

Bioquimia

Volumen **30**
Volume

Número **3**
Number

Julio-Septiembre **2005**
July-September

Artículo:

Participación de la mitocondria en el desarrollo de estrés oxidativo en la obesidad

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica, AC

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

Participación de la mitocondria en el desarrollo de estrés oxidativo en la obesidad

Eduardo Martínez-Abundis,* Martha A. Sánchez-Rodríguez,** Mohammed El Hafidi-Bentlakder*

RESUMEN

La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión, diabetes, aterosclerosis, entre otras, que se asocian con elevados niveles de marcadores de daño oxidativo, debido posiblemente a alteraciones metabólicas en la mitocondria. Durante la fosforilación oxidativa se forma una pequeña cantidad de especies reactivas de oxígeno (ERO) fisiológicamente, sin embargo, bajo ciertas condiciones patológicas tales como la sobrecarga de O_2 , falta de adenosin difosfato (ADP), elevados niveles de ácidos grasos libres (AGL), entre otras, la formación de ERO se incrementa en la cadena respiratoria mitocondrial, lo cual induce daño a biomoléculas tales como ADN, lípidos y proteínas. Con esta revisión se pretende presentar la evidencia reciente con relación a los trastornos metabólicos prevalentes en la obesidad, tales como incremento de AGL y sus efectos sobre la mitocondria, su contribución a generar ERO y al incremento de estrés oxidativo.

Palabras clave: Cadena respiratoria mitocondrial, especies reactivas de oxígeno, estrés oxidativo, mitocondria, obesidad.

ABSTRACT

Obesity is a risk factor for the development of hypertension, diabetes, atherosclerosis, etc., which are associated with high levels of oxidative damage markers, due to possible metabolic alterations in mitochondria. During oxidative phosphorylation, a small amount of reactive oxygen species (ROS) is physiologically formed. However, under some pathological conditions such as in the presence of high levels of O_2 or decreased adenosine diphosphate (ADP) concentrations, elevated levels of free fatty acids (FFA) and other abnormalities, the formation of ROS increases in the mitochondrial electron transport chain, which induces damage to biomolecules such as lipids, proteins and DNA. This review attempts to present some recent evidence in relation to some metabolic disorders in obesity such as high levels of FFA or triglycerides and their effect on the mitochondria which contribute to generate ROS and to increase oxidative stress.

Key words: Mitochondrial respiratory chain, reactive oxygen species, oxidative stress, mitochondria, obesity.

INTRODUCCIÓN

La aerobiosis significó una gran ventaja evolutiva para los organismos eucariotes debido a que los combustibles que aportan energía son oxidados al máxi-

mo, utilizando al oxígeno molecular como último aceptor de electrones, con lo cual en la mitocondria se obtiene la mayor cantidad de adenosin trifosfato (ATP) que la célula necesita; sin embargo, el oxígeno también puede resultar tóxico debido a sus propiedades oxidantes y a los productos intermedios de su metabolismo tales como radical anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), radical hidroxilo (OH^{\cdot}), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), entre otros; que en conjunto se conocen como especies reactivas de oxígeno (ERO) y son poderosos oxidantes que participan en el daño a biomoléculas provocando el llamado estrés oxidativo (EO).¹

Dentro del metabolismo celular existen numerosos sitios de generación de especies oxidantes *in vivo*, entre éstos, cuatro son los que más atraen la atención: 1) metabolismo peroxisomal de ácidos grasos, donde se forma H_2O_2 como subproducto y a pesar de que los peroxisomas contienen alta actividad de catalasa pueden provocar EO bajo ciertas condiciones patológicas;

* Departamento de Bioquímica, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

** Unidad de Investigación en Gerontología, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.

Correspondencia:

Dr. Mohammed El Hafidi Bentlakder,
Departamento de Bioquímica, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Juan Badiano Núm. 1, Col. Sección XVI, Deleg. Tlalpan, Distrito Federal, 14080, México. Fax (+ 52)55 73 09 26, e-mail: elhafidi@mail.ssa.gob.mx.

Recibido: 30-06-2005

Aceptado: 18-08-2005

2) reacciones microsomales de citocromo P450 que cataliza el metabolismo de compuestos xenobióticos por oxidorreducciones formándose $O_2^{\cdot-}$ como subproducto, lo cual puede provocar EO, aunque no está bien definido bajo qué condiciones se desarrolla; 3) las células fagocíticas que atacan a los patógenos invasivos con una mezcla de ERO y otros oxidantes, este mecanismo conocido como estallido respiratorio es una respuesta importante del sistema inmunológico, pero también daña tejidos aledaños produciendo inflamación; 4) finalmente, la cadena respiratoria mitocondrial (CRM), cuya participación en el desarrollo de daño oxidativo es objeto de muchas investigaciones.² Se considera que la mitocondria es el sitio dentro de la célula donde se genera la mayor cantidad de ERO que desencadenan EO, provocando defectos en el metabolismo mitocondrial y enfermedades.³

Uno de los trastornos alimenticios que actualmente ha cobrado mucha importancia, debido a su alta frecuencia y trascendencia, es la obesidad, la cual es considerada como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas como: hipertensión arterial, diabetes y aterosclerosis, entre otras. Se ha reportado que los altos niveles de ácidos grasos libres (AGL), presentes durante este evento patológico, favorecen la formación de ERO en la cadena respiratoria mitocondrial, lo cual induce daño a biomoléculas tales como ADN, lípidos y proteínas. Con esta revisión se pretende presentar la evidencia reciente con relación a los trastornos metabólicos

prevalentes en la obesidad tales como incremento de AGL y sus efectos sobre la mitocondria, su contribución a la generación ERO y al incremento del EO.

GENERACIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO POR LA MITOCONDRIA

El oxígeno molecular (O_2) es un birradical por tener dos electrones desapareados en su último orbital. Esta característica le impide participar en reacciones recibiendo dos electrones al mismo tiempo, con lo cual su reducción se lleva a cabo en cuatro reacciones seriadas, lo que da lugar a la formación de intermediarios altamente reactivos que son conocidos como ERO.⁴

Durante el funcionamiento de la CRM se lleva a cabo la reducción tetravalente de O_2 a agua (H_2O), los electrones son donados por NADH o succinato a los complejos I (NADH deshidrogenasa) y II (succinato deshidrogenasa) respectivamente. La ubiquinona o coenzima Q_{10} que acepta los electrones de estos dos complejos, sufre dos semirreacciones de reducción a ubisemiquinona y ubiquinol recibiendo un electrón a la vez (el ciclo Q). Estos electrones posteriormente son donados al complejo III (UQ-citocromo *c* reductasa), al citocromo *c* y complejo IV (citocromo *c* oxidasa) que finalmente los utiliza para reducir al O_2 hasta H_2O (Figura 1).

Sin embargo, el funcionamiento de la CRM no es perfecto y se puede llevar a cabo la reducción univalente del O_2 , dando como resultado la formación de

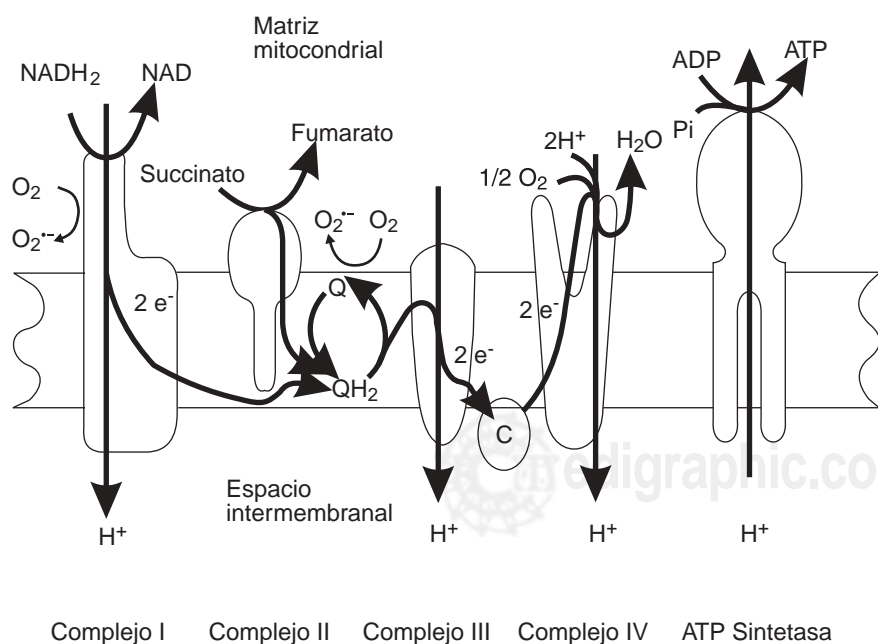


Figura 1. El esquema muestra el flujo de electrones a través de la cadena respiratoria, la translocación de protones por los complejos I, III y IV y la síntesis de ATP por la ATP sintetasa a partir de ADP y fosfato, además de los sitios que se han identificado como formadores de radical superóxido: el complejo I y la interfase entre el ciclo Q y el complejo III.

$O_2^{\cdot-}$. Se ha identificado a la interface entre el ciclo Q y el complejo III como un sitio de formación de $O_2^{\cdot-5}$ y más recientemente también el complejo I ha sido señalado como formador de este mismo radical al ceder los electrones directamente al O_2 .⁶⁻⁸ Del oxígeno total consumido por la mitocondria, del 2 al 4% es convertido a $O_2^{\cdot-}$ de manera normal, aunque este porcentaje varía significativamente en situaciones patológicas. Es por eso que la mitocondria cuenta con un importante sistema de defensas antioxidantes.

SISTEMAS ANTIOXIDANTES MITOCONDRIALES

Las células cuentan con una batería de defensas antioxidantes, cuya función es impedir la formación de ERO o neutralizarlas una vez que se han formado. Una parte importante de estas defensas se concentran en la mitocondria, clasificándose en cinco niveles.

En primer lugar, cuenta con un sistema enzimático capaz de efectuar la reducción tetraivalente consecutiva del oxígeno, sin liberar los intermediarios tales como $O_2^{\cdot-}$ y H_2O_2 . Esto lo logra con gran eficiencia el sistema citocromo oxidasa, (el complejo IV que se encuentra en la membrana interna mitocondrial) responsable de más del 90% de la reducción del oxígeno en el organismo humano.⁹

En segundo lugar se encuentra la presencia de una enzima especializada, la superóxido dismutasa mitocondrial (SODm), que es miembro de una familia de metaloenzimas las cuales catalizan la dismutación del radical anión superóxido para formar oxígeno y peróxido de hidrógeno.¹⁰ En las células de los organismos eucariotes existen tres tipos de SOD, además de la mitocondrial que contiene manganeso (Mn^{2+}) en su sitio activo existe una citoplasmática con un átomo de Cu^{2+} y uno de Zn^{2+} en su sitio activo (Cu,Zn-SOD) y la tercera es una SOD extracelular.

Un tercer nivel de defensa está constituido por un grupo de enzimas especializadas, tales como la catalasa que cataliza la conversión de H_2O_2 a H_2O y cuya actividad ha sido descrita en la mitocondria; o las peroxidasa que por diversos donadores de electrones reducen el H_2O_2 . En los mamíferos se ha descrito otra enzima importante, la glutatión peroxidasa (GPx), que se localiza en el citosol y en la mitocondria y cataliza la reducción de H_2O_2 a H_2O utilizando glutatión reducido (GSH) como donador de electrones (Figura 2). Acoplada a esta reacción, la glutatión reductasa (GR) reduce al glutatión oxidado (GSSG) utilizando nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH), impidiendo así que se agoten las reservas de GSH.

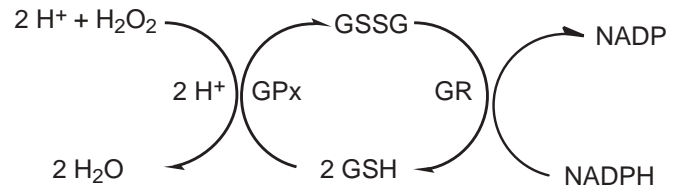


Figura 2. Reacción antioxidante de glutatión peroxidasa (GPx) a expensas del glutatión reducido (GSH). La GPx reduce el H_2O_2 hasta H_2O utilizando GSH como donador de electrones y formando glutatión oxidado (GSSG). Finalmente la glutatión reductasa (GR) regenera el GSH utilizando NADPH como donador de electrones.

En el cuarto nivel, las ERO pueden ser neutralizadas por compuestos con propiedades antioxidantes conocidos como atrapadores de radicales libres.³ Estos pueden ser hidrofóbicos, como las quinonas y el α -tocoferol o vitamina E, este último considerado un excelente antioxidante¹¹⁻¹⁴ ya que por su hidrofobicidad se encuentra en las membranas, incluyendo las de mitocondria, donde es particularmente un eficaz protector evitando la lipoperoxidación; o hidrofílicos como el GSH que participa en la reacción descrita anteriormente, entre otros.¹⁵⁻¹⁸ En muchos estudios se ha demostrado que el nivel de antioxidantes es de vital importancia para prevenir, revertir o al menos, reducir los daños causados por el desarrollo de EO.

Una vez producido el daño molecular, el quinto nivel de defensa lo constituye la reparación. La mayor parte de las moléculas del organismo sufren un recambio constante, por lo cual son periódicamente reemplazadas. En el caso del material genético, los radicales de oxígeno son capaces de producir rupturas en la cadena del ADN y aun de inducir mutagénesis,¹⁹ pero existen mecanismos enzimáticos de reparación que permiten mantener intacta la información genética,²⁰ aunque en la mitocondria estos mecanismos de protección y reparación de material genético son menos que en el núcleo, por lo cual el ADN mitocondrial es particularmente susceptible al daño por ERO.^{2,21}

PARTICIPACIÓN DE LA MITOCONDRIA EN EL PROCESO DE ENFERMEDAD

La mitocondria es parte importante de la vida y la muerte celular. Es esencial para mantener la entropía necesaria para sustentar la vida. Es la mitocondria quien provee la energía necesaria para casi todos los procesos celulares que finalmente permiten llevar a cabo funciones tales como contracción muscular, mantener los gradientes iónicos, para poder llevar a cabo acumulación y secreción de hormonas y neuro-

transmisores, además de que participa de manera importante en la muerte celular por el mecanismo de apoptosis.²² Por estas razones resulta evidente que alteraciones en la función mitocondrial puedan llevar a enfermedades, provocando desde alteraciones en su metabolismo hasta la muerte celular.

Los procesos de enfermedad en los cuales la disfunción mitocondrial ha sido identificada y tiene un importante papel, generan una lista que crece rápidamente.²³ El daño mitocondrial en células β -pancreáticas causa diabetes, las mitocondrias sufren daño durante la isquemia y aún más durante la reperfusión de un tejido. Además, la disfunción mitocondrial ha sido implicada en la mayor parte de las enfermedades neurodegenerativas –Parkinson, Alzheimer, enfermedad motoneuronal–, y la acumulación de defectos mitocondriales es señalada como un mecanismo de envejecimiento y enfermedades relacionadas con la edad.²⁴ En la obesidad ocurren trastornos que afectan el metabolismo mitocondrial,²⁵ con lo cual se favorecería la generación de ERO y el desarrollo de EO.

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL QUE PROPICIAN ESTRÉS OXIDATIVO EN OBESIDAD

Aunque es bien sabido que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, es poco lo que se conoce acerca de la relación existente entre obesidad y EO aún existiendo estudios en los que se ha encontrado la asociación de obesidad con marcadores de daño oxidativo.^{26,27}

Se ha sugerido que la obesidad desencadena EO debido a dos mecanismos diferentes. El tejido adiposo que se encuentra en exceso, es una fuente de citocinas inflamatorias como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral α (FNT- α), por lo que la obesidad es considerada como un estado de inflamación crónica.²⁸ Estas citocinas son un potente estímulo para la producción de ERO por los macrófagos y monocitos, además el FNT- α inhibe la actividad de la CRM, incrementando la interacción de los electrones con O_2 para generar $O_2^{\cdot-}$.²⁹ El otro mecanismo involucra un efecto de los triglicéridos elevados sobre el funcionamiento de la CRM; específicamente se ha propuesto que los triglicéridos intracelulares, que también están elevados, inhiben el translocador de adenin nucleotidos y fomentan la generación de $O_2^{\cdot-}$.²⁹

La obesidad generalmente se acompaña de hipertensión. Datos del estudio Framingham sugieren que

alrededor de 78% de los casos de hipertensión en hombres y 65% de los casos en mujeres puede atribuirse a la obesidad,²⁸ observaciones semejantes se han hecho en modelos animales de obesidad, que también son hipertensos.³⁰ Esto puede atribuirse a la facilidad que tiene el $O_2^{\cdot-}$ para reaccionar rápidamente con óxido nítrico (un vasodilatador liberado por el endotelio vascular) impidiendo su efecto vasodilatador y produciendo peroxinitrito, que es un potente oxidante, con lo que se favorece la hipertensión y el daño oxidativo.³¹

La obesidad también es un factor de riesgo para desarrollar aterosclerosis. Por una parte se atribuye este efecto a la dislipidemia producida por la resistencia a la insulina que acompaña a la obesidad,^{32,33} aunque también se sabe de la importante participación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas que son retenidas en la íntima de las arterias, contribuyendo en muchas de las etapas posteriores del desarrollo de la placa aterosclerótica, tales como migración de monocitos y formación de células espumosas.³⁴

La obesidad no sólo induce daño vascular, el hígado graso o esteatosis hepática es una complicación común que vuelve a este órgano particularmente susceptible a necrosis por daños que suelen ser bien tolerados por un hígado normal tales como isquemia-reperfusión y exposición a endotoxinas,³⁵ además de que un hígado graso puede evolucionar hasta esteatohepatitis y cirrosis. Son diversas las causas que pueden provocar esteatohepatitis, es común en los casos de abuso en el consumo de alcohol, pero en la obesidad se induce debido al incremento de ácidos grasos libres (AGL) circulantes que son liberados por el tejido adiposo como respuesta a la resistencia a insulina.³⁶ La cantidad de AGL internalizados en el hígado no es regulada, por lo que es proporcional a la concentración plasmática,³⁵ además también se incrementa la lipogénesis en el órgano y se favorece la acumulación intracelular de triglicéridos.³⁶ En ratas obesas se ha observado que el hígado desarrolla mecanismos para protegerse de la acumulación de triglicéridos y AGL y el desarrollo de EO sobreexpresando una proteína desacoplante que normalmente no es constitutiva en hepatocitos (UCP-2), con lo cual se trata de evitar la formación de $O_2^{\cdot-}$ por la CRM.²⁵

Opuesto a la obesidad, se ha demostrado que la restricción calórica, misma que disminuye la generación mitocondrial de ERO, reduce la susceptibilidad a lipoperoxidación y los niveles de marcadores de daño oxidativo en hígado de rata.³⁷

EFFECTO DE LOS ÁCIDOS GRASOS LIBRES SOBRE EL METABOLISMO MITOCONDRIAL

Aunque la mayor parte de los ácidos grasos se encuentran unidos a proteínas, existe una pequeña proporción que está libre en la célula. Estos AGL pueden interactuar con la mitocondria alterando el potencial de membrana y con ello, la fosforilación oxidativa. En la mitocondria existe un sistema de transporte especializado para AGL a través de proteínas de membrana, tanto en membrana interna como externa, que incluye modificaciones por enzimas específicas (acil-CoA sintetasa, carnitina palmitoil transferasa I, acil-carnitina translocasa y carnitina palmitoil transferasa II), para llevar estos AGL hasta la matriz mitocondrial donde son utilizados en la β -oxidación.³⁸ Sin embargo, se ha descrito que pueden participar en la translocación de protones por un mecanismo conocido como *flip-flop* (efecto desacoplante que ocurre por el acarreo inespecífico de protones del espacio intermembranal a la matriz mitocondrial),³⁹ con lo cual se acumulan de manera inespecífica en la matriz mitocondrial, aunque también se ha propuesto que interactúan con el intercambiador ATP/ADP,⁴⁰ así como con el de aspartato/glutamato.⁴¹ Este tipo de efectos es de gran relevancia en casos de obesidad, donde se incrementan los AGL de manera importante, siendo descrito que el hígado es uno de los órganos más afectados (esteatosis hepática) y en donde se han encontrado alteraciones en el funcionamiento mitocondrial, como se mencionó anteriormente.

El efecto que tienen los AGL sobre el metabolismo mitocondrial también ha sido descrito en tejidos sometidos a isquemia, proponiéndose que los AGL se acumulan en el miocardio y cerebro isquémicos.⁴² Por otro lado, se ha reportado en ratas un incremento en la concentración de ácido araquidónico en mitocondrias de cerebro donde se ve acelerado el estado 4 de la respiración y marcadamente inhibido el estado 3;^{42,43} además, se han descrito incrementos en la concentración de AGL de 250 a 4,000 nmol/g de tejido seco. El hecho de que la mayor formación de ERO ocurra en tejidos durante la reperusión y que coincida con un incremento de la concentración de AGL nos lleva a pensar que existe una relación entre estos dos fenómenos.

Cocco y cols. (1999) han encontrado que el ácido araquidónico en concentraciones micromolares inhibe la actividad de los complejos I, I+III y III, además de que promueve la formación de ERO en mitocondrias aisladas de corazón de bovino.⁴³

En otro estudio realizado en células β -pancreáticas se evaluó el efecto del ácido oleico sobre diversas fun-

ciones celulares y se encontró que como desacoplante incrementa el estado 4 de la respiración mitocondrial, disminuye el ATP celular y finalmente altera la secreción de insulina inducida por glucosa; cuyos efectos fueron más evidentes cuando las células se incubaron por períodos largos de tiempo (72 h) con el ácido graso. Así mismo, se observó que la generación de H_2O_2 por mitocondrias aisladas de estas células es incrementada con la incubación previa.⁴⁴ En dicho estudio se concluye que la exposición prolongada a oleico altera la fosforilación oxidativa, lo que se explica a través de la sobreexpresión de una proteína desacoplante (UCP-2).

LAS PROTEÍNAS DESACOPLANTES

Desde 1978 se conoce la existencia de una proteína de la membrana interna mitocondrial en tejido adiposo café (TAC) responsable de la expedición de calor en animales hibernantes, conocida como termogenina,⁴⁵ no obstante hasta el día de hoy continúa el debate sobre el mecanismo por el cual se lleva a cabo este efecto.

Las proteínas desacoplantes tienen aproximadamente 300 aminoácidos en tres repeticiones de 100 y un peso molecular de aproximadamente 32 KDa y poseen una secuencia que es utilizada para identificar a potenciales transportadores mitocondriales.⁴⁶ En su estructura se pueden identificar seis posibles hélices transmembranales,⁴⁷ describiéndose hasta el momento tres moléculas en mitocondrias de mamíferos: UCP-1, UCP-2 y UCP-3.

El descubrimiento de esta familia de proteínas mitocondriales ha dirigido la atención de muchos grupos de investigación hacia este organelo. La UCP-1 fue la primera en descubrirse en TAC, donde se sabe que participa en el control de termogénesis adaptativa y control del peso corporal en animales como roedores.⁴⁸

La UCP-3, que se encuentra exclusivamente en músculo esquelético humano y músculo esquelético y TAC de roedores, parece tener también un efecto en la expedición de calor en los primeros, pero protege a la mitocondria de lipotoxicidad en los casos de aumento en las concentraciones de AGL en la matriz, ya que los acarrea hacia el espacio intermembranal.⁴⁹ Recientemente se demostró que la sobreexpresión de UCP-3 en miotúbulos L6 aumenta la internalización de glucosa a través de un incremento en el reclutamiento de transportadores de glucosa GLUT-4 a la superficie celular. También en una comparación hecha entre sujetos con diabetes tipo 2 y sujetos sanos, se demostró que los diabéticos tienen sólo 50% de UCP-3 en músculo esquelético.^{49,50}

La función de la UCP-2, que se encuentra distribuida en diversos tejidos, es la más controvertida; pero es sobreexpresada en situaciones en que el EO aumenta, como cuando disminuye la disponibilidad de ADP o se incrementa la concentración intracelular de AGL. En experimentos realizados con mitocondrias de tejidos que expresan UCP-2 (TAC, tejido adiposo blanco, hígado, timo y bazo), se ha encontrado que al incubarlas con GDP (un inhibidor de UCP-1 y probablemente también de UCP-2) se incrementa el potencial de membrana y la generación de ERO.⁵¹

Durante la obesidad, el incremento en AGL resulta tóxico para las células pancreáticas que son sensibles a la oxidación e induce alteraciones en la liberación de insulina, lo que puede llevar a los individuos a desarrollar diabetes por el daño que sufren dichas células. Una posible función de la UCP-2 expresada en estas células es la disminución del potencial de membrana y con ello también la generación de ERO. Además, se postula que puede movilizar fuera de la matriz mitocondrial, los AGL que resultan perjudiciales para la correcta función de este organelo (Figura 3).⁴⁸

Finalmente, la información presentada en esta revisión es sólo una pequeña parte de la evidencia que existe para reconocer la participación de la mitocondria en los procesos de enfermedades relacionadas con obesidad, independientemente de otras situaciones propias de mutaciones en el ADN mitocondrial.⁵² Inicialmente resultaba novedoso encontrar huellas de daño oxidativo en enfermedades tales como ateroscle-

rosis y diabetes, pero en la actualidad cada vez son más los cuadros patológicos en que se detectan elevados niveles de marcadores de EO, entre otros, bases hidroxiladas y aldehídos como productos finales de la oxidación de lípidos.²³ Mientras se avanza en estos conocimientos, también se ha encontrado que alteraciones en la función mitocondrial juegan un importante papel en el inicio y progreso de muchas enfermedades.^{24,25,33,35,44} Esto es muy razonable por cuatro condiciones: a) sabemos que es en la mitocondria donde se lleva a cabo el consumo de la mayor parte del oxígeno que utiliza una célula; b) el funcionamiento de la CRM no es perfecto y deja escapar algunas moléculas de oxígeno parcialmente reducido en forma de radical superóxido;⁴ c) las ERO son capaces de oxidar casi cualquier componente celular, ya sea lípido, proteína o ADN, alterando su estructura y función;² y d) la mitocondria es la principal fuente de ATP para la célula, lo cual es más importante en tejidos de alto gasto metabólico.

Las enfermedades crónico-degenerativas que generalmente se asocian con obesidad, tales como diabetes, hipertensión, aterosclerosis y esteatohepatitis, tienen una etiología multifactorial, por lo que el EO es sólo una parte del problema. El conocimiento en el área del metabolismo mitocondrial y futuras investigaciones permitirán responder el grado de participación de este organelo en el desarrollo de dichas enfermedades, además de considerar al EO como un blanco terapéutico.

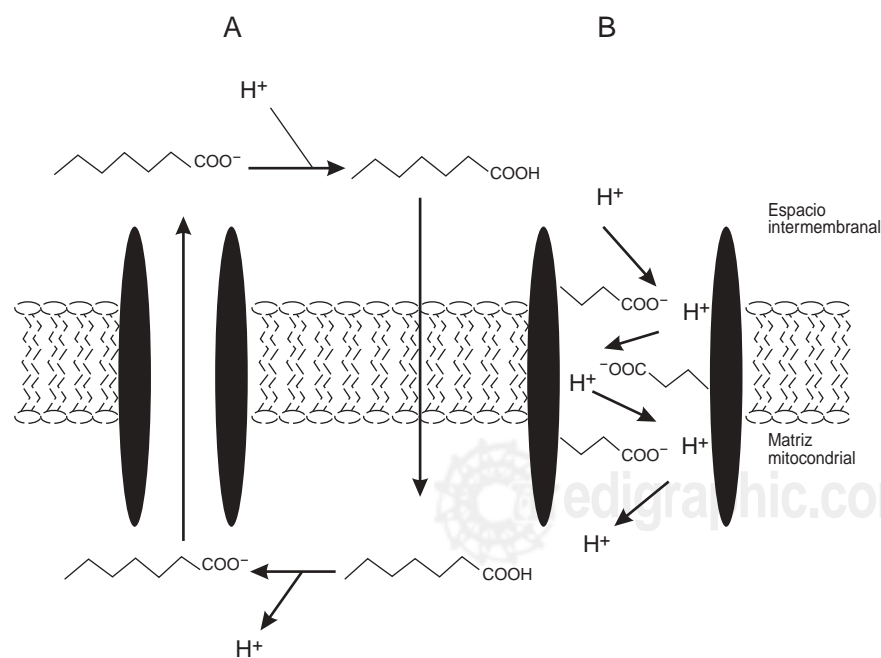


Figura 3. Se muestran los dos mecanismos propuestos para las interacciones entre UCP y ácidos grasos libres para llevar a cabo el desacoplamiento de la mitocondria. A) El mecanismo conocido como *flip-flop*, en el cual el ácido graso es protonado del lado del espacio intermembranal, por lo cual es capaz de cruzar la membrana interna. Una vez en la matriz mitocondrial, se libera el protón y es expulsado por la UCP. B) Los ácidos grasos se ligan a la UCP y las cabezas polares funcionan como puentes para acarrear el protón del espacio intermembranal a la matriz mitocondrial (Modificado de Schrauwen y Hesselink, 2002).

REFERENCIAS

1. Knight JA. *Free radicals, antioxidants, aging & disease*. Washington: AACC Press; 1999: 21-43.
2. Beckman K, Ames B. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev* 1998; 78: 547-581.
3. Chow CK, Ibrahim W, Wei Z, Chan AC. Vitamin E regulates mitochondrial hydrogen peroxide generation. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 580-587.
4. Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol* 2003; 552: 335-344.
5. Staniek K, Nohl H. Are a mitochondria a permanent source of reactive oxygen species? *Biochim Biophys Acta* 2000; 1460: 268-275.
6. St-Pierre J, Buckingham J, Roebuck SJ, Brand MD. Topology of superoxide production from different sites in the mitochondrial electron transport chain. *J Biol Chem* 2002; 277: 44784-44790.
7. Kushnareva Y, Murphy AN, Andreyev A. Complex I-mediated reactive oxygen species generation: modulation by cytochrome c and NAD(P)⁺ oxidation-reduction state. *Biochem J* 2002; 368: 545-553.
8. Ide T, Tsutsui H, Kinugawa S, Usumi H, Kang D, Hattori N, et al. Mitochondrial electron transport complex I is a potential source of oxygen free radicals in the failing myocardium. *Circ Res* 1999; 85: 357-363.
9. Davidson J, Schiestl R. Mitochondrial respiratory electron carriers are involved in oxidative stress during heat stress in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 8483-8489.
10. Piña-Garza E, Huberman A, Chávez R, Lascurain R, Zenteno E, Piña E, et al. Radicales libres. Beneficios y problemas. *Gac Med Mex* 1996; 132: 183-203.
11. Burczynski J, Southard S, Haynes JR, Longhust PA, Colby HD. Changes in mitochondrial and microsomal lipid peroxidation and fatty acid profiles in adrenal glands, testes and livers from α -tocopherol-deficient rats. *Free Radic Biol Med* 2001; 30: 1029-1035.
12. Boveris A, Cardenas E, Stoppani A. Role of ubiquinone in the mitochondrial generation of hydrogen peroxide. *Biochem J* 1976; 156: 435-444.
13. Hsiao G, Teng CM, Sheu JR, Cheng YW, Lam KK, Lee YM, et al. Cinnamophilin as a novel antiperoxidative cytoprotectant and free radical scavenger. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1525: 77-88.
14. Motchnik PA, Frei B, Ames BN. Measurement of antioxidants in human blood plasma. *Methods Enzymol* 1994; 234: 269-279.
15. Nicholls DG. *Bioenergética: introducción a la teoría quimiosmótica*. Barcelona: Reverté. 1987: 71-135.
16. Castilho R, Kowaltowski A, Meinicke A, Vercesi A. Oxidative damage of mitochondria induced by Fe(II), citrate or t-butyl hydroperoxide in the presence of Ca²⁺: effect of coenzyme Q redox state. *Free Radic Biol Med* 1995; 18: 55-59.
17. Kowaltowski A, Castilho R, Vercesi A. Ca²⁺-induced mitochondrial membrane permeabilization: role of coenzyme Q redox state. *Am J Physiol* 1995; 269: C141-C147.
18. Schnurr K, Hellwing M, Seidemann B, Jungblut P, Kuhn H, Rapaport SM, et al. Oxygenation of biomembranes by mammalian lipoxygenases: the role of ubiquinone. *Free Radic Biol Med* 1996; 20: 11-21.
19. Yang CF, Shen HM, Ong CN. Intracellular thiol depletion causes mitochondrial permeability transition in ebselen-induced apoptosis. *Arch Biochem Biophys* 2000; 380: 319-330.
20. Bohr VA. Repair of oxidative DNA damage in nuclear and mitochondrial DNA, and some changes with aging in mammalian cells. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 804-812.
21. Young I, Woodside J. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001; 54: 176-186.
22. Santos A, Naoufal Z, Kroemer G. Mitochondria as regulator apoptosis: doubt no more. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1366: 151-165.
23. Sánchez-Rodríguez MA, Mendoza-Núñez VM. *Envejecimiento, enfermedades crónicas y antioxidantes*. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM; 2003: 32-51.
24. Duchon MR. Roles of mitochondria in health and disease. *Diabetes* 2004; 53: S96-S102.
25. Yang S, Zhu H, Li Y, Lin H, Gabrielson K, Trush MA, et al. Mitochondrial adaptations to obesity-related oxidant stress. *Arch Biochem Biophys* 2000; 378: 259-268.
26. Dobrian A, Davies M, Schriver S, Lauterio TJ, Prewitt RL. Oxidative stress in a rat model of obesity-induced hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 554-560.
27. Keane J, Larson M, Vasani R, Wilson PW, Lipinska I, Corey D. Obesity and systemic oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 434-439.
28. Higdon J, Frei B. Obesity and oxidative stress. A direct link to CVD? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 365-367.
29. Fenster C, Weinsier R, Darley-Usmar V, Patel RP. Obesity, aerobic exercise and vascular disease: the role of oxidant stress. *Obes Res* 2002; 10: 964-968.
30. El Hafidi M, Perez I, Zamora J, Soto V, Carvajal-Sandoval G, Banos C. Glycine intake decreases plasma free fatty acids, adipose cell size and blood pressure in sucrose-fed rats. *Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol* 2004; 287: R1387-1393.
31. McBride AG, Borutaité V, Brown GC. Superoxide dismutase and hydrogen peroxide cause rapid nitric oxide breakdown, peroxynitrite production and subsequent cell death. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1454: 275-288.
32. Perticone F, Ceravolo R, Candigliota M, Ventura G, Iacopino S, Sinopoli F, et al. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress. *Diabetes* 2001; 50: 159-165.
33. Morrow J. Is oxidant stress a connection between obesity and atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 368-370.
34. Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143.
35. Pessayre D, Mansouri A, Fromenty B. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G193-G199.
36. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; 114: 147-152.
37. Leon TI, Lim BO, Yu BP, Lim Y, Jeon EJ, Park DK. Effect of dietary restriction on age-related increase of liver susceptibility to peroxidation in rats. *Lipids* 2001; 36: 589-593.
38. Férrez S, Lupi H. *El comportamiento del miocardio en la isquemia y la reperfusión*. Madrid: Elsevier; 2004: 118-123.
39. Cocco T, Di Paola M, Minuto M, Carlino V, Papa S, Lorusso M. Steady-state proton translocation in bovine heart mitochondria bc1 complex reconstituted into liposomes. *J Bioenerg Biomembr* 1997; 29: 81-87.
40. Andreyev A, Bondareva TO, Dedukhova VI, Mokhova EN, Skulachev VP, Tsofina LM. The ATP/ADP-antiporter is involved in the uncoupling effect of fatty acids on mitochondria. *Eur J Biochem* 1989; 182: 585-592.
41. Samartsev V, Smirnov A, Zeldi IP, Markova OV, Mokhova EN, Skulachev VP. Involvement of aspartate/glutamate antiporter in fatty acid-induced uncoupling of liver mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1319: 251-257.

42. Hillered L, Chan PH. Role of arachidonic acid and other free fatty acids in mitochondrial dysfunction in brain ischemia. *J Neurosci Res* 1988; 20: 451-456.
43. Cocco T, Di Paola M, Papa S, Lorusso M. Arachidonic acid interaction with the mitochondrial electron transport chain promotes reactive oxygen species generation. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 51-59.
44. Koshkin V, Wang X, Scherer PE, Chan CB, Wheeler MB. Mitochondrial functional state in clonal pancreatic B-cells exposed to free fatty acids. *J Biol Chem* 2003; 278: 19709-19715.
45. Nicholls DG, Bernson US, Heaton GM. The identification of the component in the inner membrane of brown adipose tissue mitochondria responsible for regulating energy dissipation. *Experientia Suppl* 1978; 32: 89-93.
46. Boss O, Hagen T, Lowell BB. Uncoupling proteins 2 and 3 potential regulators of mitochondrial energy metabolism. *Diabetes* 2000; 49: 143-156.
47. Boss O, Muzzin P, Giacobino JP. The uncoupling proteins, a review. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 1-9.
48. Schrauwen P, Hesselink M. UCP2 and UCP3 in muscle controlling body metabolism. *J Exp Biol* 2002; 205: 2275-2285.
49. Schrauwen P, Saris W, Hesselink MK. An alternative function for human uncoupling protein 3: protection of mitochondria against accumulation of nonesterified fatty acids inside the mitochondrial matrix. *FASEB J* 2001; 15: 2497-2502.
50. Huppertz C, Fischer B, Kim YB, Kotani K, Vidal-Puig A, Sliker LJ. Uncoupling protein 3 stimulates glucose uptake in muscle cells through a phosphoinositide 3-kinase-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2001; 276: 12520-12529.
51. Negree-Salvayre A, Hirtz C, Carrera G, Cazenave R, Trolyn M, Salvayre R, et al. A role for uncoupling protein-2 as a regulator of mitochondrial hydrogen peroxide generation. *FASEB J* 1997; 11: 809-815.
52. Maassen JA, Hart LM, Van Essen E, Heine RB, Nijpels G, Jahangir RS, et al. Mitochondrial diabetes. Molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes* 2004; 53: S103-S109.

