

# SEBBM DIVULGACIÓN

## LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



### La mitocondria: fuente de la energía y mucho más

Miguel Fernández Moreno

Dpto. de Bioquímica. Facultad de Medicina (UAM) e Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" (CSIC-UAM)

#### Biografía

Nació en Madrid en 1961. Licenciado en Ciencias Biológicas por la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) continuó su formación en la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria, el Centro Nacional de Biotecnología, Madrid, y el John Innes Institute de Norwich, Inglaterra. Actualmente, es profesor titular de Bioquímica y Biología Molecular en la UAM, donde compagina su actividad docente con la actividad investigadora dentro del centro mixto Departamento de Bioquímica/Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" (CSIC-UAM). Su trabajo ha estado centrado en el control de la expresión génica, originalmente del sistema de exportación de la proteína  $\alpha$ -hemolisina de *Escherichia coli*. Posteriormente, se centró en los sistemas genéticos implicados en la síntesis y regulación de la producción de antibióticos por *Streptomyces*, desvelando por primera vez el control traduccional al que están sometidos por disponibilidad de tRNA para leer codones raros. Desde 2007 su trabajo investigador gira alrededor de la fisiopatología de la función mitocondrial y el control de la expresión de genes implicados en la biogénesis de este orgánulo.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion\\_29](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29)

SEBBM  
ES

Sociedad Española  
de Bioquímica y  
Biología Molecular

#### Resumen

**La mitocondria fue observada al microscopio a finales del siglo XIX aunque su caracterización funcional tuvo su primer apogeo a mediados del siglo XX, a finales del cual se descubre y analiza su genoma y se identifican mutaciones responsables de enfermedades humanas. Actualmente, sabemos que la mitocondria está implicada en numerosos procesos esenciales para la fisiología de la célula, los tejidos y el organismo y que sus alteraciones están detrás de enfermedades de muy diversa manifestación.**

#### Summary

**Mitochondria were observed through a microscope at the end of XIXth Century, although their functional characterization was at its first heights on the mid XXth Century, at the end of which their genome was discovered and characterized and mutations responsible of human diseases were identified. At date, we know that mitochondria are involved in many essential processes for cells, tissues and organisms physiology and that their alterations are responsible of diseases with very different symptoms.**

Las células superiores están divididas en compartimentos llamados orgánulos. En uno de ellos, la mitocondria, se genera la mayor parte de la energía que necesita la célula. Fallos en la producción energética mitocondrial pueden

provocar, en función de su severidad, alteraciones de la salud que van desde una situación de debilidad hasta un síndrome devastador, generalmente de afectación neuromuscular, que conduce en poco tiempo a la muerte del individuo.

El origen de la mitocondria se remonta unos 1.500 millones de años, cuando un grupo de bacterias fotosintéticas inundaron la atmósfera con grandes cantidades de un gas venenoso: el oxígeno. En ese entorno se produjo un suceso muy especial, que continúa ocurriendo, una célula engulle a otra para comérsela pero solamente la retiene en su interior, no la digiere. Lo especial de aquel evento fue que el depredador era el ancestro de las actuales células eucariotas (desde levaduras y hongos a neuronas) y el menú una antigua proteobacteria que había desarrollado la capacidad de utilizar el oxígeno en su metabolismo, por lo que no le resultaba dañino. La consecuencia fue el inicio de una colaboración, una simbiosis, en la que la célula hospedadora aportaba nutrientes fáciles y un entorno protegido, y la bacteria huésped metabolizaba el oxígeno permitiendo la supervivencia de la célula mientras miles de millones de otras células y bacterias morían. La estabilización y evolución de aquel nuevo sistema biológico condujo a que la práctica totalidad de las células eucariotas existentes en nuestro planeta (de plantas, de animales, hongos, etc.) contengan en su interior el resultado de la evolución de aquella bacteria resistente al oxígeno: la mitocondria (1).

Nuestra comprensión sobre tan particular y viejo amigo se puede dividir en dos grandes períodos, en el primero (segunda mitad del siglo XIX-1980) se describen las principales rutas metabólicas que ocurren en el interior del orgánulo (oxidación de ácidos grasos, ciclo de Krebs, síntesis de nucleótidos y fosfolípidos, ciclo de la urea, etc.), destacando la producción de energía en forma de ATP a partir de la combustión de sustratos metabólicos procedentes de los hidratos de carbono, ácidos grasos, etc., a través de un proceso denominado cadena transportadora de electrones y fosforilación oxidativa (2). Esas funciones hacen que la mitocondria sea esencial para la vida de la célula. El segundo período (1981-actualidad) comienza con la publicación de la secuencia completa del ADN mitocondrial (mtADN) humano (3), reminiscencia del antiguo genoma bacteriano, y la caracterización con cierto detalle de la genética mitocondrial (100-100.000 copias del genoma por célula, código genético propio, patrón de herencia materna y capaz únicamente de expresar 13 proteínas). Desde entonces se suceden vertiginosamente las revelaciones sobre qué es, qué hace y cómo funciona la mitocondria y qué consecuencias tiene sobre la salud y el bienestar.

Puesto que las 13 proteínas producidas por la mitocondria son esenciales para la producción de energía, mutaciones en el genoma que las codifica deberían generar enfermedades. Así, en 1988 se describen las dos primeras mutaciones en el mtADN asociadas a enfermedades humanas (4) y trabajos posteriores revelan cómo la manifestación clínica de mutaciones en el mtADN depende de cuántas moléculas portan la mutación, de la severidad del defecto funcional que ésta provoque en el gen afectado y

de la demanda energética del tejido, siendo los tejidos más sensibles a defectos en el mtADN aquellos que necesitan más energía: músculo y sistema nervioso (5). Casi simultáneamente se publica el resultado del análisis informático de la secuencia completa de la molécula de mtADN de numerosos individuos, lo que permite agruparlas en función de la posesión de determinados nucleótidos en posiciones concretas de la molécula (haplogrupos mitocondriales: H, L, U, etc.) y generar un árbol jerárquico de procedencia que permite el rastreo evolutivo de las poblaciones humanas hasta un hipotético individuo fundador en África, la Eva mitocondrial (6). En los últimos años, se ha ido acumulando numerosa información que demuestra que las moléculas de mtADN de los distintos haplogrupos mitocondriales, aunque funcionalmente normales, condicionan procesos como la adaptación al frío, la movilidad espermática o la tendencia a sufrir o a no sufrir determinadas enfermedades.

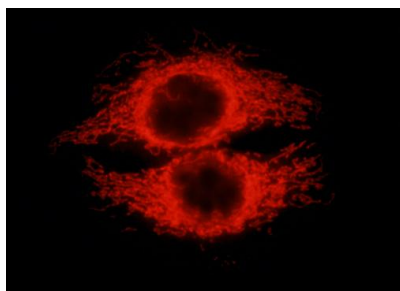
Finalmente, en los últimos años se han incorporado al estudio de la mitocondria nuevas herramientas procedentes de la Biología Molecular y Celular así como nuevas técnicas de visualización, revelándonos una mitocondria diferente. No es ese orgánulo que acostumbrábamos a ver con forma de judía flotando en el citoplasma celular sino que forma una estructura generalmente reticular (figura 1), dinámica, en continua fusión y fisión que, tras millones de años de cohabitación, se ha imbricado hasta tal punto en la fisiología celular que participa de modo decisivo en procesos absolutamente cruciales para el correcto funcionamiento de la célula, del tejido al que pertenece y del organismo completo. Así, además de estar relacionada con cualquier proceso celular que requiera

energía, la mitocondria ocupa una posición central en los procesos de termogénesis, en la regulación de los niveles de calcio intracelular (esencial en la transmisión del impulso nervioso, entre otras cosas), en la proliferación celular, en el envejecimiento y en la apoptosis (especie de suicidio celular controlado que elimina células no deseadas por el organismo y que es fundamental durante el desarrollo embrionario y de bloqueo obligado en el desarrollo de tumores).

.....y si queréis saber qué podría depararnos la mitocondria en el futuro echad un vistazo en: <http://www.theforce.net/midichlorians/midi-what.asp>

## Referencias

1. L. Margulis (1975), *Origins of Eukaryotic Cells*. Yale University Press, New Haven.
2. Lehninger, "Principles of biochemistry" (2009) 5ª edición. David L. Nelson and Michael M. Cox. Ediciones Omega. (CASTELLANO). ISBN: 9788428214865
3. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MH, Coulson AR, Drouin J, Eperon IC, Nierlich DP, Roe BA, Sanger F, Schreier PH, Smith AJ, Staden R, Young IG. (1981) Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*. Apr 9;290(5806):457-65.
4. D.C. Wallace, G. Singh, M.T. Lott, et al., (1988) Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy, *Science* 242 1427– 1430.
5. Taylor RW, Turnbull DM. (2005). "Mitochondrial DNA mutations in human disease". *Nature Rev. Genet.* May;6(5):389-402
6. Cann RL, Stoneking M, Wilson AC. (1987) Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature*. Jan 1-7;325(6099):31-6.



**Figura. Red mitocondrial en células epiteliales HeLa en cultivo. Las dos células están teñidas con MitoTracker Red CMXRos. Se pueden apreciar dos células con su retícula mitocondrial y el núcleo en el centro, como un vacío no teñido.**