

FUNÇÃO MITOCONDRIAL. EM FOCO APOPTOSE, TERMORREGULAÇÃO E DNA MITOCONDRIAL.

Tiago F. O. de Lima¹, Diego A. Duarte¹, André Luís Braghini Sá¹.

União das Instituições Para o Serviço, Ensino e Pesquisa – UNISEP¹

RESUMO

Com o objetivo de descrever a mitocôndria como uma organela essencial na fisiologia celular, bem como seus fatores morfoestruturais, foi realizado uma revisão bibliográfica por meio de pesquisa de artigos indexados nas bases científicas: Bireme, LILACS, SciELO, PubMed e MEDLINE. A amostra constituiu de 28 (vinte e oito) artigos, dentre estes, foram selecionados 9 (nove) artigos para fundamentação teórica básica (grupo relevante 1) e 4 (quatro) artigo para fundamentação teórica complementar (grupo relevante 2). Somente 15 (quinze) artigos foram descartados do estudo (grupo não relevante) pelo critério “relevância temática”. Com base no achados, conclui-se que as mitocôndrias possuem diversas funções essenciais para o funcionamento das células humanas e balanço biomolecular, já que esta organela, dentre sua atividade, está a produção de energia (ATP), um fator de grande importância para as atividades do organismo.

PALAVRAS-CHAVE: Função mitocondrial; apoptose; termorregulação; DNA mitocondrial.

1. INTRODUÇÃO

As mitocôndrias são organelas citoplasmáticas presentes nas células humanas que possuem uma forma cilíndrica rígida e alongada, com um diâmetro de 0,5 a 1µm e são formadas por estruturas complexas, com duas membranas altamente especializadas, uma externa e outra interna. Possuem o espaço intermembranar e o espaço interno da matriz onde estão presentes o DNA mitocondrial, os ribossomos mitocondriais, os RNAs e várias enzimas. Por meio de microfilmagens de células vivas, observa-se que elas são organelas móveis e plásticas que mudam de forma constantemente (ALBERTS et al., 2004).

Essas organelas têm funções essenciais nas células humanas, como: a produção de energia (ATP) para as atividades do organismo, atuação na morte celular por apoptose, produção de calor e contribuição genética a partir do DNA mitocondrial. A grande síntese de energia e o metabolismo para o oxigênio das células eucarióticas são possíveis através desta importante organela.

As células possuem um número variado de mitocôndrias, algumas contêm até 10.000 mitocôndrias, como as células do músculo estriado, e outras não contêm nenhuma, como os eritrócitos (hemácias). No organismo humano há uma média de 500 a 2.000 mitocôndrias por célula (SOUZA, 2005). A estrutura de uma mitocôndria consiste em duas membranas altamente especializadas separadas por um espaço intermembranar revestindo o espaço interno da matriz, assim como mostra a figura 2 (ALBERTS et al., 2004)

As mitocôndrias possuem o seu próprio DNA, que é distinto do DNA nuclear. Nos seres humanos este DNA mitocondrial é circular e de fita dupla com 16.569 pb. Não possui íntrons e contém 37 genes que codificam 13 proteínas da cadeia respiratória, 22 tRNAs, 2 rRNAs e 13 mRNAs. Apesar da presença do DNA mitocondrial, a organela realiza funções dirigidas pelo DNA nuclear, como replicação, transcrição, tradução e reparo. E é também através de alguns genes nucleares que a mitocôndria se divide e se prolifera durante o seu desenvolvimento (SOUZA, 2005).

A herança do DNA mitocondrial é materna, pois as mitocôndrias dos espermatozoides se localizam na cauda, e durante a fecundação, a cauda do espermatozoide não penetra no óvulo, e as mitocôndrias contidas na sua cauda também não entram. Sendo assim, quando é formado o embrião ele só contém mitocôndrias do ovócito. Portanto a herança do DNA mitocondrial e das mutações ocorrentes nele é materna (CARVALHO & RIBEIRO, 2002).

Estimulado pela extrema importância que as mitocôndrias apresentam nas células, o presente estudo, feito através de revisão bibliográfica, tem por objetivo descrever as funções mitocondriais, tendo como foco a apoptose, a termorregulação e o DNA mitocondrial.

2. MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo e analítico de revisão bibliográfica, realizado por meio de pesquisa em livros e artigos indexados nas bases científicas: Bireme, LILACS, SciELO, PubMed e MEDLINE. O critério para a seleção foi baseado na relevância temática, onde foram utilizados os seguintes descritores: *função mitocondrial; mitocôndria e apoptose; mitocôndria na produção de calor; DNA mitocondrial.*

Após a pesquisa bibliográfica, os artigos foram analisados e divididos em três grupos: grupo relevante 1, selecionado para a fundamentação teórica básica; grupo relevante 2, selecionado para a fundamentação teórica complementar e sem critério em específico; e grupo não-relevante, excluído do estudo.

3. RESULTADOS

Para este estudo foi obtida a amostra de 28 (vinte e oito) artigos, dentre estes, foram selecionados 9 (nove) artigos para fundamentação teórica básica

(grupo relevante 1) e 4 (quatro) artigos para fundamentação teórica complementar (grupo relevante 2). Somente 15 (quinze) artigos foram descartados do estudo (grupo não-relevante) pelo critério “relevância temática”.

Contudo, foi possível descrever as funções mitocondriais, tendo como foco a apoptose, a termorregulação e o DNA mitocondrial, compreendendo a extrema importância que as mitocôndrias apresentam para as células eucariontes humanas.

4. FUNÇÃO MITOCONDRIAL. EM FOCO APOPTOSE, TERMORREGULAÇÃO E DNA MITOCONDRIAL.

Atuação da mitocôndria na morte celular por apoptose

As células do organismo fazem parte de um sistema altamente organizado. O número de células é regulado pelo controle da taxa de divisão celular e pelo controle da taxa de morte celular. Podem ocorrer dois meios distintos de morte celular: a morte celular por apoptose ou por necrose.

O processo denominado necrose acontece quando ocorrem lesões agudas nas células. Na necrose, as células incham e arrebentam expelindo seus conteúdos sobre as células vizinhas, ocorrendo uma resposta inflamatória (ALBERTS et al., 2004).

A morte por apoptose é uma morte programada, como se a célula cometesse um suicídio através de um programa de morte intracelular (ALBERTS et al., 2004). Esta morte geralmente acontece de maneira natural e necessária para a fisiologia do organismo, servindo, por exemplo, na participação do colapso endometrial durante a menstruação, na deleção de células das criptas intestinais e na embriogênese. Deste modo, a apoptose é um mecanismo controlado por expressões genéticas e por influências externas, levando à produção de várias moléculas com atividades

específicas que causam alterações celulares, resultando nesta morte programada (ANAZETTI & MELO, 2007).

Na apoptose, a célula encolhe e se condensa, o citoesqueleto entra em colapso, o envelope nuclear se desmonta, e o DNA nuclear se reparte em fragmentos. Nesta morte não ocorre a liberação de conteúdo citoplasmático, não prejudicando células vizinhas. Durante a apoptose, a célula exibe propriedades na sua superfície que estão alteradas, fazendo com que através disto ela seja fagocitada tanto por células vizinhas como por um macrófago, antes que possa ocorrer liberação de seu conteúdo. Esta morte permite que as células mortas tenham seus componentes orgânicos reciclados pelas células que as fagocitam (ALBERTS et al., 2004).

A figura 5 demonstra células que morreram por necrose (a) e por apoptose (b e c). A célula em (a) aparenta ter explodido liberando seus conteúdos no meio extracelular, enquanto as células em (b e c) estão condensadas, mas parecem estar intactas.

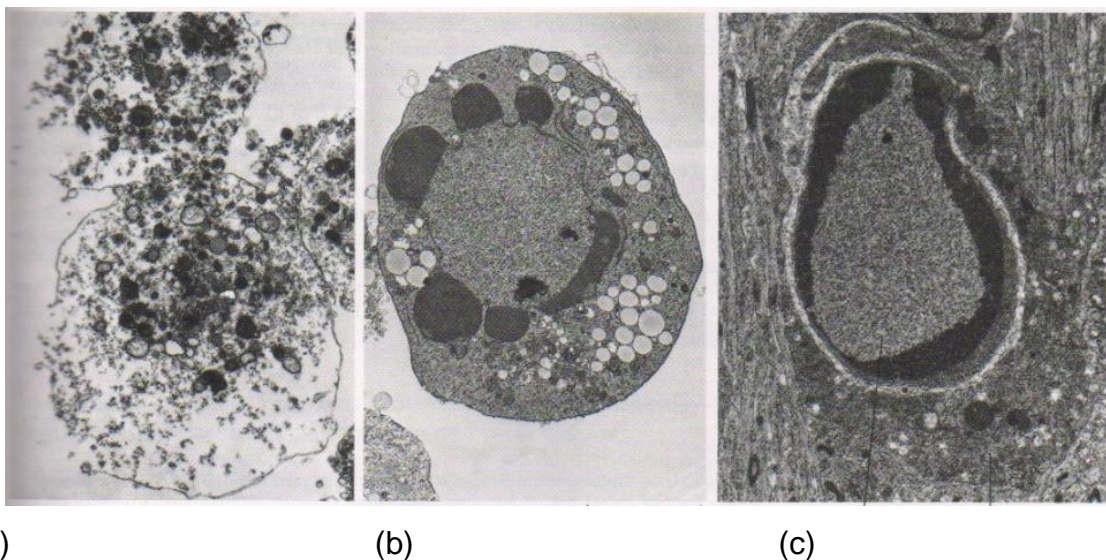


Figura 5 - Micrografias eletrônicas demonstrando diferentes mortes celulares.

Fonte: ALBERTS et al., 2004.

Os processos de apoptose acontecem através de caspases (enzimas) que pertencem a uma família de proteases (enzimas). Estas proteases apresentam uma cisteína no sítio ativo, e cliva suas proteínas-alvo em ácido aspártico específico.

As caspases são sintetizadas pela célula e permanecem inativas como procaspases no citosol, até que sejam clivadas em ácido aspártico específico pela cisteína do sítio ativo de outras caspases. Geralmente a ativação das procaspases é gerada por proteínas adaptadoras. Estas proteínas adaptadoras fazem com que as procaspases iniciadoras se unam firmemente em um agregado. A proximidade destas procaspases e a pequena atividade de proteases que elas possuem, fazem com que uma comece a clivar a outra. Em outros casos, ocorre a ativação das procaspases através de mudanças conformacionais que elas sofrem causadas pela agregação. Depois da ativação das caspases, elas prosseguem clivando e ativando outras procaspases pela célula, como uma cascata proteolítica por toda a célula, gerando a morte celular por apoptose (ALBERTS et al., 2004).

Existem dois meios distintos de indução na morte por apoptose: indução por estímulos extracelulares (extrínseca) e indução intracelular (intrínseca). Estes dois meios distintos estão demonstrados na figura 6.

A indução extracelular (A) de apoptose pode acontecer através dos linfócitos assassinos. Estes linfócitos produzem uma proteína ligante Fas com especificidade para se ligar ao receptor de morte Fas (proteína) da superfície da célula-alvo. Quando acontece a associação da proteína Fas do linfócito assassino com o receptor Fas da superfície da célula-alvo, são recrutados os adaptadores de proteínas intracelulares que ligam moléculas procaspases-8 formando um agregado. Estas procaspases-8 irão clivar e ativar umas às outras. Posteriormente estas caspases-8 ativadas irão clivar e ativar outras procaspases gerando uma cascata induzindo a apoptose.

A indução de apoptose intracelular (B) acontece quando as células estão danificadas ou estressadas. O processo melhor compreendido acontece com a participação da mitocôndria. As mitocôndrias são induzidas a liberar a proteína carreadora de elétrons citocromo c para o citosol. No citosol o citocromo c se liga a

uma proteína adaptadora chamada Apaf-1. A Apaf-1 ativada se liga a moléculas procaspases-9 gerando um agregado destas procaspases. Logo em seguida as procaspases-9 são clivadas e ativadas, e seguem ativando outras procaspases gerando uma cascata e a morte celular.

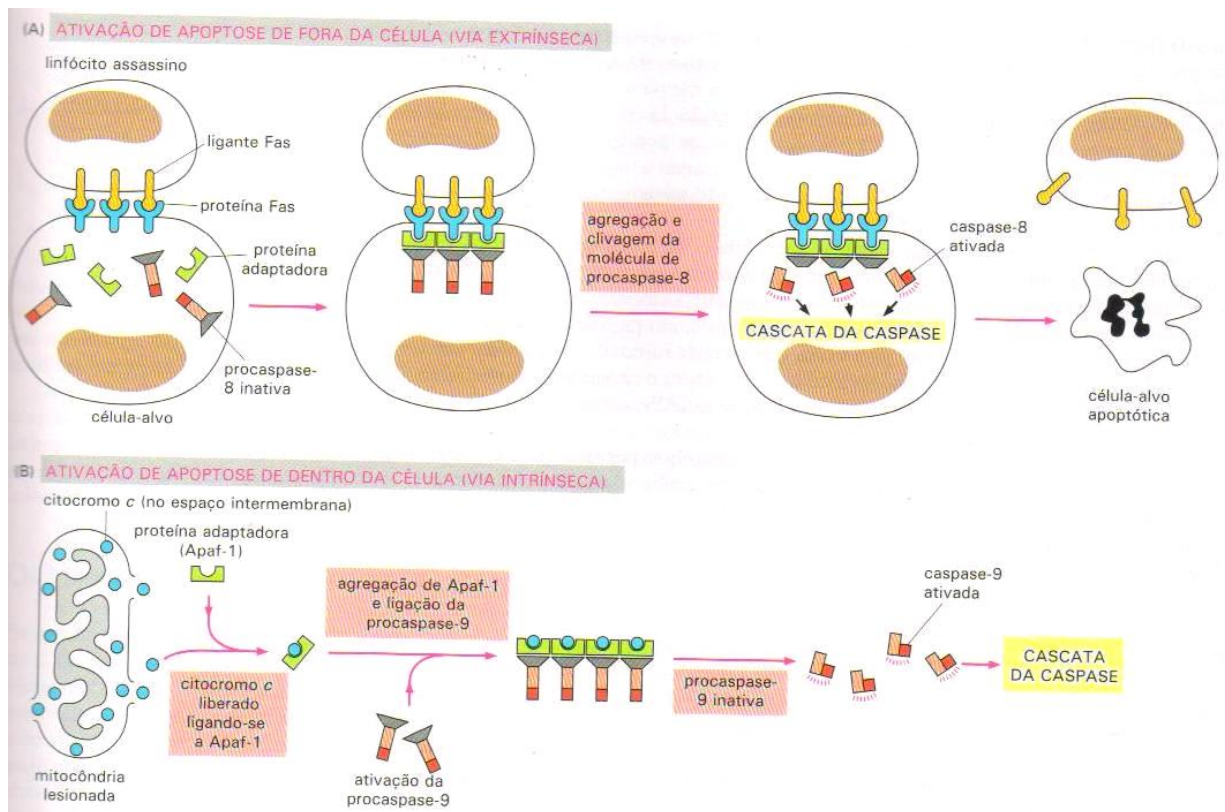


Figura 6 - Indução de apoptose por estímulos extracelulares ou intracelulares.

Fonte: ALBERTS et al., 2004.

São várias as vias mitocondriais que desenvolvem esta morte celular por apoptose. O DNA danificado também pode gerar um desencadeamento de apoptose. Isto acontece com a participação da p53 (enzima), que ativa a transcrição dos genes codificadores de proteínas, que promovem a liberação do citocromo c da mitocôndria. Estas proteínas pertencem à família de proteínas Bcl-2, que ajudam a regular a ativação das procaspases tendo influências na inibição ou ativação da apoptose (ALBERTS et al.,2004). As proteínas p53 geralmente estão presentes nas

células em níveis basais, sendo utilizadas somente em ocasiões especiais (ANAZETTI & MELO, 2007).

Algumas proteínas da família Bcl-2, como a própria Bcl-2 ou a Bcl-x_L, impedem a liberação do citocromo c da mitocôndria, inibindo a apoptose parcialmente. Outras proteínas desta família são promotoras da apoptose, como a Bad que age na inativação dos membros inibidores de apoptose e as proteínas Bax e Bak que estimulam a liberação do citocromo c da mitocôndria. Outros membros promotores de apoptose pertencentes à família Bcl-2, como a Bid, fazem a ativação da Bax e a Bak. A Bax e Bak possuem grande importância na apoptose, pois se os genes que as codificam são inativados, as células adquirem resistência a estímulos indutores de apoptose.

Há outra importante família intracelular de regulação na apoptose, a família IAP (inibidores da Apoptose). Estas proteínas agem inibindo a apoptose através de duas vias: elas evitam a ativação de algumas procaspases se ligando a elas, e inibem a atividade das caspases se ligando a elas (ALBERTS et al., 2004).

Função mitocondrial na produção de calor

A mitocôndria também tem importante função na produção de calor para o organismo. Na formação de energia (ATP) pela mitocôndria, pode ocorrer também a formação de calor como um subproduto gerado durante a transformação de energia. Quase todo o calor biológico é gerado pelos processos da síntese e da hidrólise de ATP. Quanto maior o gasto de ATP, mais calor será produzido (BIANCO, 2000).

Através de estudos bioquímicos é possível analisar como fonte de calor dos seres vivos a síntese ou hidrólise de ATP. A hidrólise está associada ao trabalho biológico; sempre que ocorre a hidrólise, ocorre também a perda de energia na forma de calor. O mecanismo molecular responsável pela produção de calor durante a síntese de ATP tem relação com o funcionamento da mitocôndria, e distintamente

os mecanismos de hidrólise de ATP estão relacionados com o trabalho celular que levam ao gasto de ATP (BIANCO, 2000).

Nos homeotermos o calor é produto das funções biológicas mantendo os organismos a uma temperatura próxima dos 37° C. Durante a oxidação, a energia dos alimentos (substratos energéticos) é liberada e depois armazenada por um tempo na forma de ATP. Logo depois, ocorre um processo de transformação de energia resultando do trabalho biológico (transporte de íons, síntese de macromoléculas, contração muscular e outras) sendo neste caso também o calor o principal subproduto da transformação de energia.

É no ciclo de Krebs que a energia para formar o ATP é processada. Os carreadores de elétrons liberam energia na cadeia respiratória, e esta energia é armazenada na forma de um potencial eletroquímico de prótons através da membrana interna da mitocôndria.

A membrana interna mitocondrial é impermeável aos prótons, então, devido a isto, as moléculas de ATP são geradas à medida que os prótons retornam à matriz da mitocôndria pela enzima ATP sintase (BIANCO, 2000). Entretanto, pode haver um retorno de uma parte deste gradiente de prótons para a matriz, através de uma proteína chamada termogenina (presente nas mitocôndrias do tecido adiposo multilocular), ao invés de retornar pela ATP sintase. Então, o retorno é acompanhado da liberação de calor, ao invés da síntese de ATP. O calor se espalha pela corrente sanguínea aquecendo os órgãos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004).

DNA mitocondrial na genética humana

O DNA mitocondrial é fundamental no processo de geração de energia das atividades celulares. Ele codifica treze proteínas (enzimas) essenciais para estes processos de geração de energia. Também tem sido utilizado em estudos filogenéticos, por apresentar herança exclusivamente materna e não mostrar segregações mendelianas. As variações das características de crescimento,

produção e reprodução dos seres vivos, também podem ter influências do DNA mitocondrial (RIBEIRO et al., 2009).

O DNA mitocondrial é extremamente útil para estudos da evolução de espécies, e teve algumas influências nos estudos evolutivos dos primatas. Devido as suas relatividades durante a evolução das espécies, as sequências dos genes mitocondriais podem ser utilizadas em comparações entre os seres vivos, estipulando as datas de eventos evolutivos recentes (ALBERTS et al., 2004).

5. CONCLUSÃO

Tem-se que as mitocôndrias possuem diversas funções essenciais para o funcionamento das células humanas e balanço biomolecular, já que esta organela, dentre sua atividade, está a produção de energia (ATP), um fator de grande importância para as atividades do organismo.

A genética molecular vem crescendo muito, encaminhando para uma exploração total do organismo em nível molecular. Tendo como perspectivas o desenvolvimento de novas técnicas para analisar os processos moleculares, e de como os mecanismos moleculares das células reagem. Assim, poderá promover a realização de novos estudos.

Contudo, dentre as várias áreas da ciência que vem estudando as funções mitocondriais, bem como as mitocondriopatias, destaca-se a genética molecular, que tem demonstrado eficiência na detecção de fisiopatologias mitocondriais, buscando elucidar o funcionamento e diagnóstico mais específico destas organelas, além de também servir como base para outros estudos.

REFERÊNCIAS

1. ALBERTS B, JOHNSON A, LEWIS J, RAFF M, ROBERTS K e WALTER P. **Biologia Molecular da Célula**, 4ª edição, Porto Alegre, Artmed, 2004.
2. ANAZETTI MC e MELO PS. **Morte celular por apoptose: uma visão bioquímica e molecular**. Campinas, Metrocamp Pesquisa, V.1, n°1, p-37-58, jan/june 2007.
3. BIANCO AC. **Hormônios tireóideos, UCPs e termogênese**. São Paulo, Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabologia volume 44, n° 4, Aug. 2000.
4. CARVALHO MFP e RIBEIRO FAQ. **As deficiências auditivas relacionadas às alterações do DNA mitocondrial**. São Paulo, Revista Brasileira Otorrinolaringologia, vol. 68, n° 2, Mar/Abr. 2002.
5. JUNQUEIRA LC e CARNEIRO J. **Histologia Básica**. Rio de Janeiro, 10ª edição, editora Guanabara Koogan S.A., 2004.
6. NASSEH IE, TENGAN CH, KIYOMOTO BH e GABBAI AA. **Doenças mitocondriais**. São Paulo, Revista Neurociências, n° 2, volume 9, Lemos Editorial & Gráficos LTDA, 2001.
7. OLIVEIRA MC e MENCK CFM. **Biologia Molecular e Evolução**. Universidade de São Paulo – USP. Holos Editora, 2001.
8. RIBEIRO SHA, PEREIRA JCC, VERNEQUE RS, SILVA MA, BERGMANN JAG, LEDIC IL e MORAIS OR. **Efeitos da origem e da linhagem do DNA mitocondrial sobre características produtivas e reprodutivas de bovinos leiteiros da raça GIR**. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária Zootecnia, volume 61, n° 1, Belo Horizonte, feb/ 2009.
9. RODRIGUES ASi. **A expressão da proteína mitocondrial CL-39KDa na identificação de doenças mitocondriais associadas a defeitos do complexo I**. São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, 2005.

10. ROMA AC, PEREIRA PR e DANTAS AM. **Síndrome de Leigh: relato de caso**. Rio de Janeiro, Departamento de Oftalmologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho- Universidade Federal do Rio de Janeiro-UFRJ. Arquivo Brasileiro de Oftalmologia, 2008.
11. SCARANO WR. **Mitocôndrias e Metabolismo celular**. Alfenas; Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL, 2008.
12. SOUZA CFM. **Um estudo clínico, bioquímico histoquímico e genético-molecular de pacientes com doenças do DNA mitocondrial**. Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2005.
13. VASCONCELLOS LFR, LEITE ACC, CAVALCANTE JLS, MOREIRA DM, FEIJÓ J e SOUZA CFM. **Síndrome psicótica evoluindo com demência como manifestação clínica de deleção do DNA mitocondrial**. São Paulo, Arquivos de Neuro-psiquiatria volume 65, nº mar 2007.