

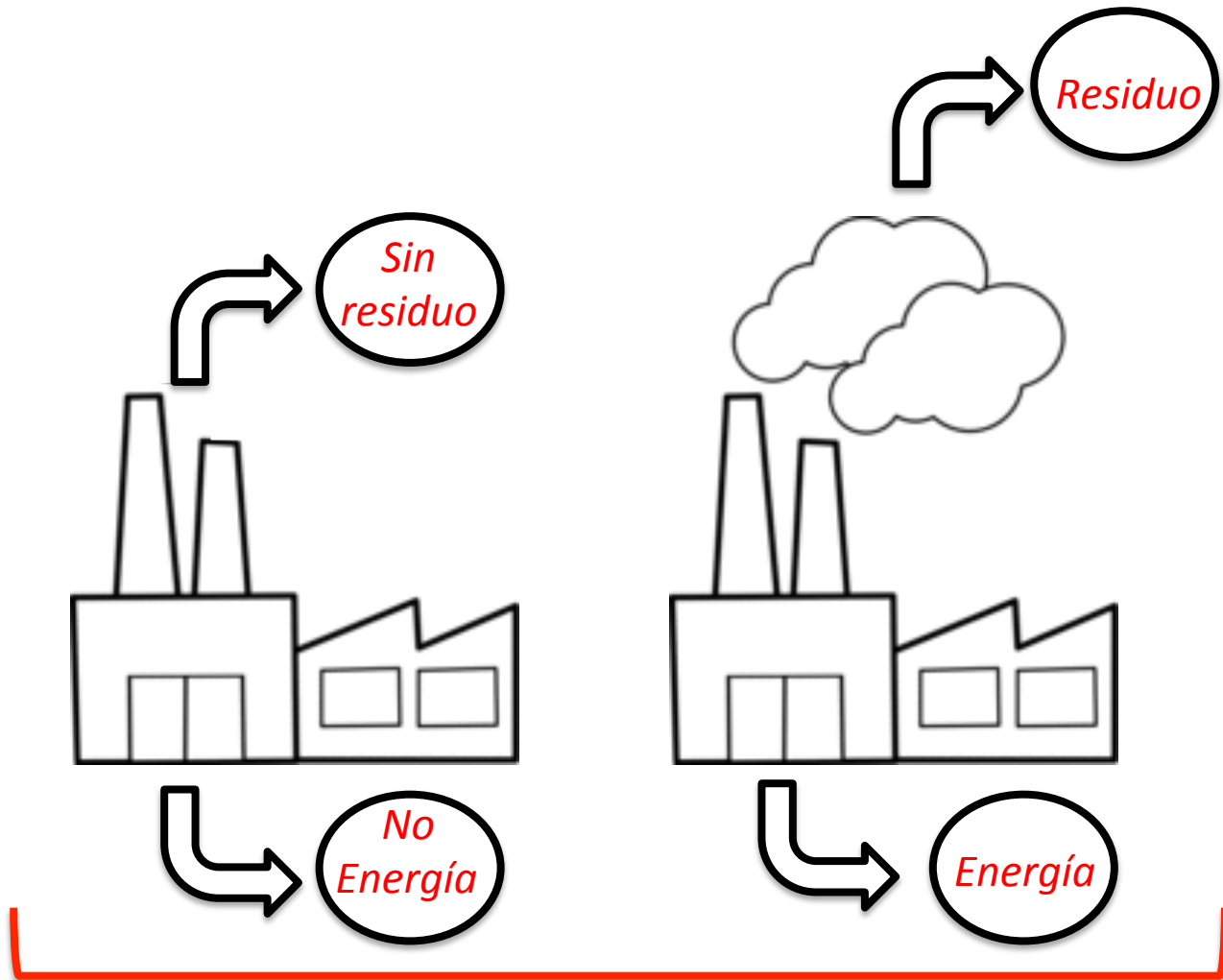
Mitophagy: Basic Mechanism and Potential Role in Kidney Diseases

Chenyuan Tnag^a, Liyu He^a, Jing Liu^a, Zheng Dong^{a,b}

^a Department of Nephrology, The Second Xiangya Hospital, Central South University, Chansha, China;

^b Department of Cellular Biology and Anatomy, Medical College of Georgia at Georgia Regents University and Charlie Norwood VA Medical Center, Augusta, USA.

Fernando Lombi
Octubre 2015

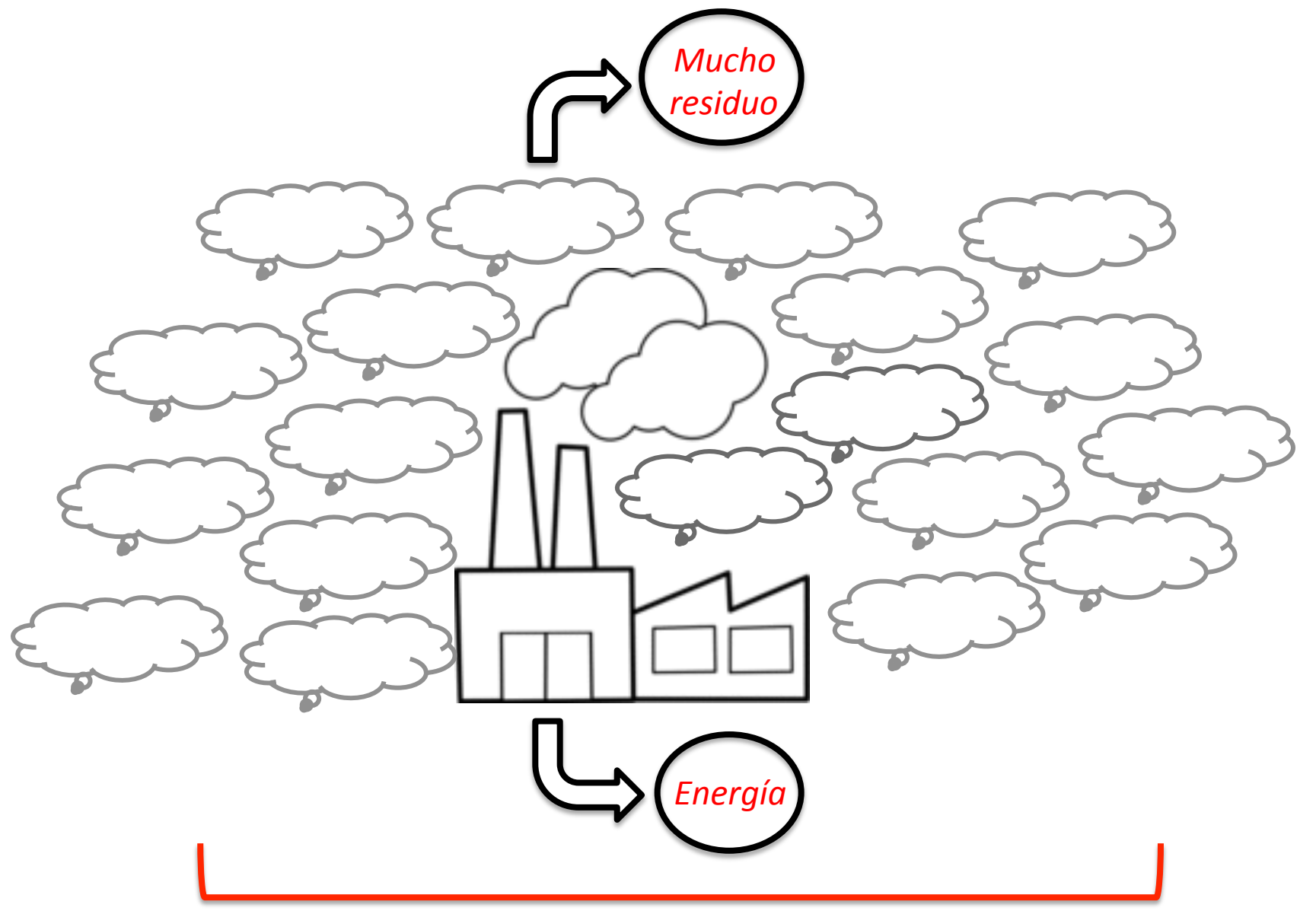


E Q U I L I B R I O

*Mucho
residuo*

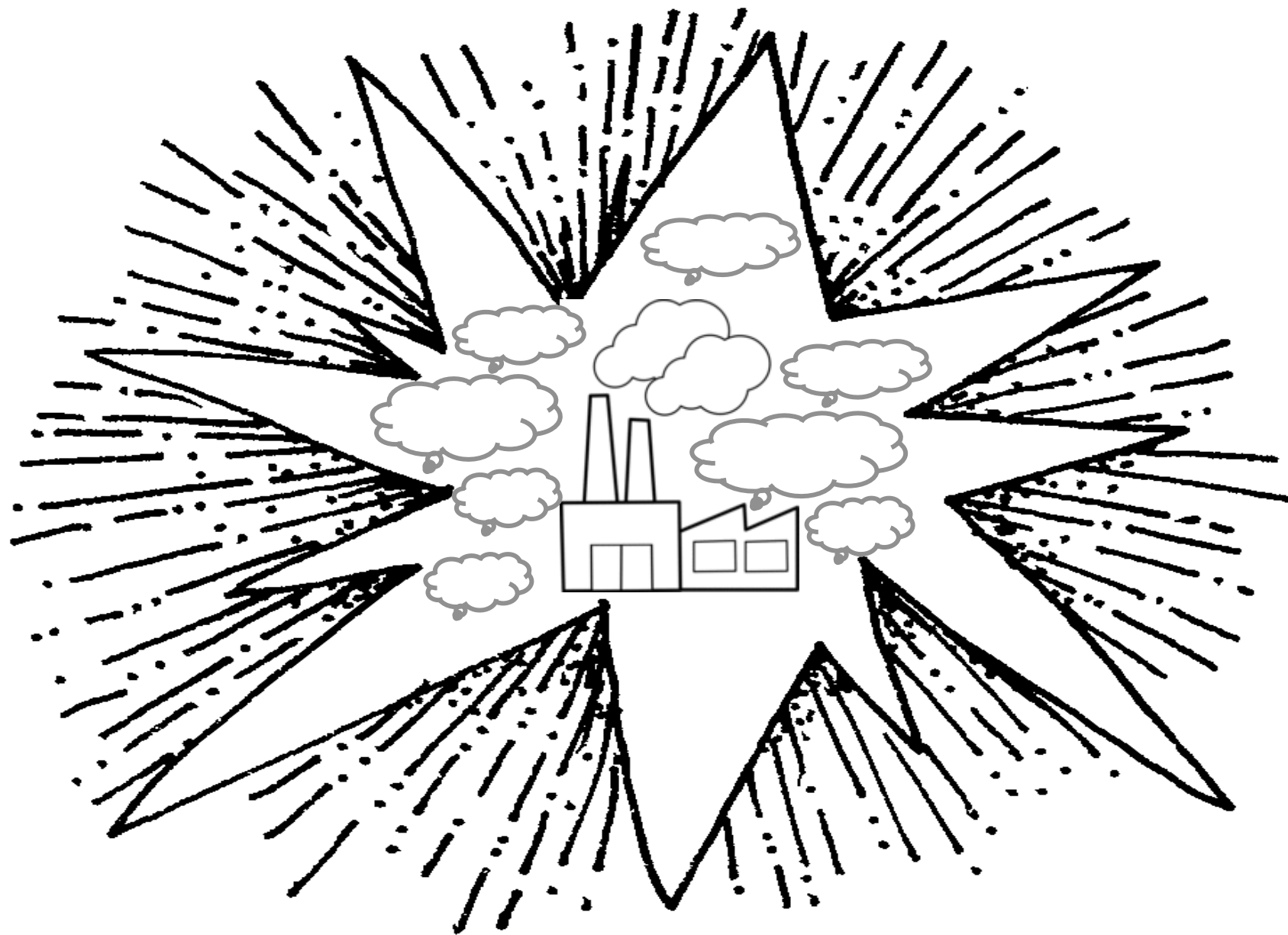
Energía

D E S E Q U I L I B R I O

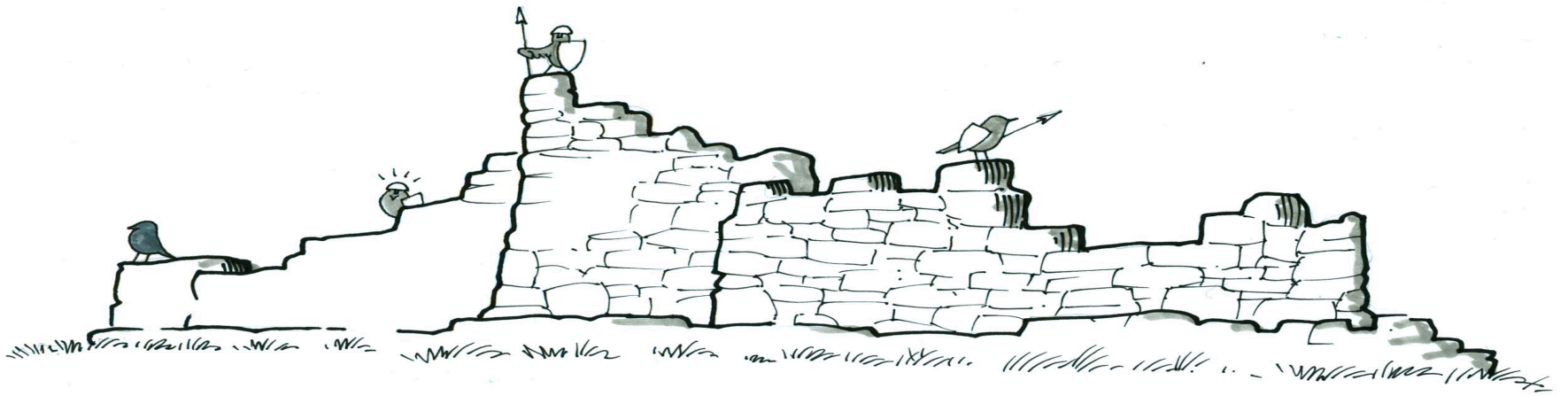




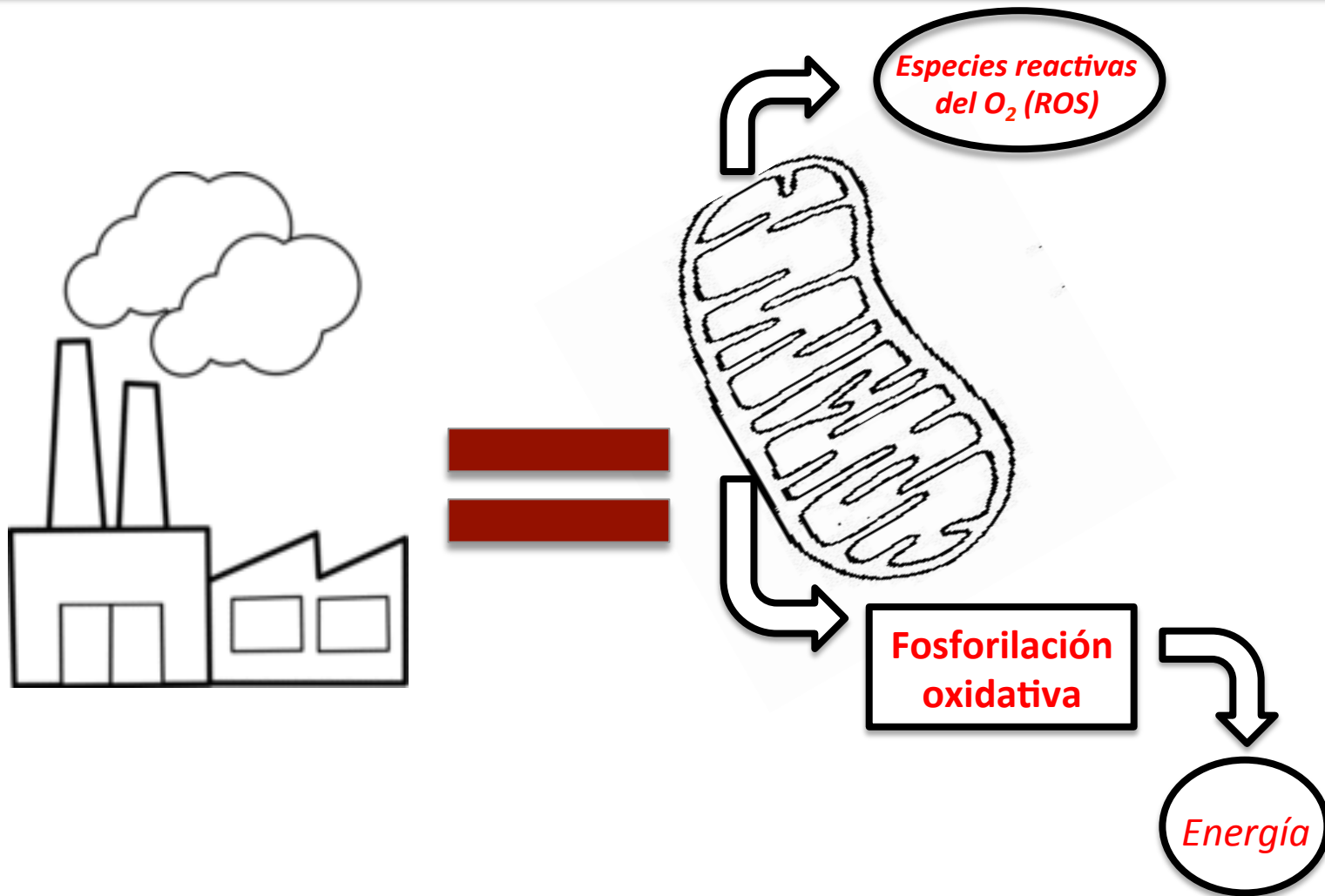
Selva Negra (luvia ácida) ALEMANIA

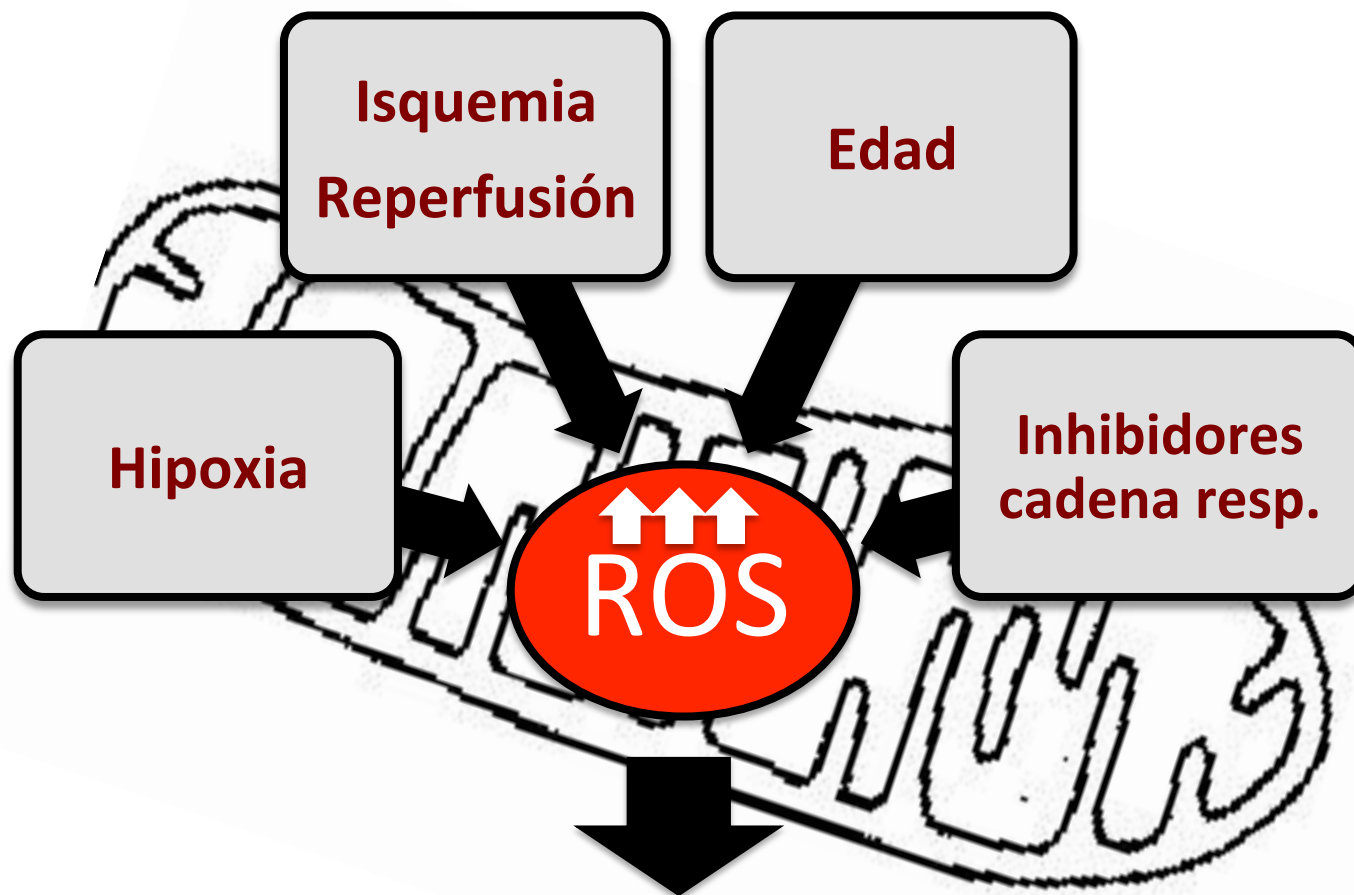


D E S E Q U I L I B R I O = E X P L O S I Ó N

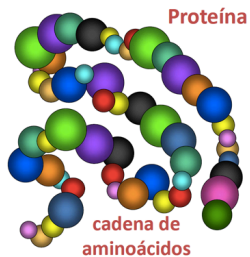


MITOFAGIA: Mecanismos básicos y potencial rol en las enfermedades renales.

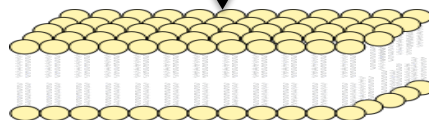




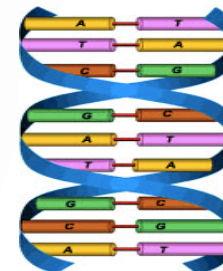
DAÑO



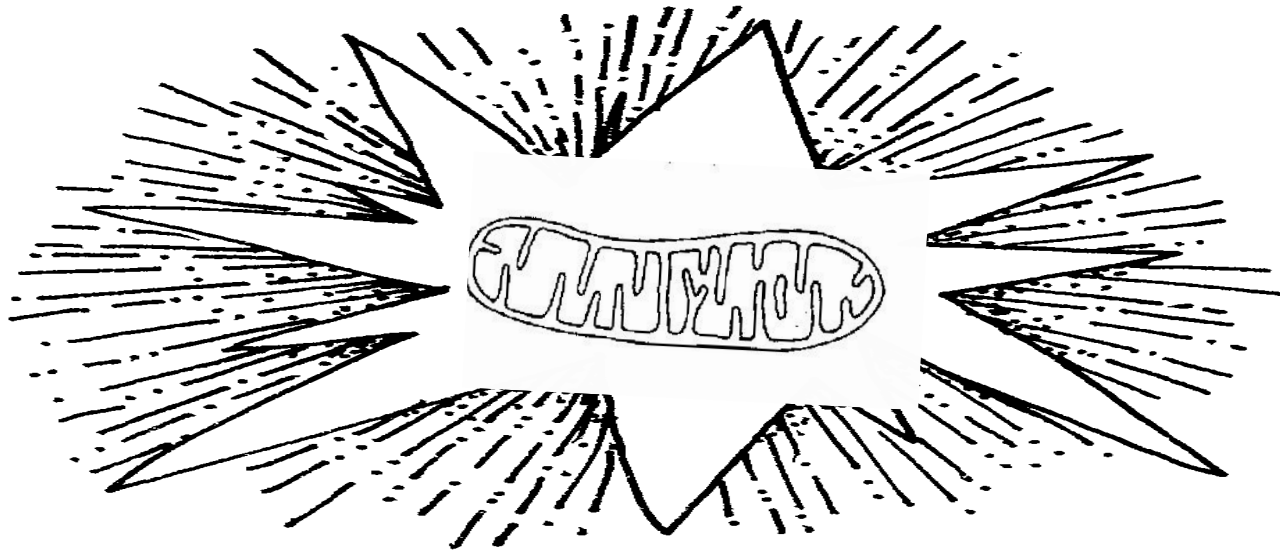
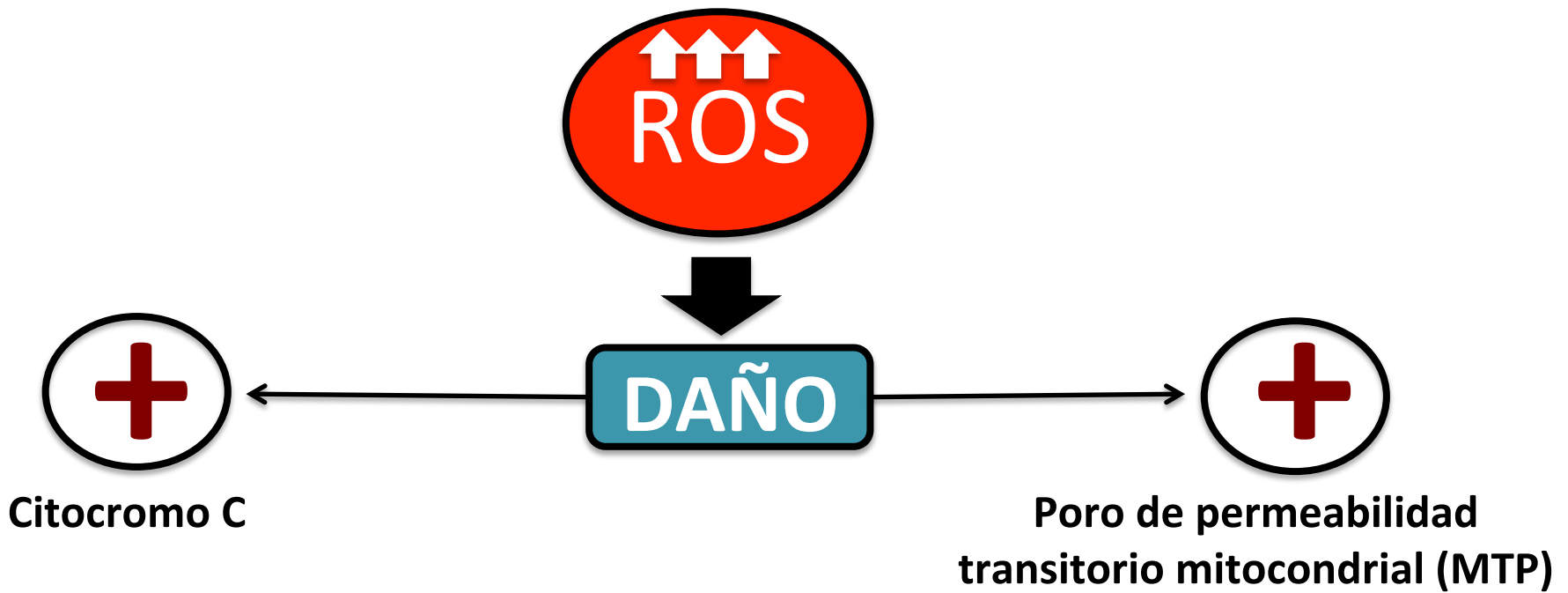
Proteínas mitocondriales



Lípidos mitocondriales



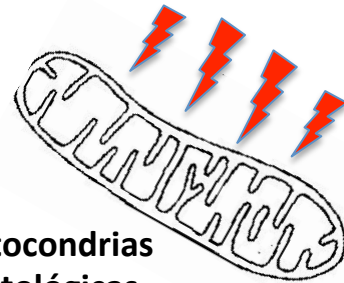
ADN mitocondriales



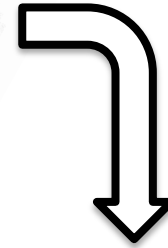
Activación moléculas pro-apoptóticas = Muerte celular



Órgano metabólicamente muy activo por ende rico en mitocondrias.



Mitocondrias patológicas



IRA / IRC



Por esta razón las mitocondrias están sometidas a un estricto proceso de **CONTROL DE CALIDAD** a través de la

MITOFAGIA

Eliminación selectiva por vía de la autofagia de las mitocondrias disfuncionales o dañadas.

Defectos en la MITOFAGIA se asocian a *IRA, IRC, Cancer, ICC, Enf. Neurodegenerativas.*

- La **AUTOFAGIA** juega un rol crítico en la homeostasis celular en condiciones de estrés, diferenciación y desarrollo.
- Constituye un sistema de conservación intracelular que consiste en la degradación de organelas y la prolongación de la vida media de la célula.
- Hay tres tipos de **AUTOFAGIA**:

Macroautofagia { Se forma una única organela con doble membrana llamada autofagosoma

Mediada por chaperonas { Estas median la degradación por los lisosomas

Microautofagia { Un lisosoma engloba directamente un sector del citoplasma

MITOFAGIA



Fisiológica



Rol esencial en el desarrollo,
ejemplo: *maduración de reticulocitos.*



Patológica




Presente en estados representados por: *edad, miopatias, enf. neurodegenerativas, enf. autoinmunes, enf. cardiacas, enf. renales.*


Vías moleculares más estudiadas

- PINK 1 / Parkin
- BNIP 3 / NIX

 PTEN – induced putative kinasa 1 (**PINK 1**)

 E₃ ubiquitin protein (**Parkin**) como las mitofusinas *Mfn 1* y *2*

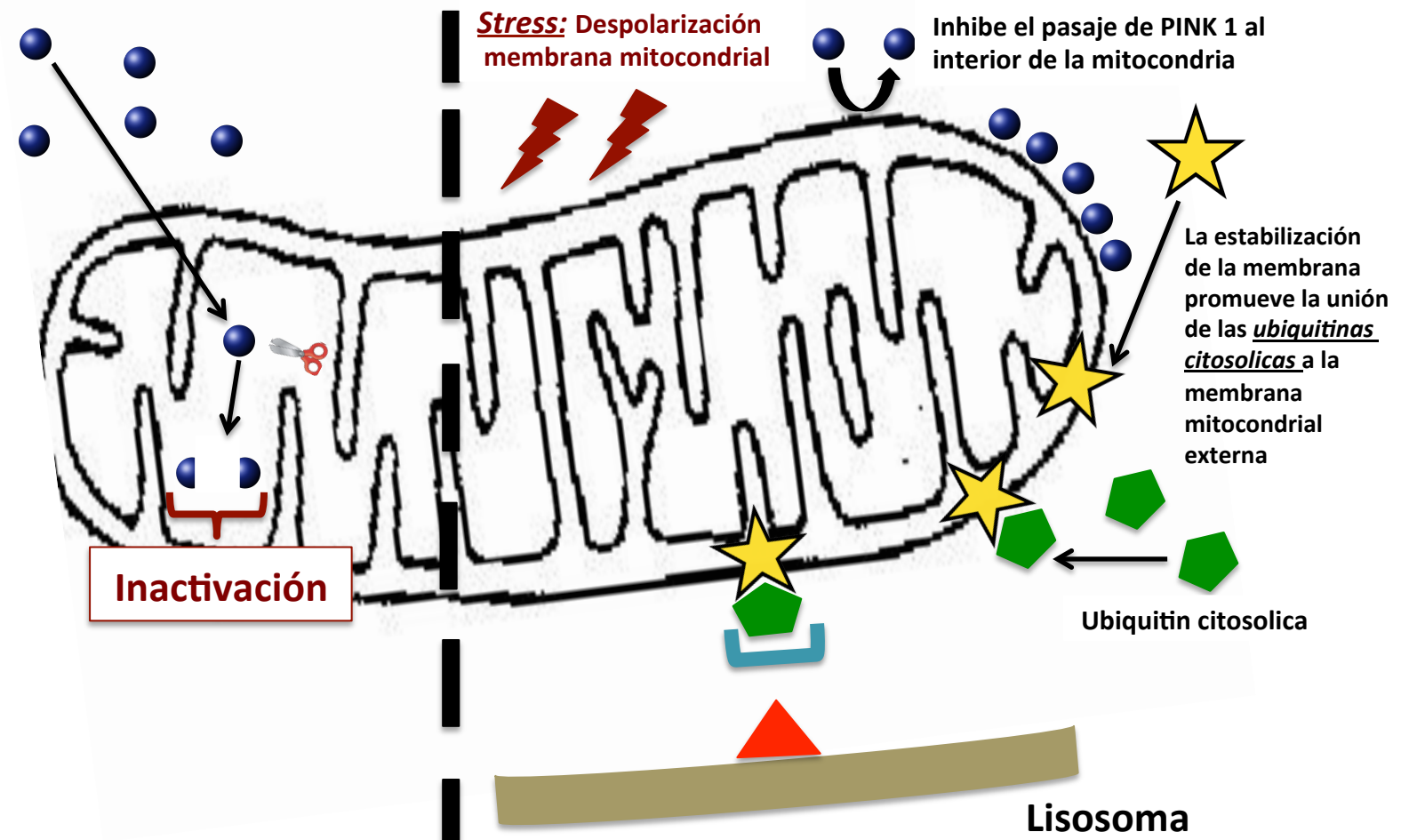
 Proteasa (**PARL**)

 Promueve al autofagosoma (**P62**)

 **LC3**

 Ubiquitin citosolica

Vía PINK/Parl



Salud

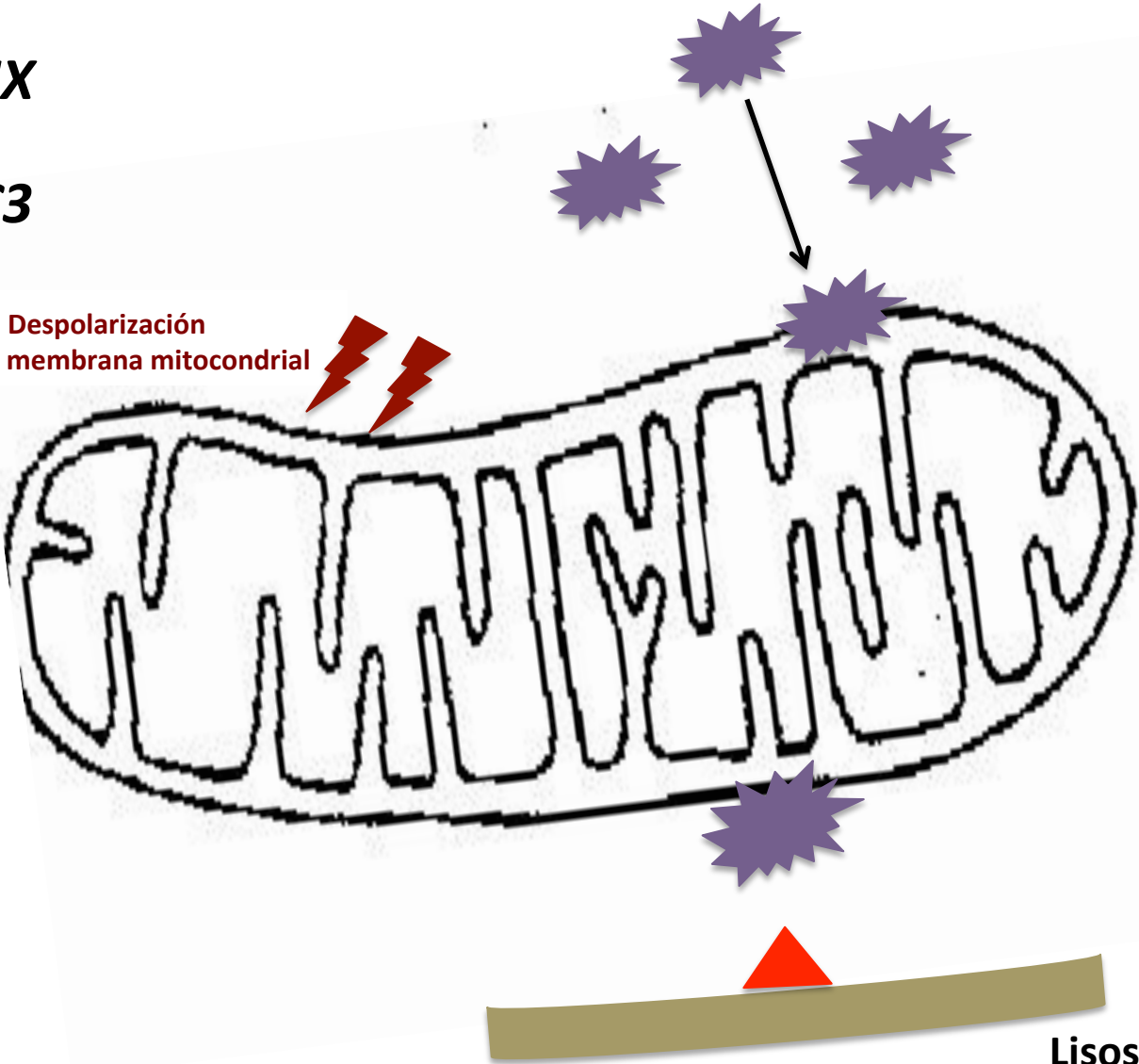
Enfermedad

Maduración Reticulocitos

 **NIX**

 **LC3**

Despolarización
membrana mitocondrial



Vía NIX

Lisosoma

Hipoxia



NIX



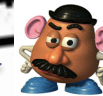
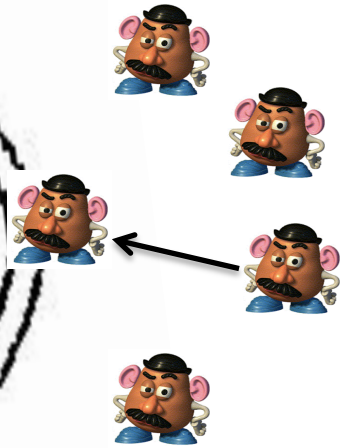
BNIP 3



LC3

Vía BNIP 3 / NIX

Despolarización
membrana mitocondrial

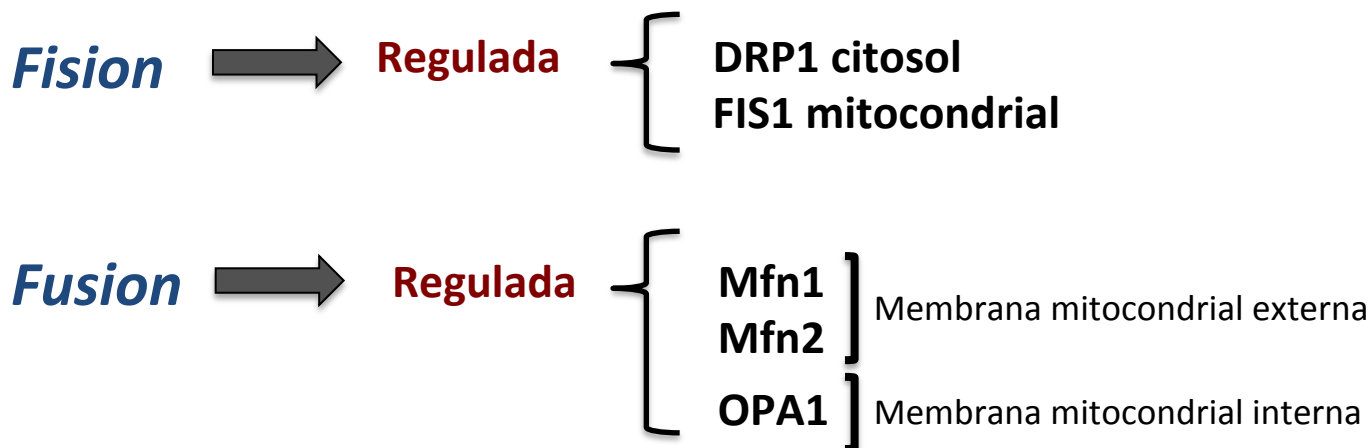


Lisosoma

Ante situaciones de **hipoxia** es esencial disminuir la cantidad de mitocondrias dañadas para disminuir la concentración de ROS

DINAMICA MITOCONDRIAL

- A diferencia de otras organelas de la célula, las mitocondrias no pueden ser generadas de nuevo, sino que proliferan por el crecimiento y la división de las organelas pre-existentes.
- Debido a ello, los procesos de fusión y fisión de las mitocondrias deben estar estrechamente controlados para procurar un equilibrio correcto y éste es requerido para el mantenimiento de la morfología mitocondrial o para desplazarlo y adaptarlo a las condiciones fisiológicas cambiantes.
- Los ciclos de Fisión y Fusión se repiten regulados por las familias de las GTPasas.



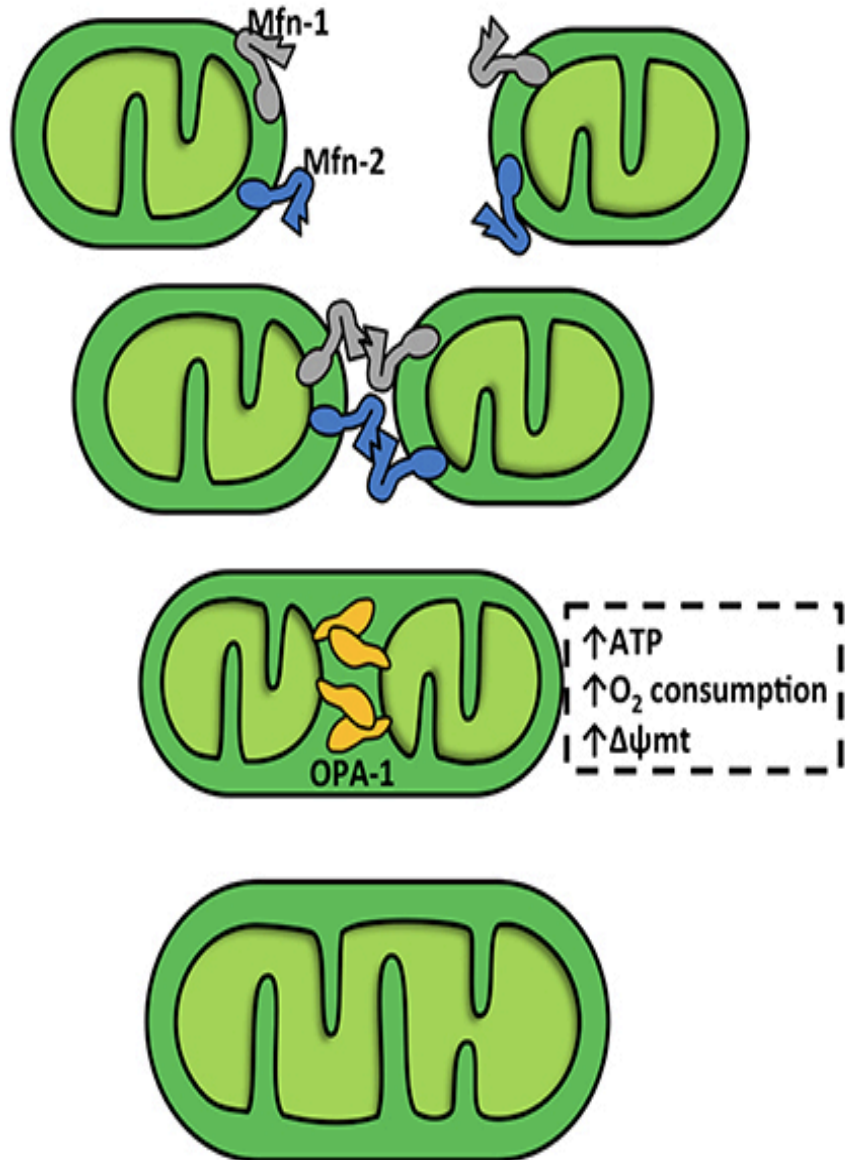
Dinámica mitocondrial incluye 3 procesos:

a) Remodelado del retículo mitocondrial mediante procesos de fusión / fisión, el cual se encuentra estrechamente vinculado al estado metabólico celular y es controlado por la actividad de un grupo de proteínas hidrolasas de trifosfato de guanosina (GTPasas) relacionadas con la familia de las dinaminas.

b) Motilidad mitocondrial subcelular, particularmente relevante en células polarizadas y que corresponde al desplazamiento de las mitocondrias dependiente de los motores kinesina 1 y 3 y de los adaptadores Milton y Miro, lo que asegura el suministro local de ATP en procesos biológicos con elevados requerimientos energéticos y el uso de estas organelas como tampones de calcio.

c) Remodelado de la ultraestructura mitocondrial y la condensación de su matriz, procesos considerados clásicamente como un reflejo del estado metabólico mitocondrial.

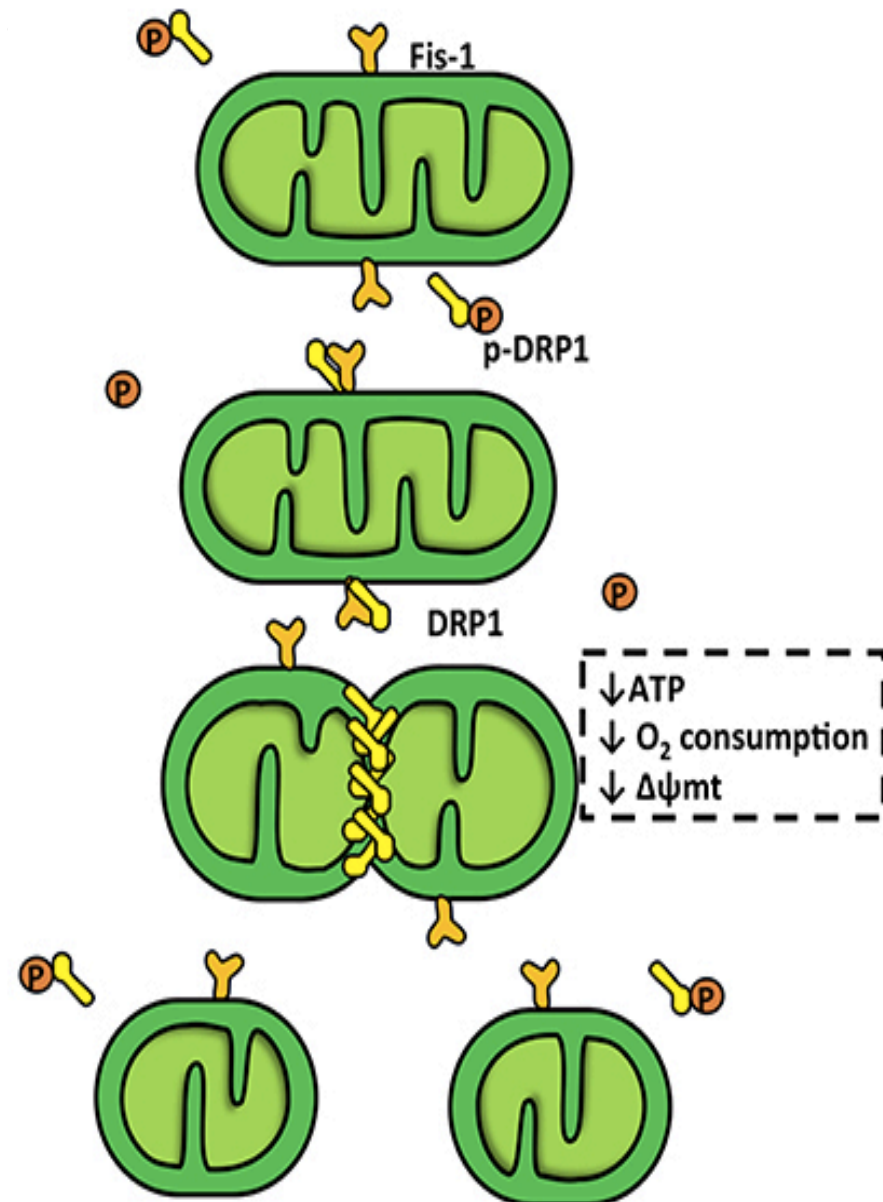
Fusión mitocondrial

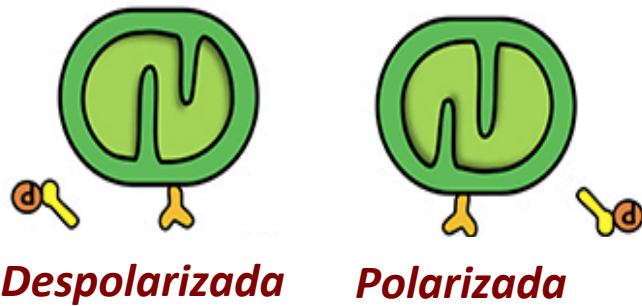


- Mfn 1 y 2 interactúan entre sí para coordinar la fusión de la membrana mitocondrial externa de mitocondrias opuestas.
- OPA1 se localiza en el espacio intermembrana y asociada a la membrana mitocondrial interna y participa en el remodelado de las crestas mitocondriales y el acercamiento y la fusión de la membrana mitocondrial interna.
- La fusión de ambas membranas mitocondriales parece funcionar como dos eventos independientes y separados. Mientras que la fusión de la membrana externa mitocondrial requiere baja concentración de GTP, la fusión de la membrana interna requiere de la hidrólisis de GTP, además de depender de un potencial de membrana mitocondrial (Cmt) intacto y, por lo tanto, de una alta síntesis de ATP.

Fisión mitocondrial

- Drp-1 es una proteína de distribución principalmente citoplasmática, pero con una fracción que se localiza en puntos específicos de la membrana mitocondrial externa que representan futuros sitios de fisión.
- Drp-1 carece de una secuencia de destino mitocondrial, por lo que se recluta a la membrana a través de Fis1.
- Es importante aclarar que el proceso de fisión mitocondrial ocurre habitualmente en todas las células en condiciones normales.
- Sin embargo, la fisión mitocondrial también se ha asociado a condiciones de estrés metabólico, así como a la autofagia y la apoptosis.





- Luego de la **fisión** se identifican dos tipos de mitocondrias hijas incluyendo:
 - a) Mitocondrias hiperpolarizadas
 - b) Mitocondrias despolarizadas

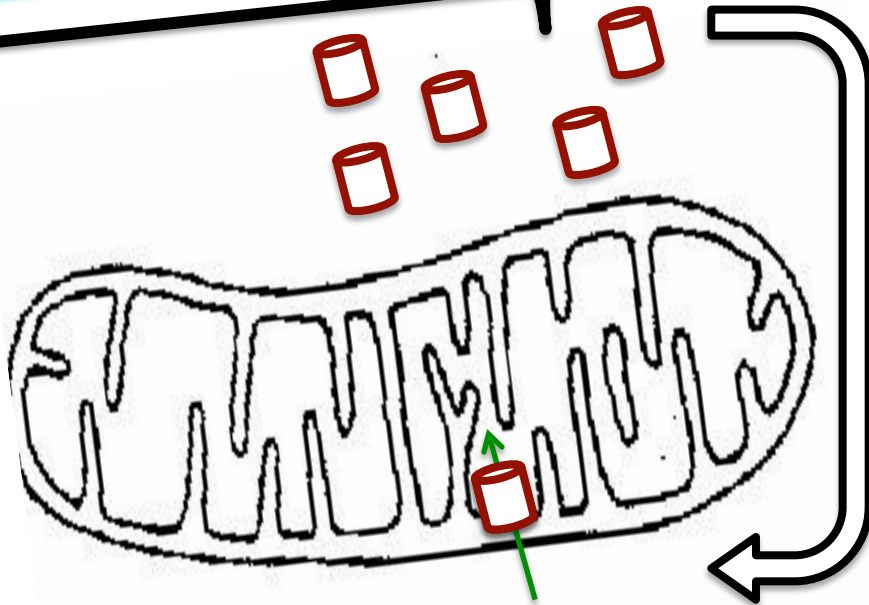
- Las mitocondrias hijas despolarizadas tienen niveles disminuidos de OPA1 y menores chances de desarrollar el proceso de **fusión** y serán eliminados por autofagia o mitofagia.
- La inhibición de la **fusión** reduce el proceso de mitofagia resultando en la ACUMULACIÓN de mitocondrias dañadas.
- La despolarización también causa pérdida de Mfn1 (esencial para la **fusión**) sobre las mitocondrias y por lo tanto promueve la fisión mitocondrial, dando lugar a mitofagia mediada por Parkin y / o por MUL1. La inhibición de la Drp1 o sobreexpresión de Mfn1 impidieron mitofagia BNIP3 mediada.
- Sin embargo a pesar de la fragmentación mitocondrial promueve la mitofagia, la **fusión** en sí misma no puede inducir mitofagia. Por lo cual, para un daño mitocondrial concomitante se requiere otras señales que son poco claros como la despolarización y el aumento ROS.

MTP y mitofagia

Sobrecarga de Ca^{2+}

Agentes Thiol (-SH) cross-linking

ROS



Permite el pasaje de todos los solutos de alrededor de 1,5 KD

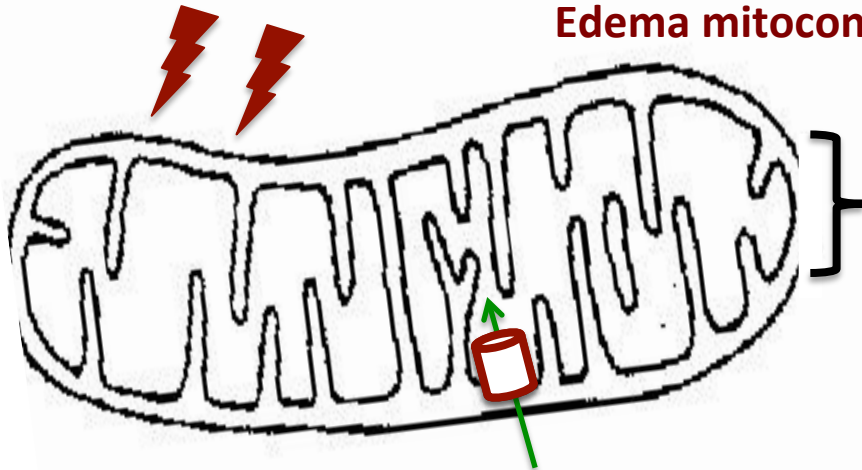
Gatillo para la presencia de MTP en la membrana interna mitocondrial

MTP y mitofagia



**Despolarización
membrana mitocondrial**

Edema mitocondrial

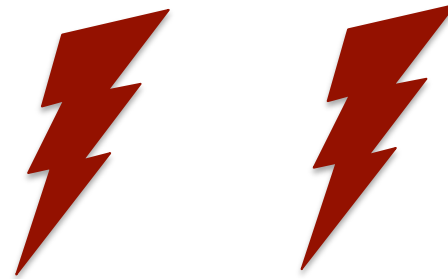
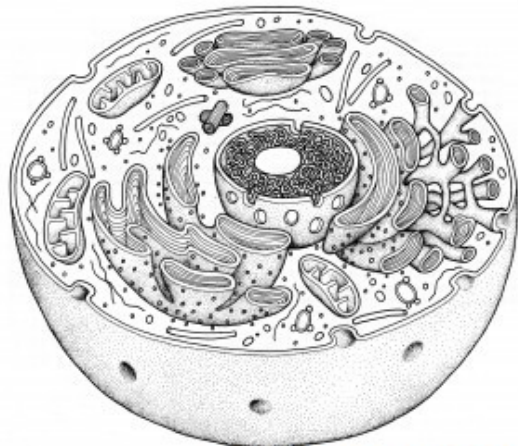
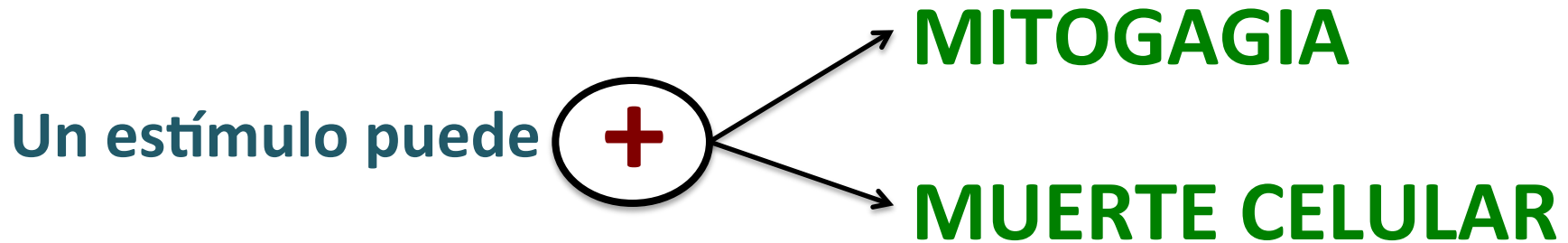


**Permite el pasaje de
todos los solutos de
alrededor de 1,5 KD**

**Ruptura de la membrana mitocondrial
externa con la consecuente activación
de factores pro-apopticos.
Si es muy importante + necrosis.**

Muerte celular y mitofagia

Como es el interjuego entre la MITOGAGIA y le MUERTE CELULAR?



Depende del ***grado*** y ***duración*** del stress celular



Hay familias de proteínas que regulan los procesos de Mitofagia como de Apoptosis, como la familia: **Bcl-2**.

Familia Bcl-2

Bcl-xL

Mcl-1

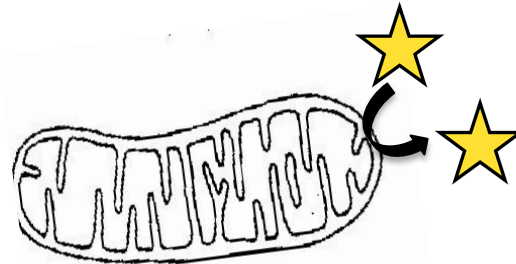
Bcl-W

BINP3

NIX

Se desconoce como estas ultimas tienen la capacidad de activar selectivamente la mitofagia o apoptosis

Inhiben la MITOFAGIA mediada a través de Parkin inhibiendo el acople a la membrana.



Hay familias de proteínas que estimula el proceso de Mitofagia, como la familia: **BH3**.

Familia BH3

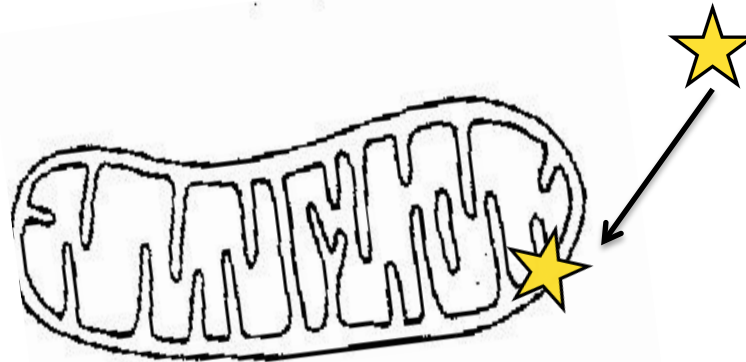
Bad

Bim

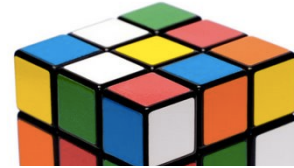
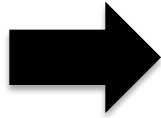
Noxa

Puma

Estimulan la MITOFAGIA mediada a través de Parkin favoreciendo el acople a la membrana.



Apoptosis \Rightarrow **Inhibe** \Rightarrow **Mitofagia**



Proteínas que promueven la autofagia

Clivaje

Beclin 1

Caspasas

Atg 5

Calpain

Ambra 1

Mitofagia y riñón

- IRA en modelos de injuria por isquemia reperfusion se objetivo un aumento de BNIP3 por estimulo de HIF-1: aumento **MITOFAGIA**.
- IRC cursa con marcada acidosis metabólica, la cual se relaciona con: aumento de la **MITOFAGIA**.
- En los cuadros de DBT descontrolada se objetiva: disminución de la **MITOFAGIA**.
- Nefropatía séptica se asocia a: incremento de la **MITOFAGIA**.
- En la injuria renal con alto aporte calórico se objetiva: disminución de la **MITOFAGIA**. Por el contrario cuando se disminuye el aporte calórico se incrementa la **MITOFAGIA**.

Conclusión

- Potencialmente la **MITOFAGIA** tendría un rol de nefroprotección en IRC e IRA.
- No esta claro la relación entre **MITOFAGIA** y **APOPTOSIS** .