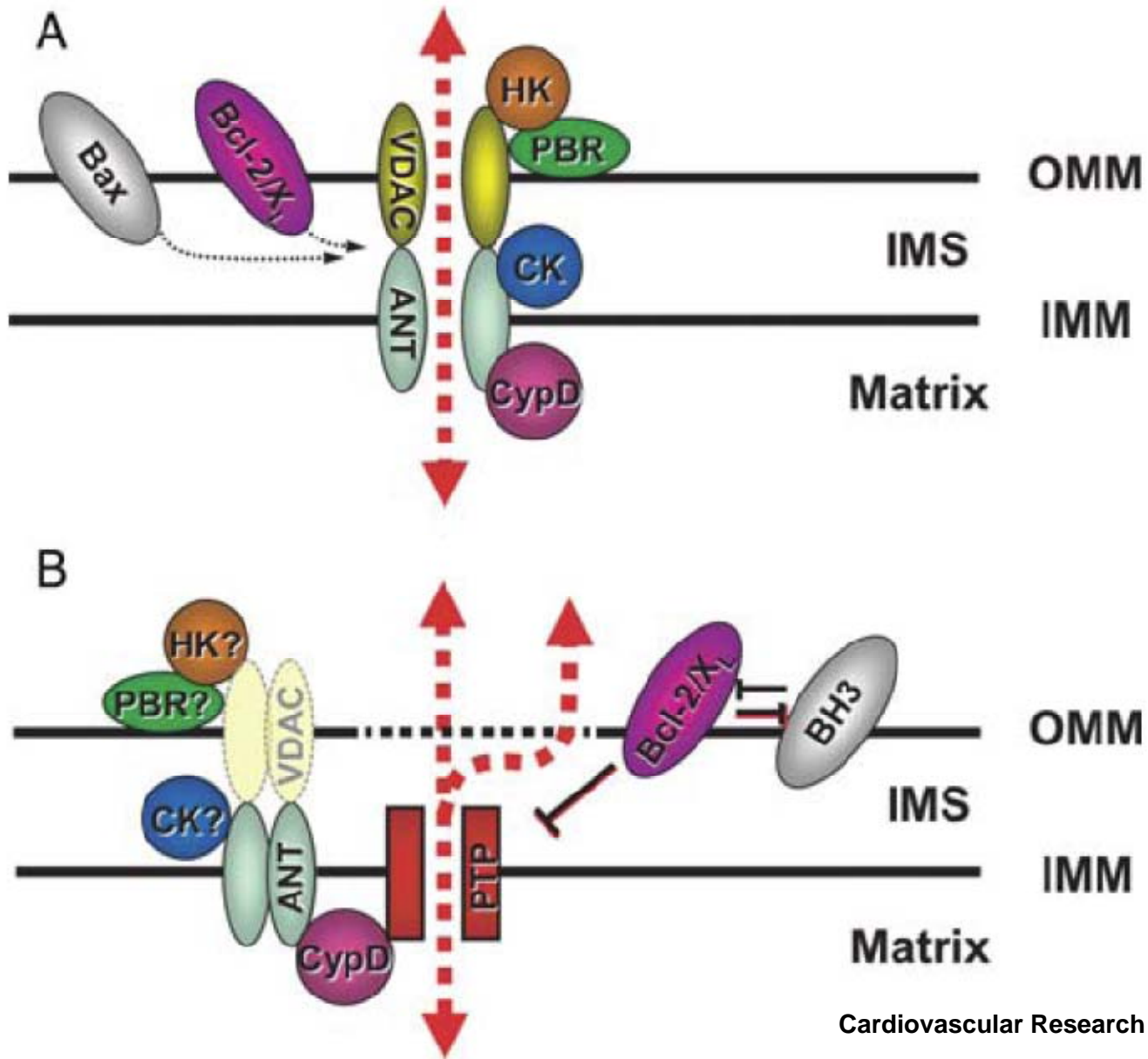
Blancos de la toxicidad mitocondrial



Regulación mitocondrial de la muerte celular apoptótica

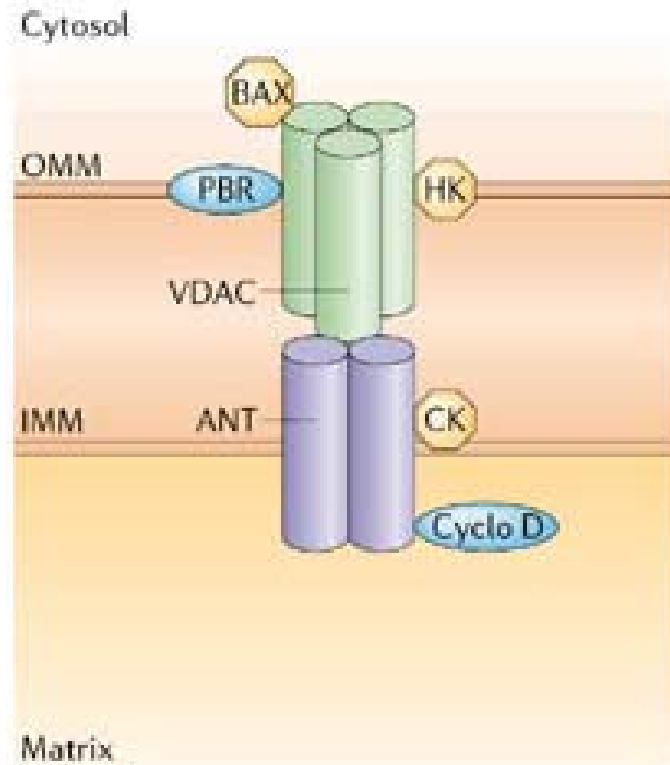


Arquitectura del PTP



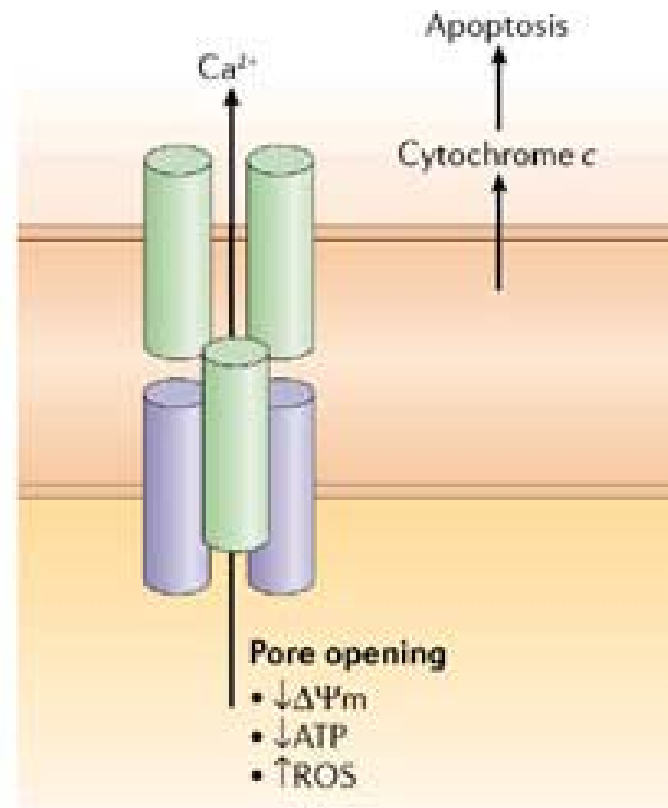
Poro de Transición de la Permeabilidad Mitochondrial

Resting

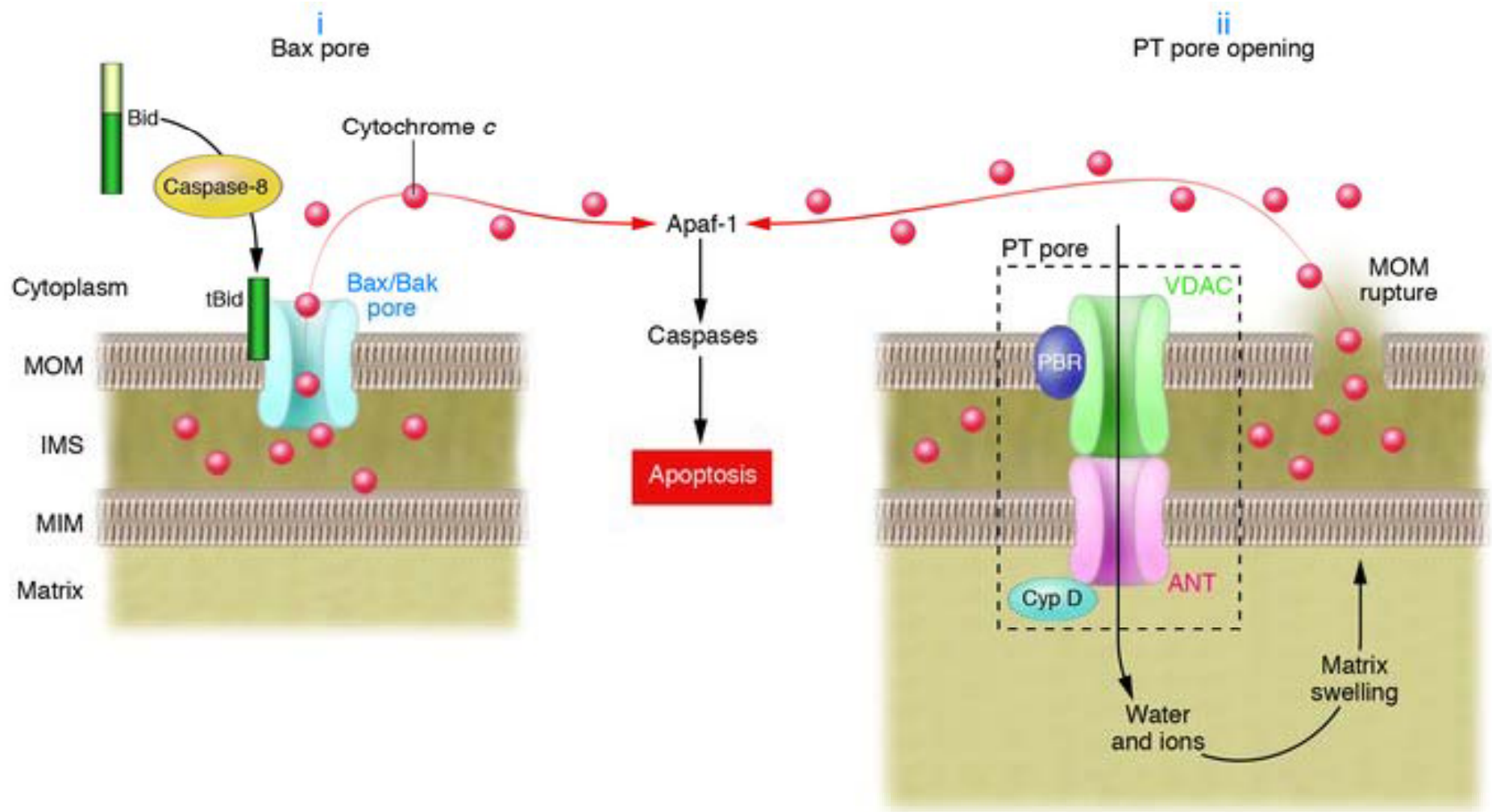


Stress

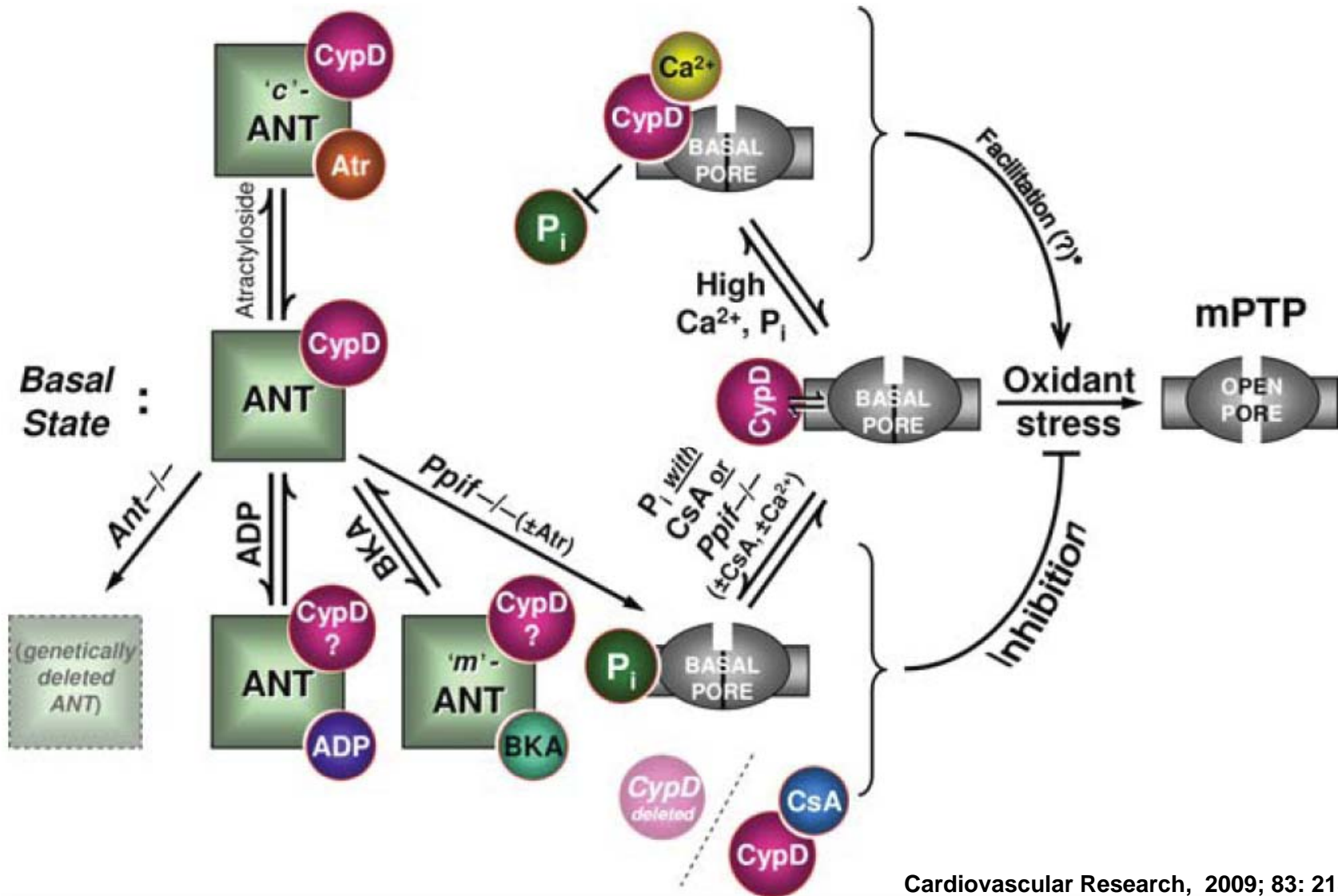
- ROS and oxidative stress
- Increased Ca^{2+} concentration
- Misfolded mitochondrial proteins



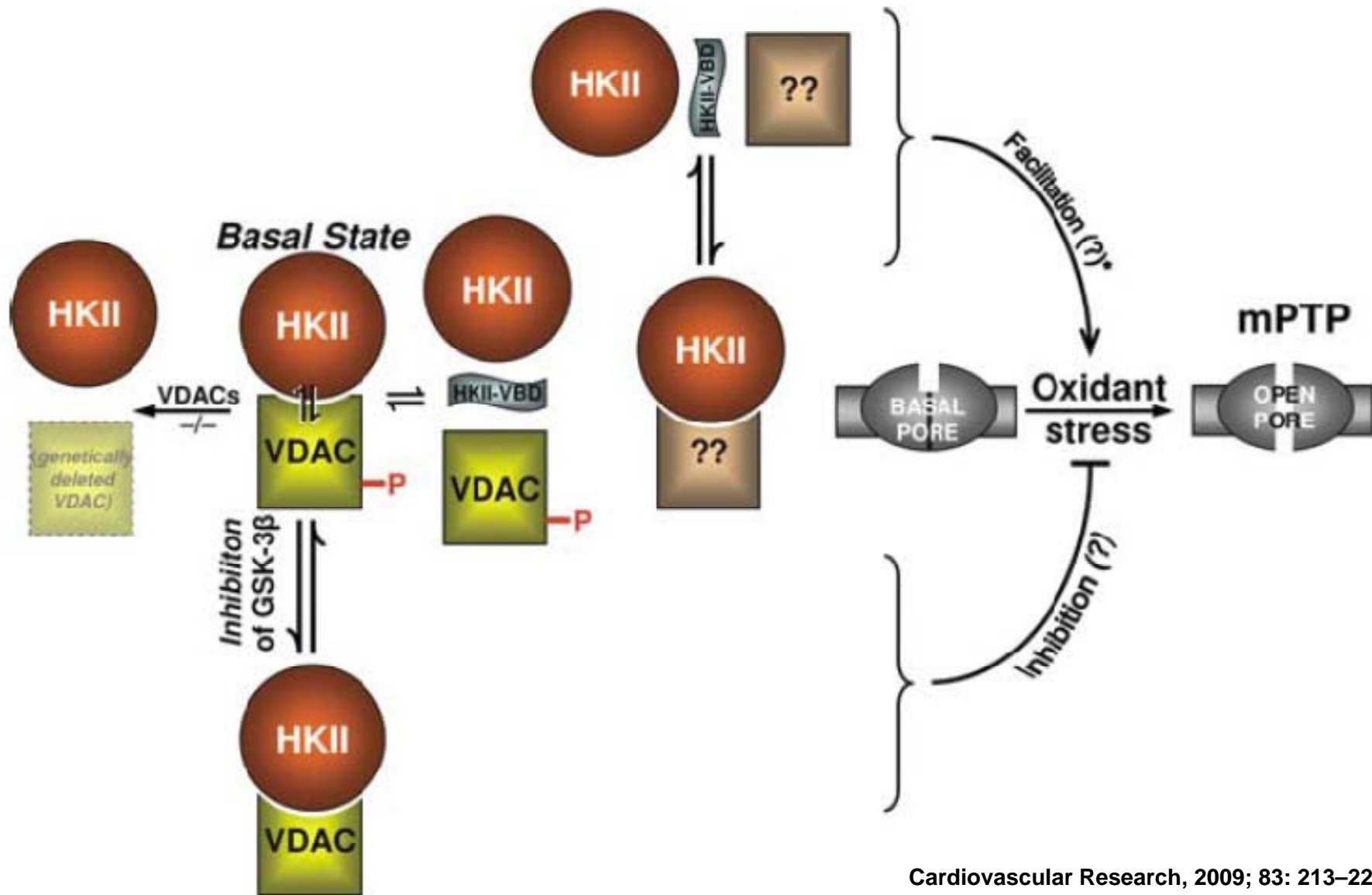
Libерación de citocromo C



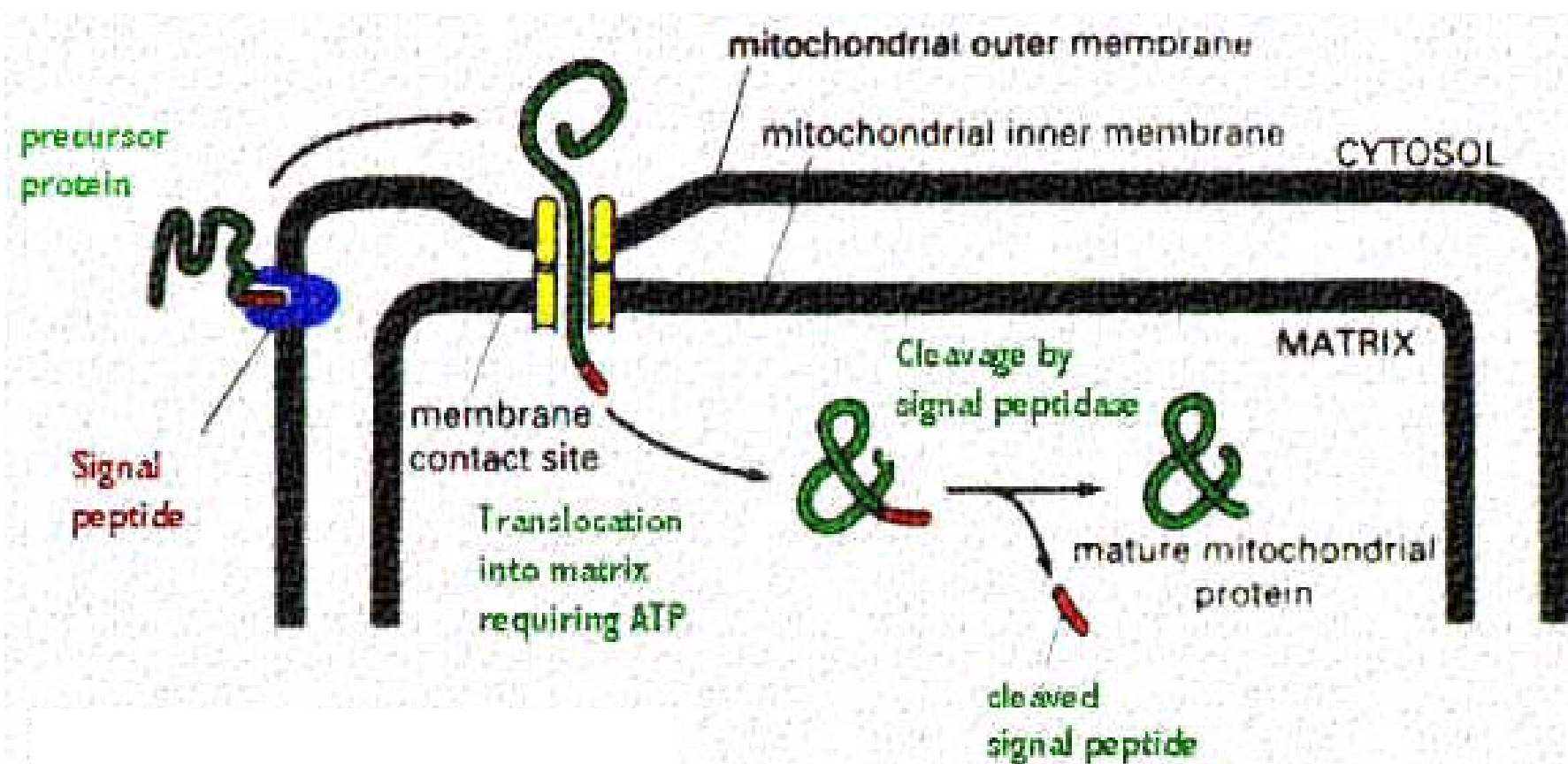
Reguladores de ANT



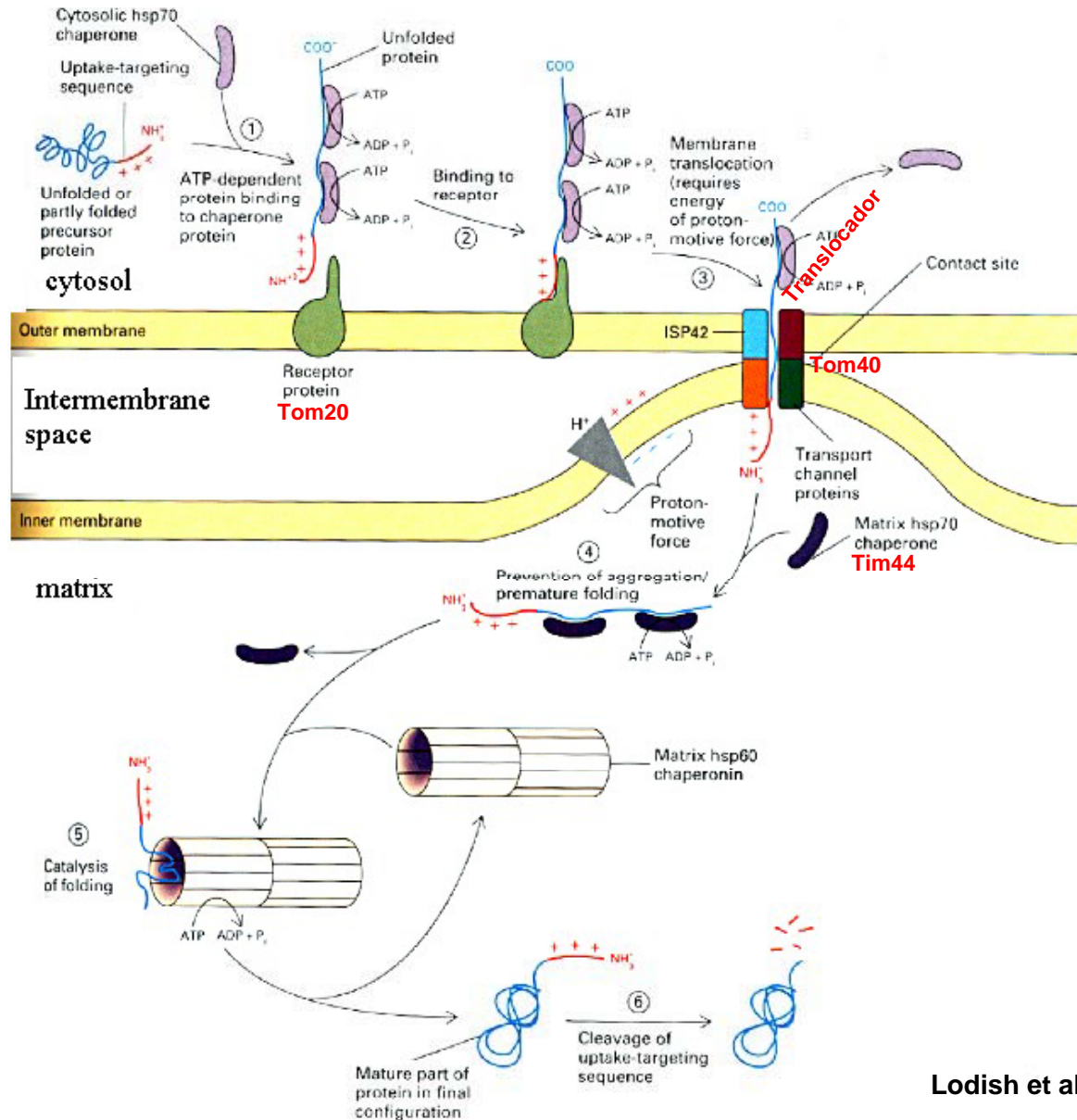
Reguladores de VDAC y HKII



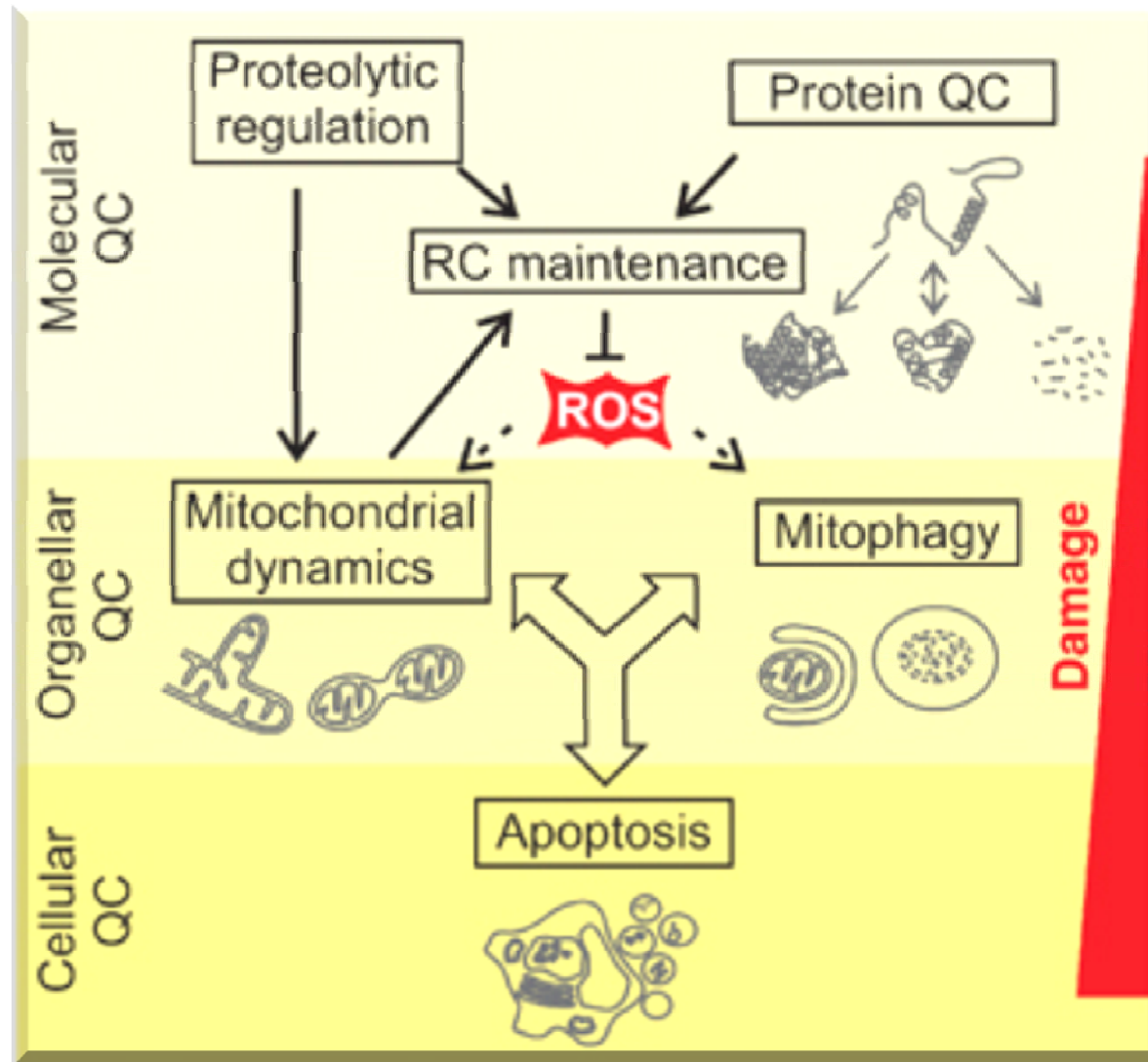
Proteínas de membrana mitocondrial



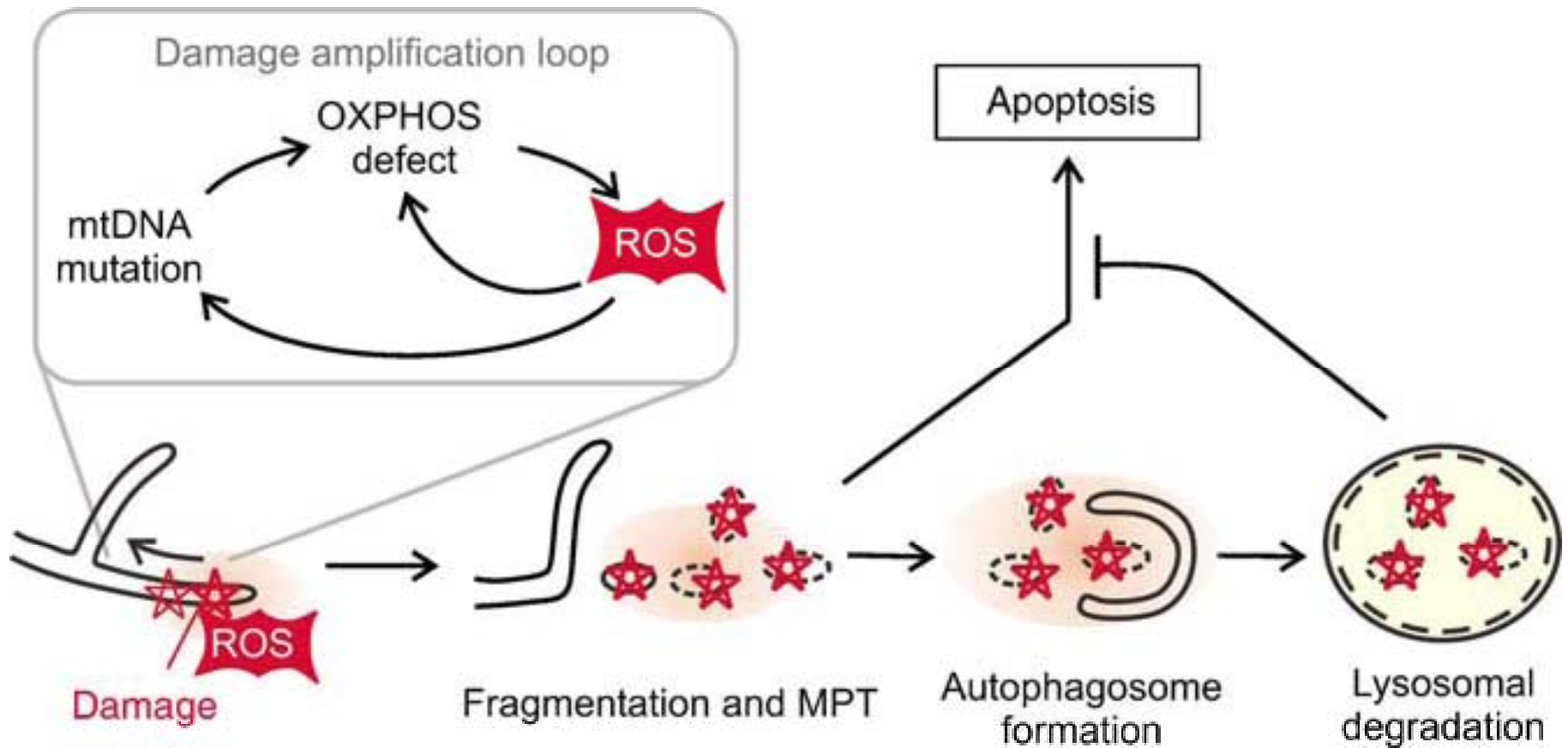
Pasos para que una proteína entre en la matriz



Control de calidad (QC) para la supervivencia mitocondrial



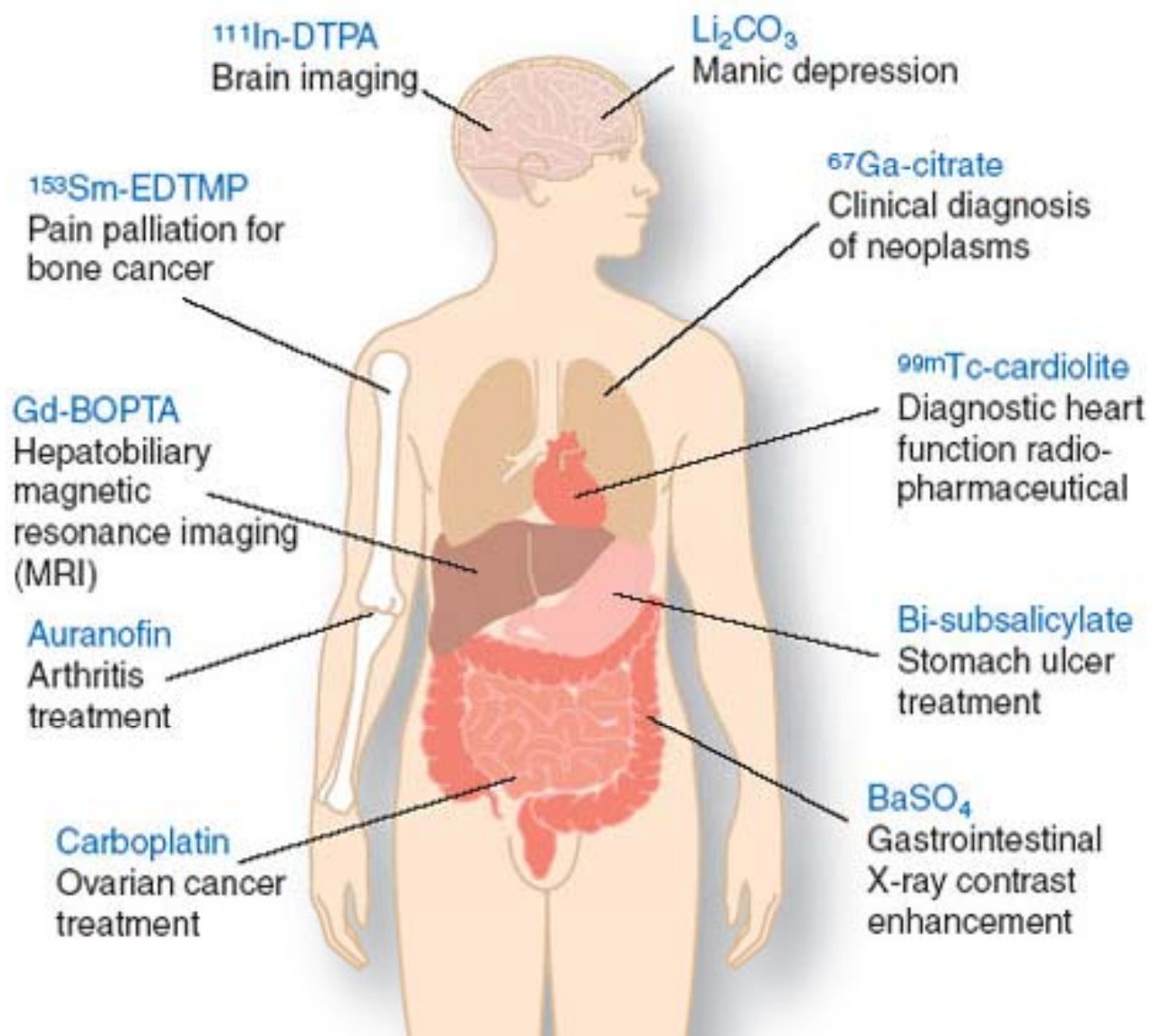
Control de calidad (QC) de la mitocondria por mitofagia



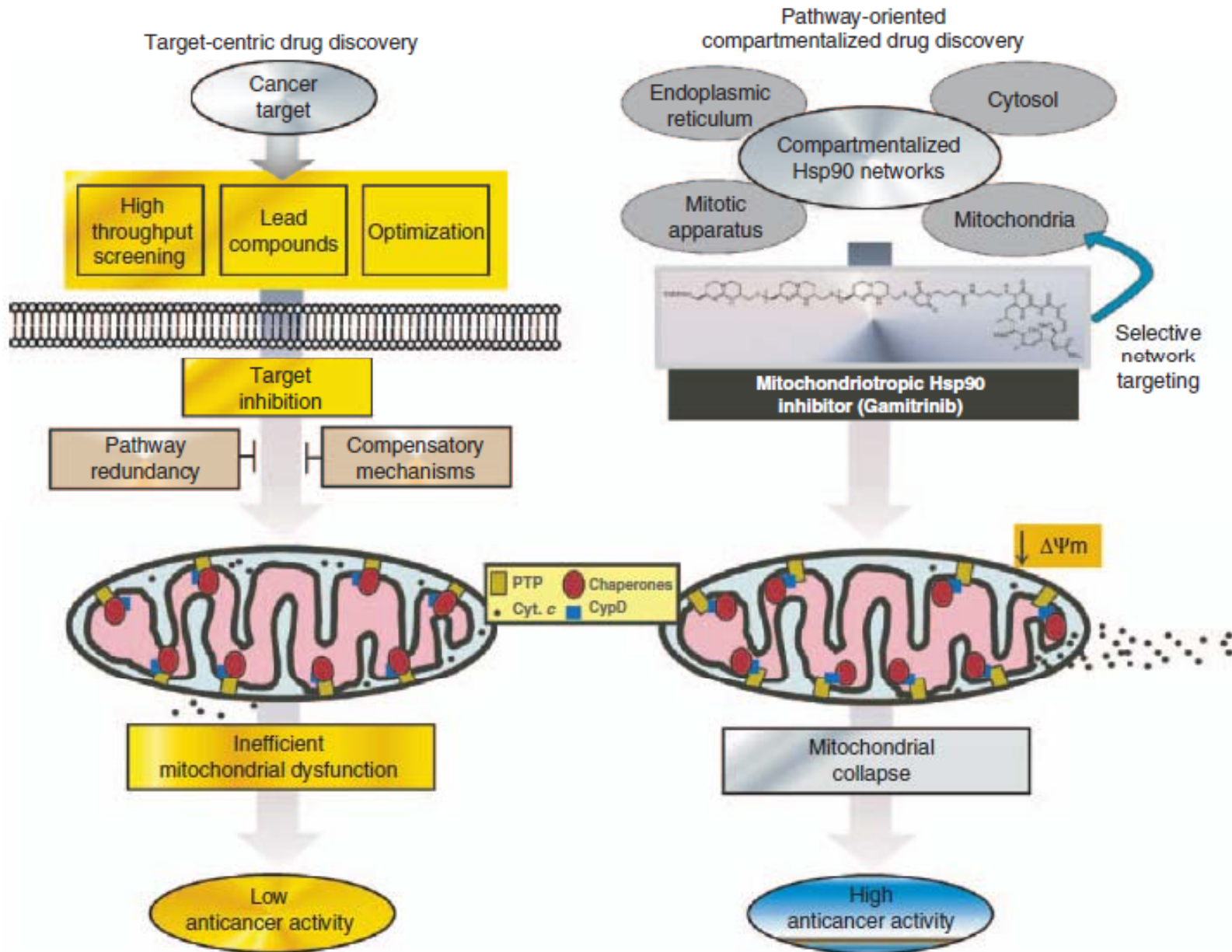


**NEW REVOLUTIONARY NICKEL
THERAPY FOR ME, TESTED BY MANY
VOLUNTEERS AND RECOMMENDED
BY YOUR LOCAL TATTOO SHOP**

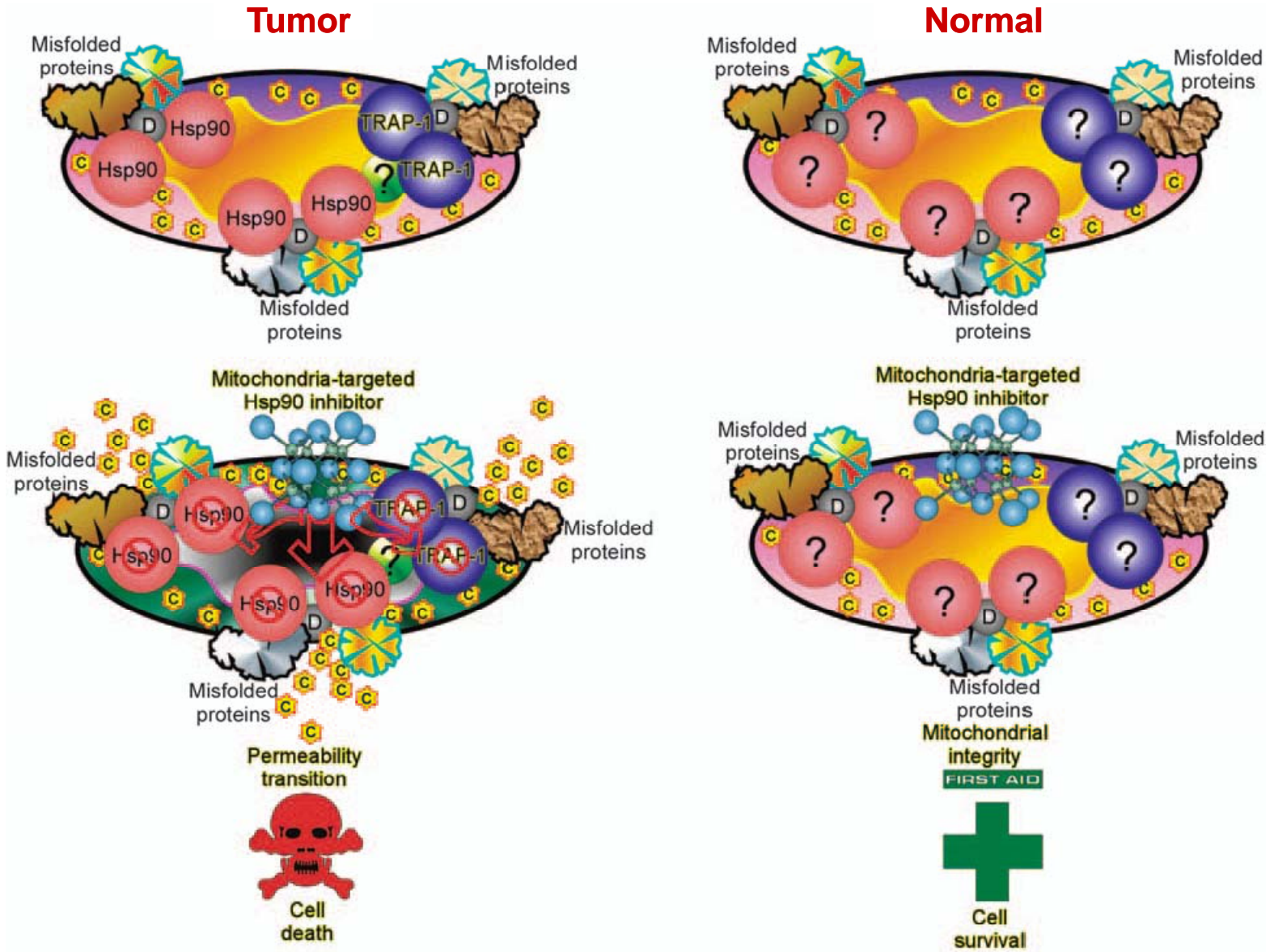
Compuestos metálicos usados en terapia



Agentes tóxicos en la Terapia contra el Cáncer



Diferencias entre mitocondria normal y tumoral



COMPUESTOS QUE ACTUAN EN LA MITOCONDRIA

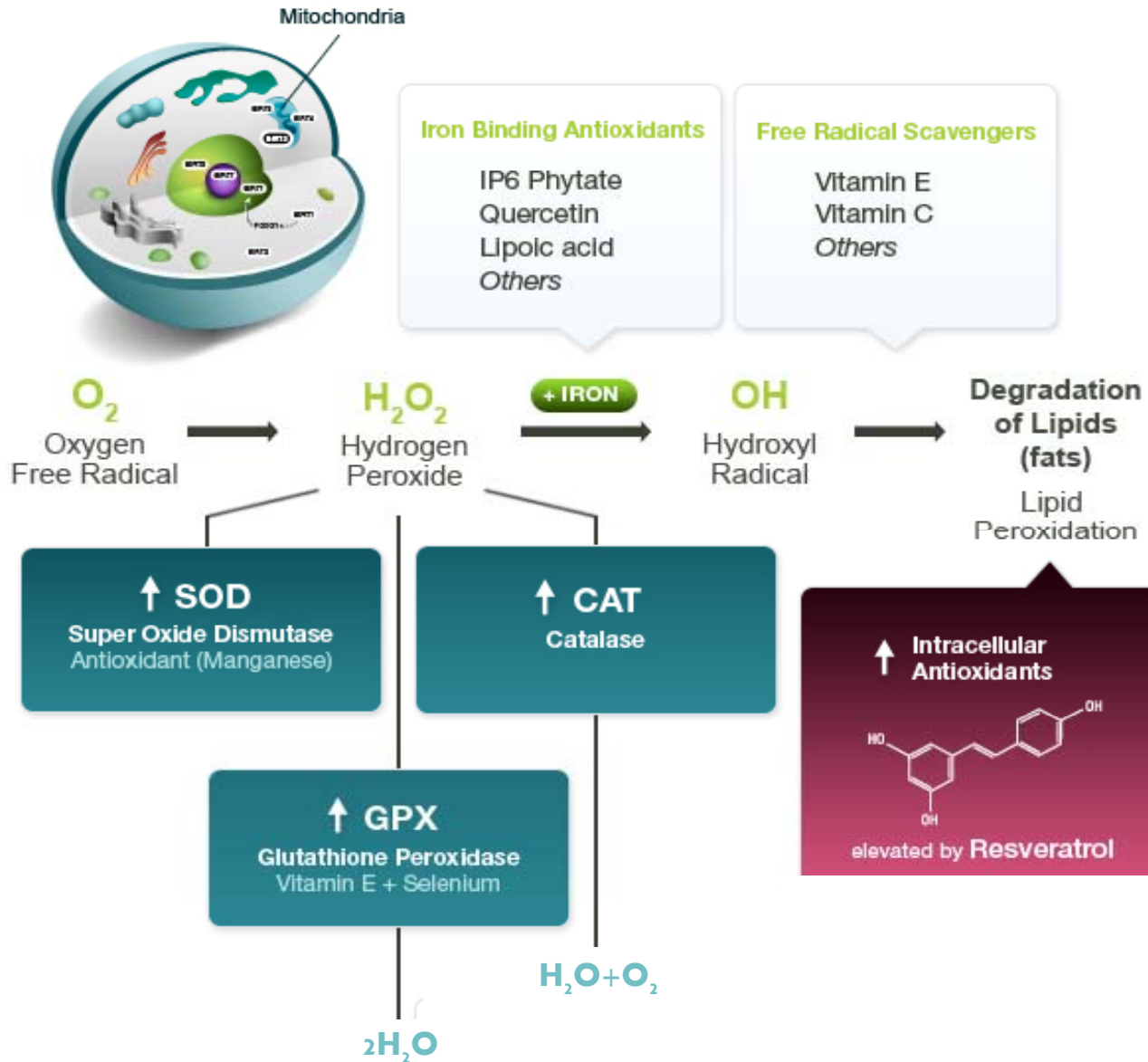
(1)

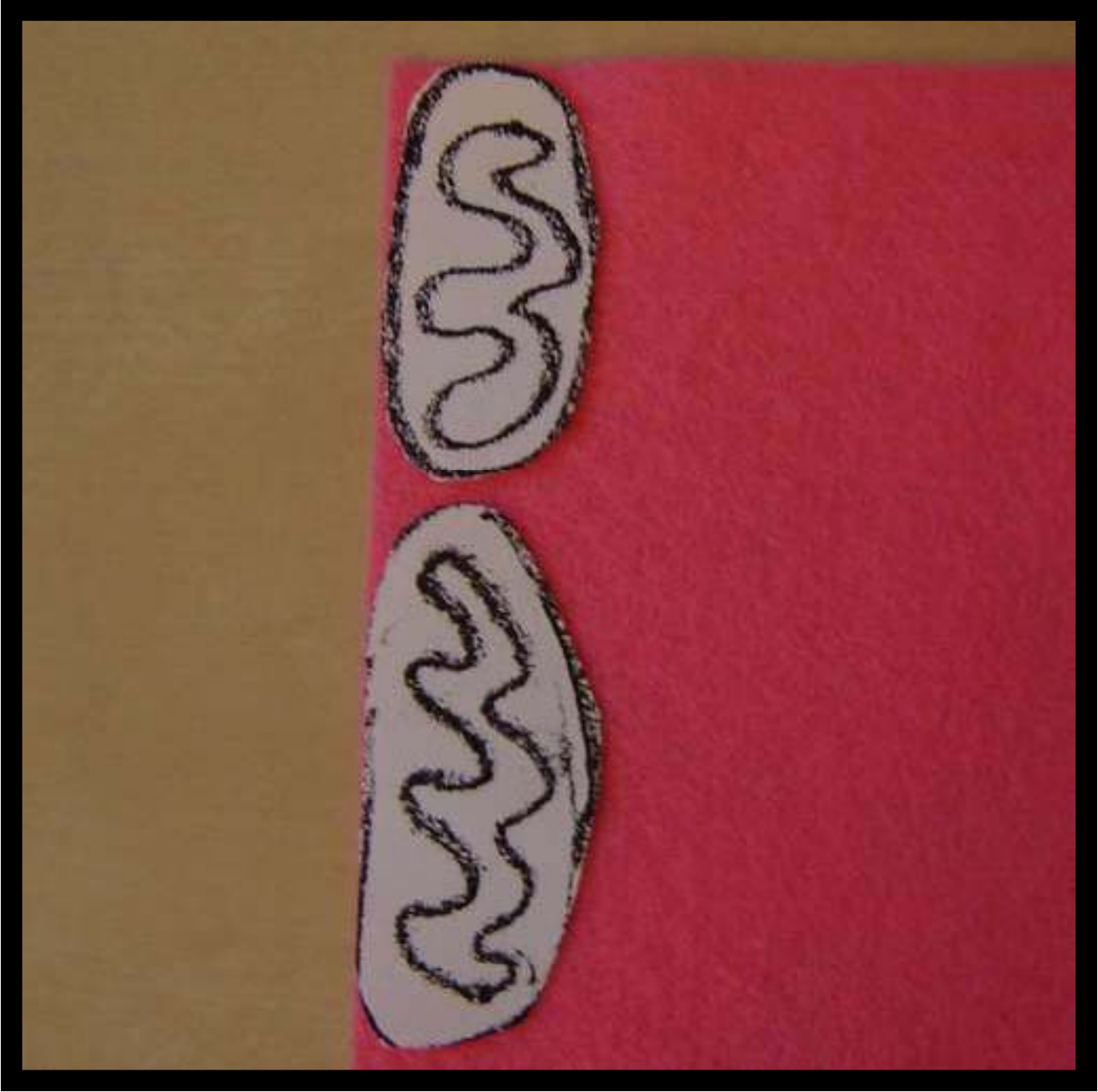
Tipo de droga	Ejemplos	Diana	Actividad citotóxica	Enfermedad	Uso clínico o Experimental
Inducen daño al DNA	-Etopósido -Cisplatino -AraC 5FU	-Topoisomerasa II -Induce modificaciones al DNA -Inhibidores selectivos de síntesis de DNA	-Arresto ciclo celular, Activación de p53 -Activación de p53 -Activación de p53	-Tumores -Céls. germinales, mama, cabeza y cuello, ca. de pulmón -Leucemia mieloide aguda, cáncer de ovario (Ara C) mama, ca. gastrointestinal (5FU)	-Fase I tumores sólidos, fase II ca. ovario, gliomas. -Ampliamente prescrito para diferentes tumores -Fases I, II y III; prescrito para ciertos cánceres.
Inhibidores de microtúbulos	-Taxol (paclitaxel) -Vincristine, vinblastine	- β -tubulina (estabiliza microtúbulos) -Tubulina (desestabiliza microtúbulos)	-Arresto ciclo cel, apoptosis dependiente de Bim -Arresto de ciclo cel, activación de p53, fosforilación Bcl-2	-Mama, pulmón y ovario. -Leucemia, linfoma y tumores de mama y pulmón	Prescrito
Avicinas		Ubiquitinación/vía del proteosoma? PI3K?	Arresto del ciclo cel, MOMP	Líneas tumorales, carcinogénesis de piel en ratones, químicamente inducida	Prescrita
Inhibidores de Bcl-2/Bcl-x	HA14-1, antimicina A, BH3Is, YC-137	Bcl-2 ó Bcl-x	Inhibición de Bcl-2 ó Bcl-x, MOMP	Antitumor contra cels. sobreexpresando Bcl-2	Líneas cels. sobreexpresando Bcl-2 (HA14-1, YC-137) ó Bcl-2/Bcl-x (antimicina A), in vitro e in vivo (BH3Is, YC-137)
Miméticos solo BH3	Péptido BH3 engrapado a Bid, BH3s tendiendo un puente con lactam, Bax, BH3	Bax/Bak ó Bax/Bcl-2	Activación de Bax ó Bak, inducción de MOMP	Antitumor en líneas cels. y en modelo de leucemiade ratón (SAH BH3)	Modelo de ratón (SHAB BH3)

Tipo de droga	Ejemplos	Diana	Actividad citotóxica	Enfermedad	Uso clínico o Experimental
Cationes lipofílicos deslocalizados (DLCs)	MKT-077, dequalenio (DEQ-B), F16	Matríz mitocondrial ($\Delta\Psi_m$)	Arresto de ciclo cel., inhibición de la respiración, MOMP	Mama, ovario, endometrial, colon, ca. pulmón de céls. no-pequeñas	Fase I de quimioresistencia en tumores sólidos (MKT-077), in vitro (F16)
Agentes lipofílicos	Hiperforina	Mitocondria	Pérdida de $\Delta\Psi_m$ MOMP	Inhibición crecimiento tumoral, invasión y metástasis	Previene esparcimiento de cáncer y crecimiento metastásico en ratas y ratones
Fotosensibilizadores catiónicos	Rodamina 123, kriptofalocianinas, porfirinas catiónicas	Matríz mitocondrial ($\Delta\Psi_m$)	Fotodaño mitocondrial, inhibición enzimática de cadena respiratoria, MOMP	Líneas tumorales de rata y ratón	Preclínica
Hidroxicalconas	Phloretina, isoliquiritigeno, buteína	Mitocondria	Desacople mitocondrial, pérdida de $\Delta\Psi_m$, toma incrementada de oxígeno	Leucemia K562, mama, y melanoma	Preclínica
Péptidos citotóxicos	-(KLAKLAK) ₂ -GSAO	-Matríz mitocondrial -ANT	-Pérdida función de barrera membranal, hinchamiento mitocondrial -PT dependiente de Ca ²⁺ , depleción de ATP, MOMP	-Activ. antitumoral en ratones, toxicidad selec. para céls. endoteliales angiogénicas -Inhibe el crecimiento tumoral en ratones	En ratones
Inhibidores de cadena respiratoria	-Inhibidores basados en benzopiranos, trióxido de arsénico (ATO) -Inhibidores poliquétidos -Tamoxifén	-Complejo I -F(0)-F(1)-ATPasa -Complejo III/IV	-No descrito -No descrito -Desacople mitocondrial MOMP	-Cáncer -Líneas tumorales -Cáncer de mama	-Potencial quimioterapéutico/candidatos quimiopreventivos -Líneas tumorales humanas -Prescrito
Fotosensibilizadores aniónicos	Verteoporfina	ANT	Generación de ROS, PT y MOMP	Degeneración macular relacionada con la edad	Prescrito
Ligandos de benzodiazepinas	PK1195, R05-4864	Receptor benzodiazepínico mitocondrial	PT y MOMP	Incrementa citotoxicidad de doxorubicina, etopósido, radiación ionizante en líneas tumorales humanas	Ensayos en líneas tumorales y ratones

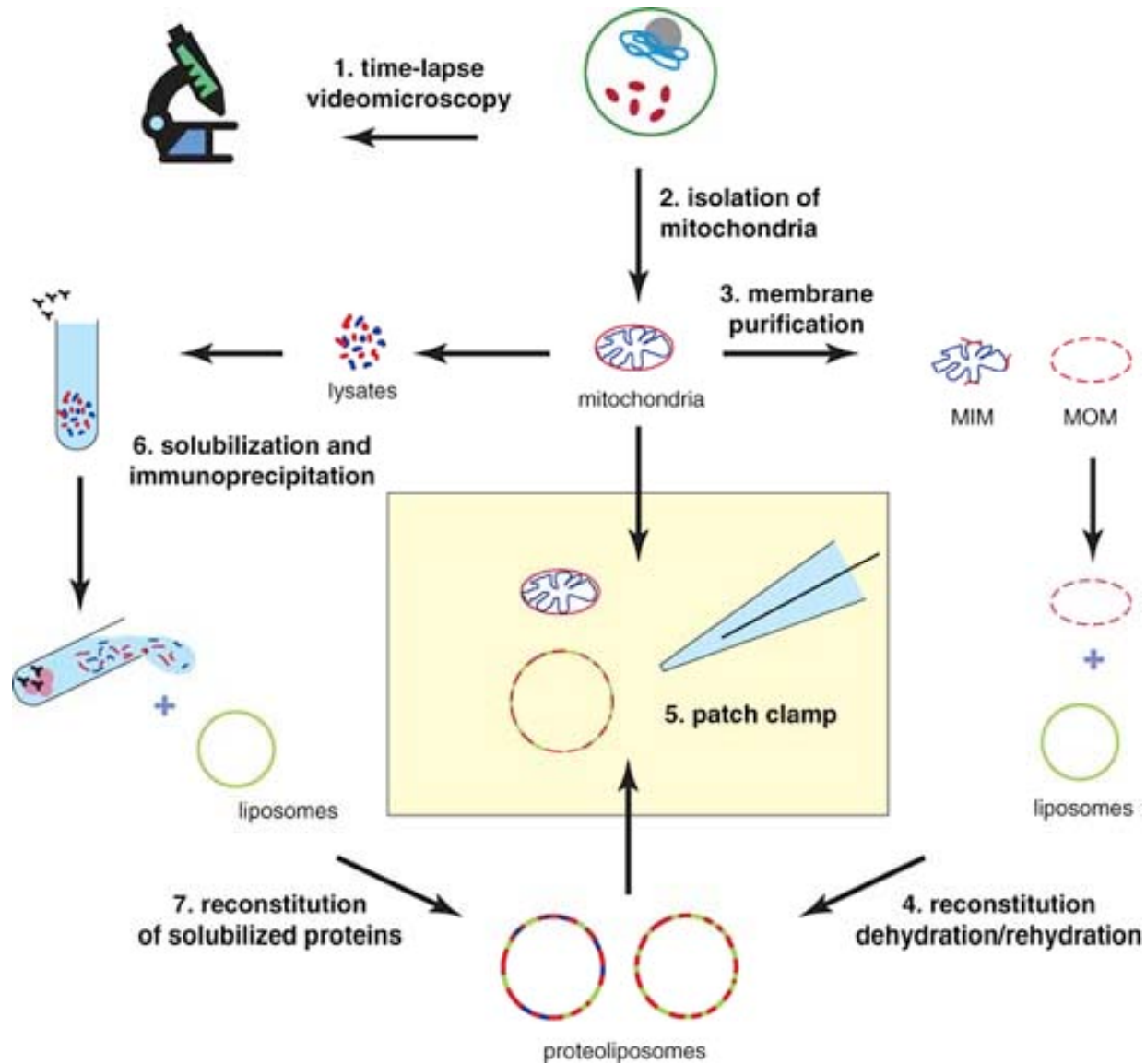
Tipo de droga	Ejemplos	Diana	Actividad citotóxica	Enfermedad	Uso clínico o Experimental
Generadores de ROS	-CD437, ácidos grasos de cadena corta (propionato, acetato) -ATO -Bortezomib (Velcade)	-ANT -ANT -Proteosomas	Generación de ROS, PT y MOMP	-Tumores sólidos, ca. cutáneos y leucemias (CD437), cels. de ca. colorectal (ácidos grasos cadena corta) -Leucemia promielocítica aguda -Mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica	-Líneas tumorales e in vitro (CD437); líneas tumorales de ca. colorectal humano -Fase I/II de terapia dual ATO/ác. ascórbico para cels. mieloma quimiorresistente, cels. de leucemia diferenciadas por ésteres de forbol -Fase I/II para mieloma múltiple y algunos tumores sólidos
Otras drogas que tienen como blanco PTP	-MT-21 -Ácido betulínico -Lodamina -CsA	-ANT -PTP -ANT -Cyp D	PT y MOMP -Prevención de PT y MOMP	-Céls. HL-60 de leucemia humana -Céls. malignas de tumor cerebral, PNETs y melanoma -Tumores -Isquemia/reperfusión	-Líneas tumorales e in vitro -Líneas tumorales y ratones -Combinación con quimioterapia estándar para tumores sólidos, fase II/III para cánceres avanzados de mama, ovario y pulmón -Usado como inmunosupresor para trasplantes, neuroprotección en ratas.
Antioxidantes	-SOD Mn -MCI-186 -MitoVitE, MitoQ (blanco en la mitocondria con el catión lipofílico TPP)	-Mitocondria -Mitocondria -Mitocondria ($\Delta\Psi_m$)	-Prevención de MOMP -Inhibición de PT y MOMP -Inhibición de MOMP, prevención de peroxidación de lípidos, estrés oxidativo y daño.	-Isquemia/reperfusión -Lesión por reperfusión en ratas -Previene el daño mitocondrial inducido por H_2O_2	-En ratones transgénicos -En ratas -En líneas celulares humanas

Como detoxifica la mitocondria el O₂ y los RL

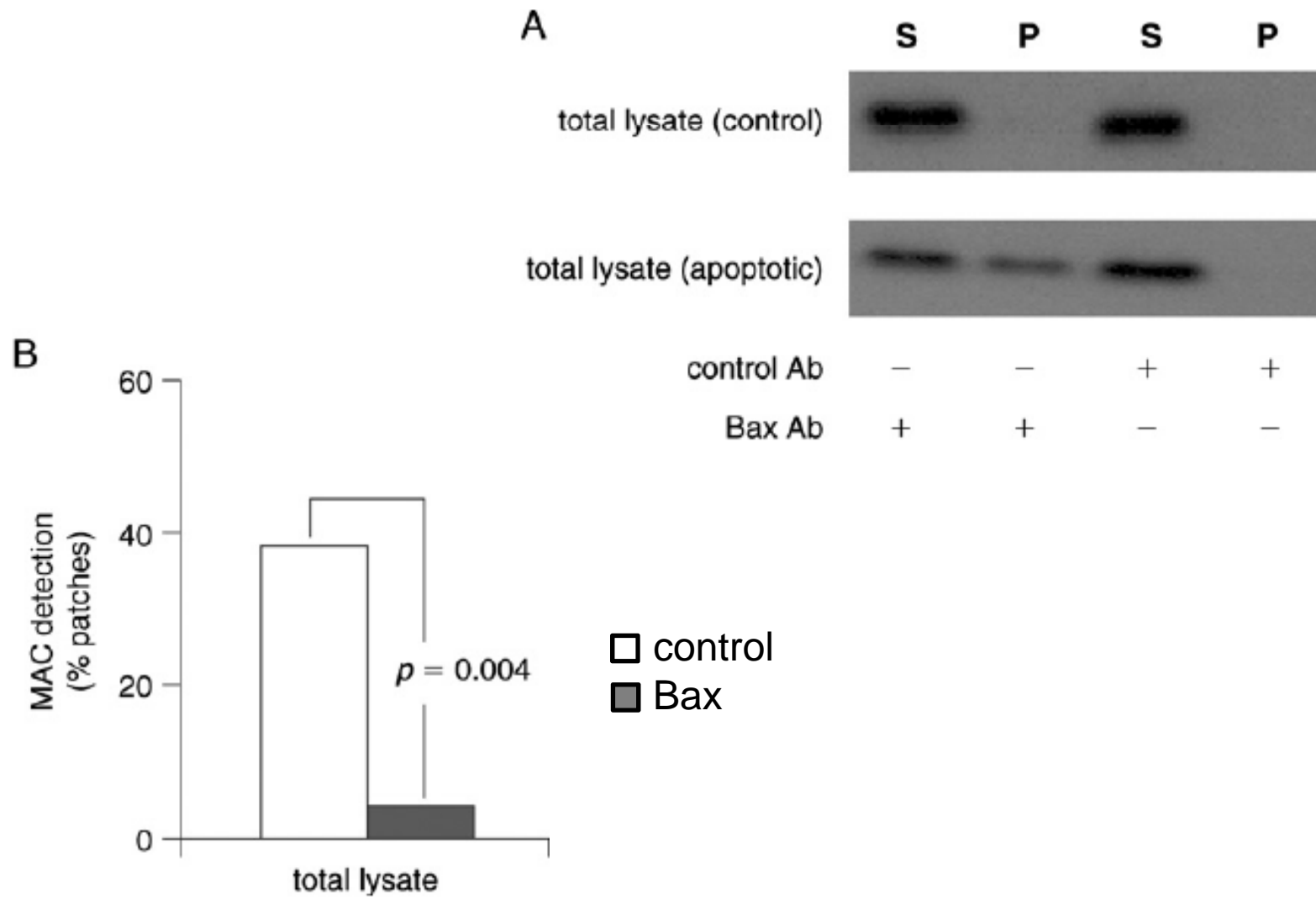




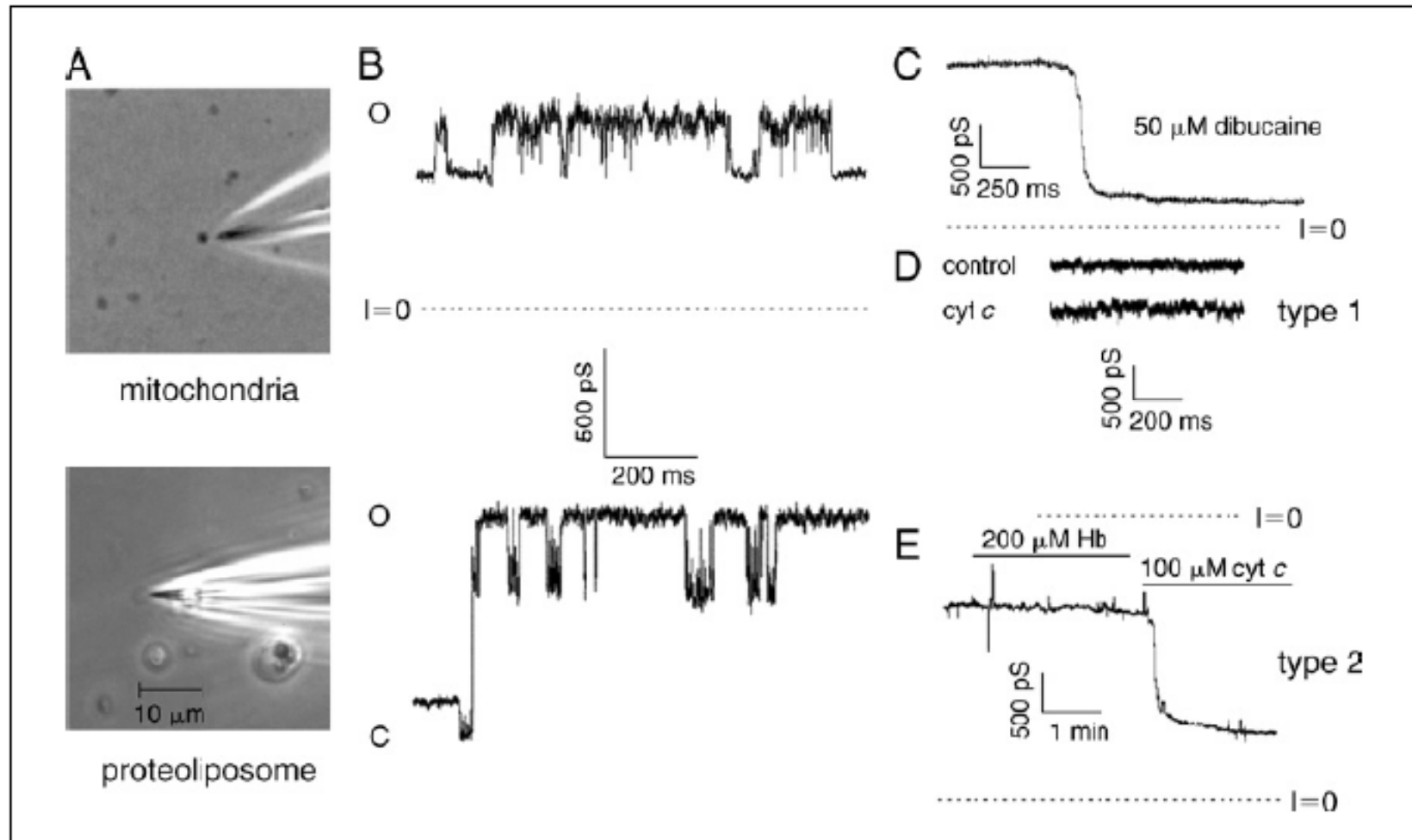
Métodos para detección de MAC



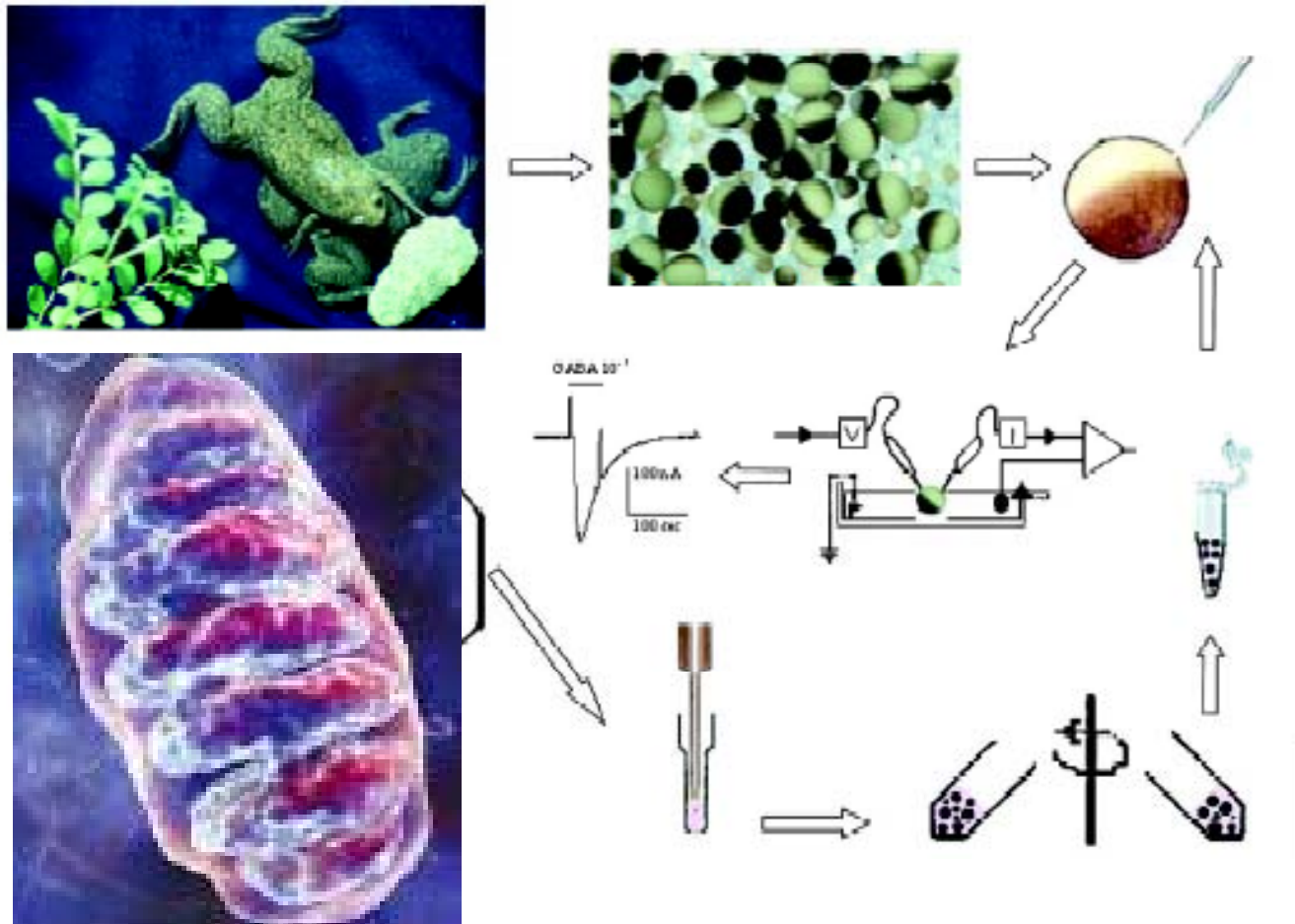
Fraccionamiento celular para Western blot



Comportamiento de un canal MAC



Microtransplantación



The metal-coordinated Casiopeína III Ea induces the petite-like phenotype in *Saccharomyces cerevisiae*.

Angelica López-Rodríguez^{1,4}, Alfonso Carabez-Trejo¹, Fernando Rosas-Sánchez, Carmen Mejía, Lena Ruiz-Azuara, Ricardo Miledi, Ataúlfo Martínez-Torres.

Instituto de Neurobiología, UNAM-Campus Juriquilla, *Querétaro, México*. Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM y Departamento de Química Inorgánica y Nuclear, Facultad de Química, UNAM, México. ¹Molecular Neurophysiology Section, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, USA

(BIOMETALS (2011) *en prensa*)

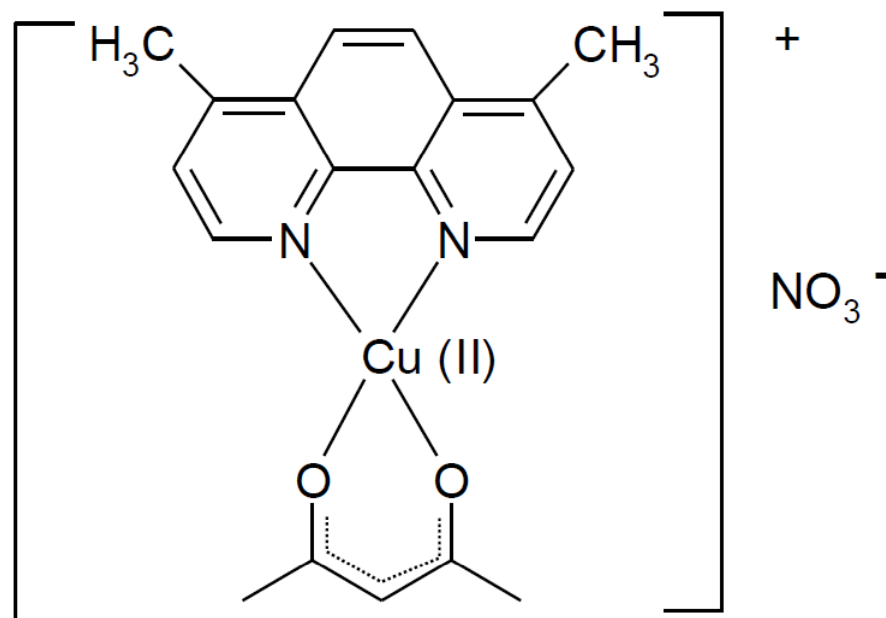


Figure 2

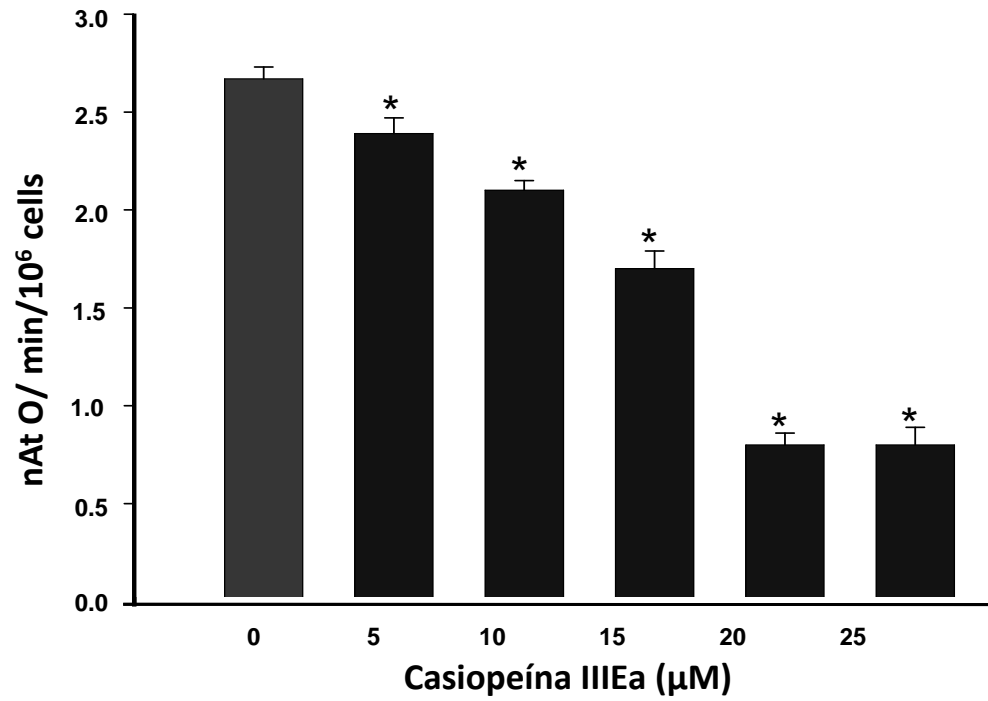
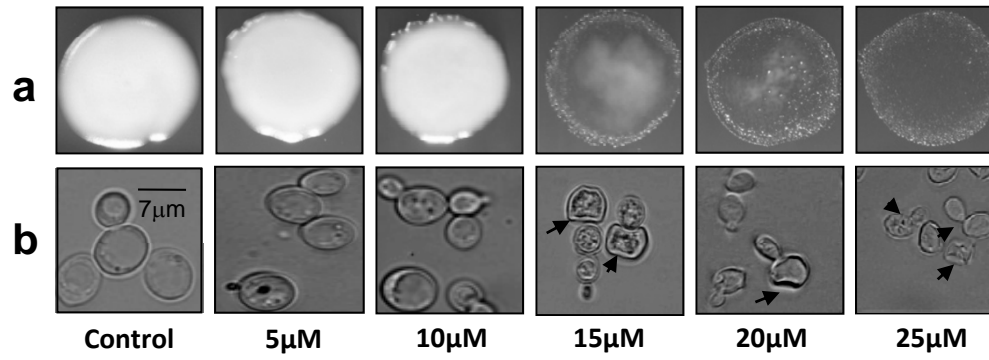


Figure 3

Figure 5

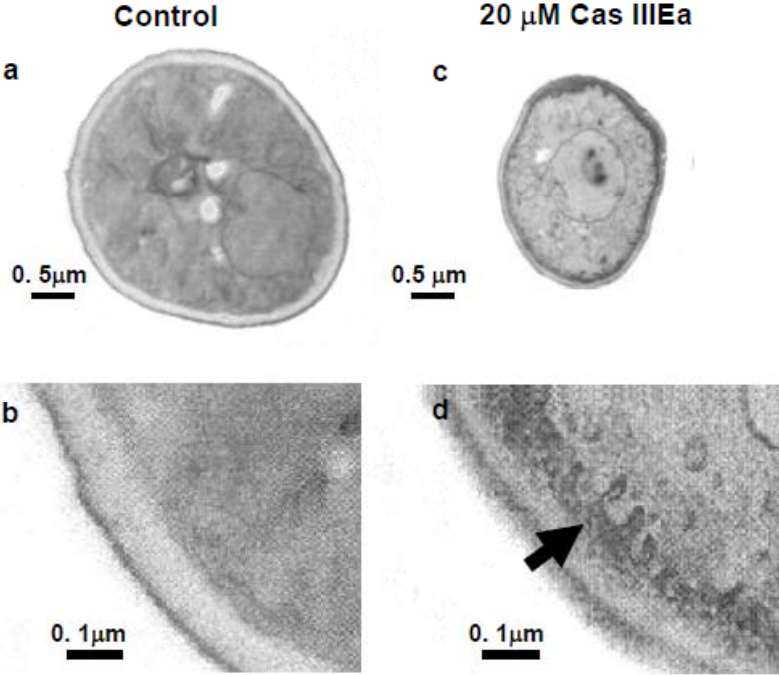
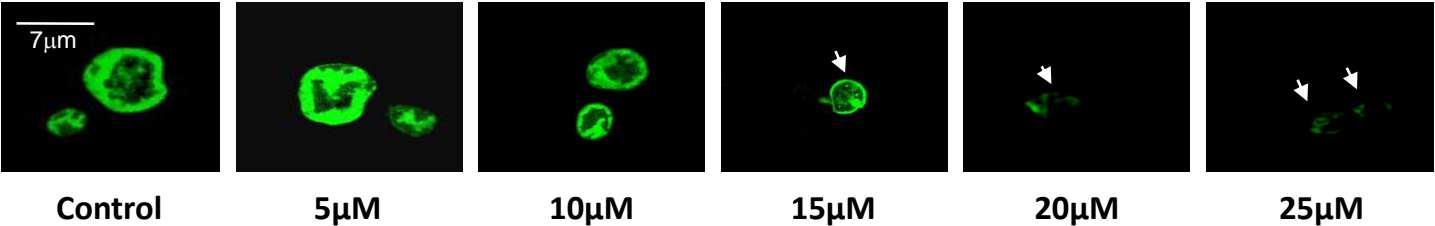


Figure 6

Figure 4

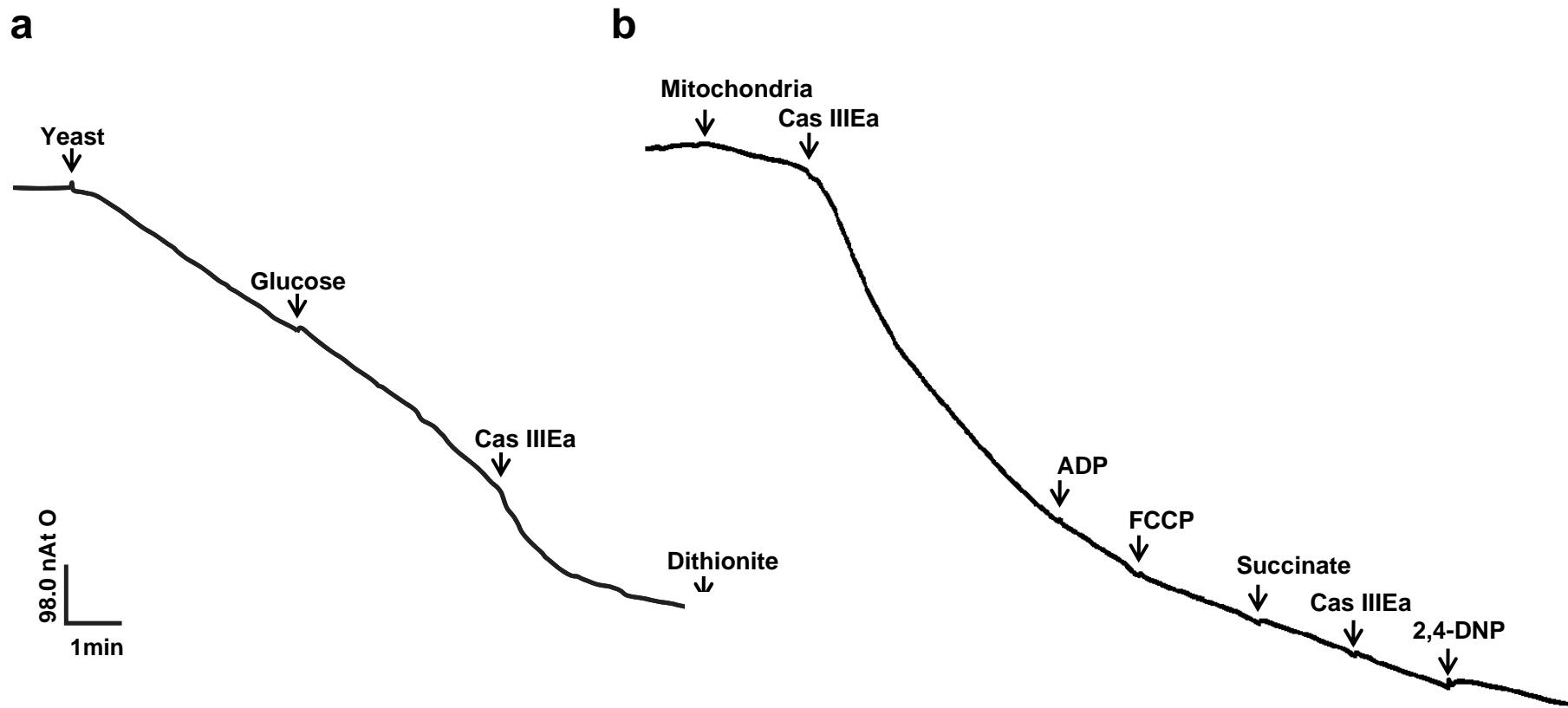


Figure Supplementary 1

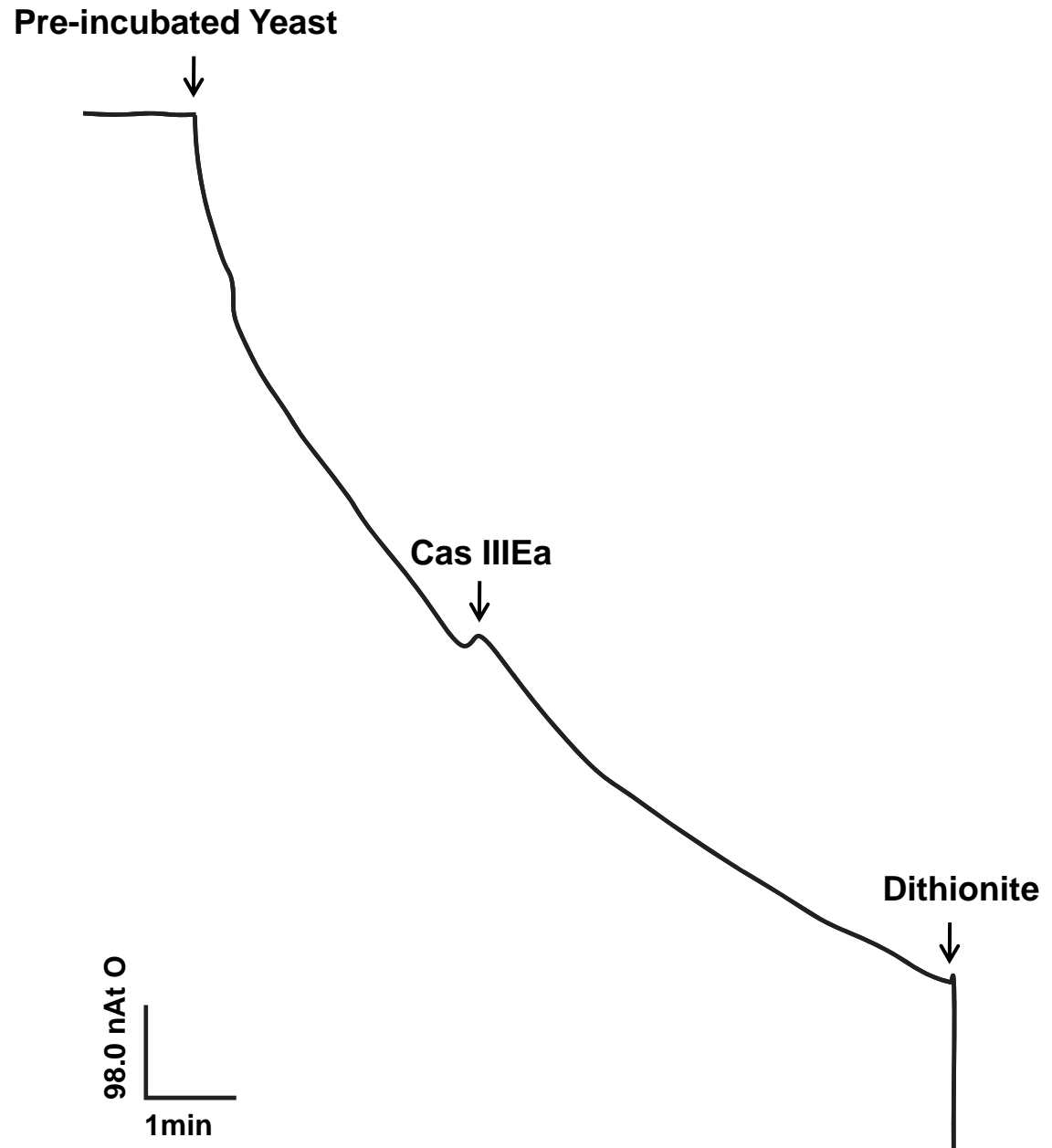


Figure Supplementary 2

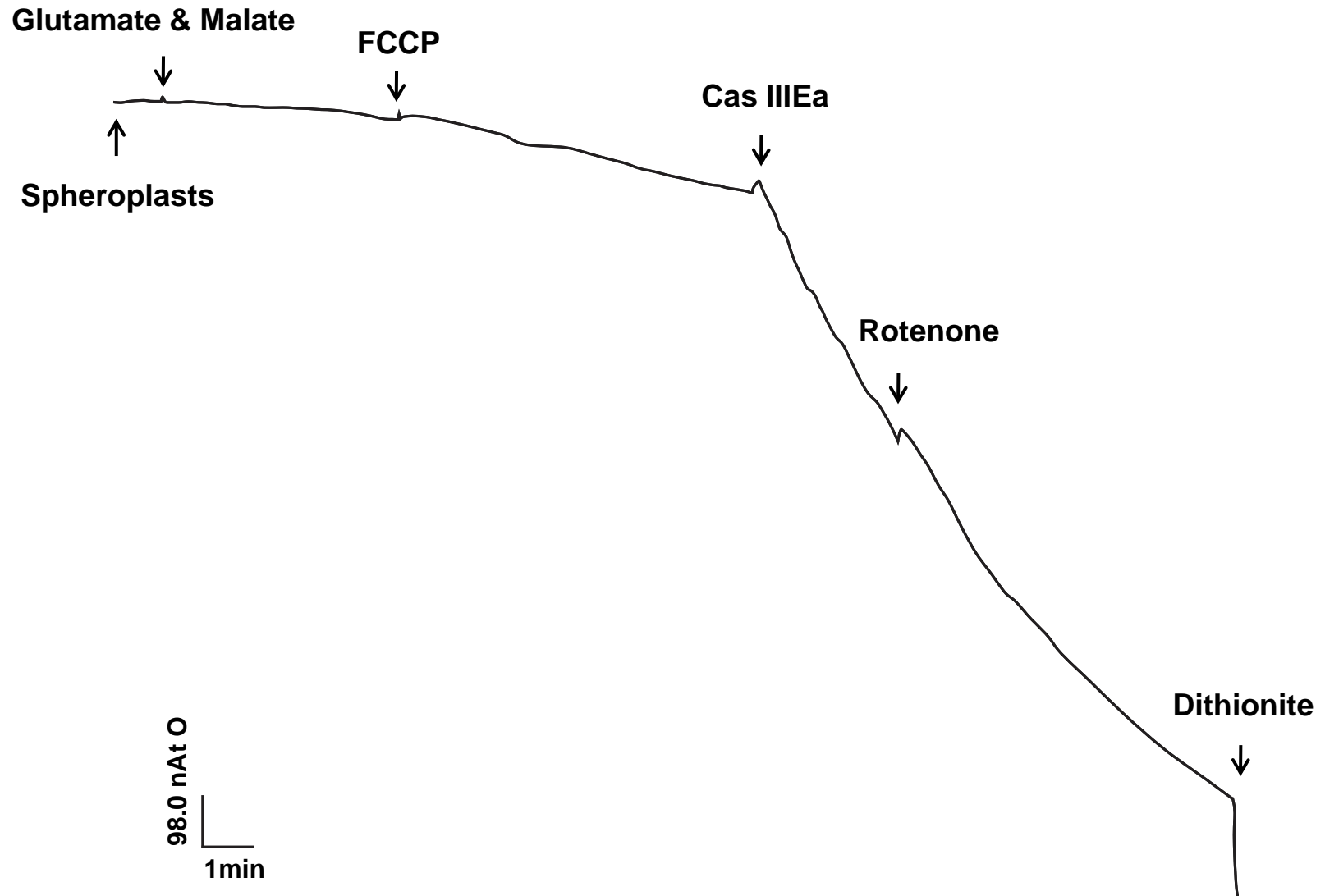
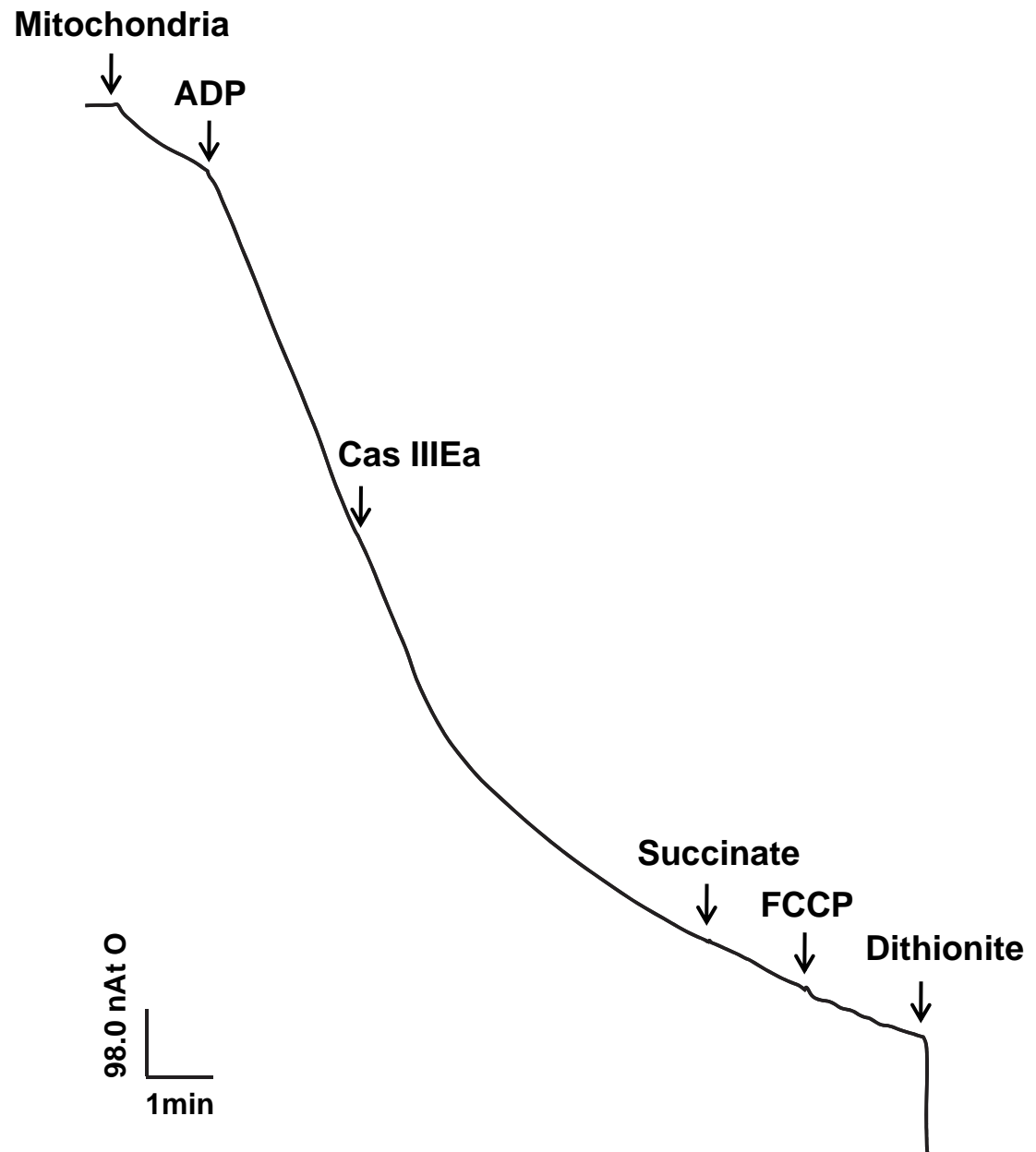


Figure Supplementary 3



© Original Artist
Reproduction rights obtainable from
www.CartoonStock.com



"Your Honor, my client is an eminent scientist, and he pleads not guilty on the grounds that his mitochondria made him do it."