

Mitocondrias

El “yin-yang” de la vida

Mitochondria – The “yin-yang” of life

Recursos Naturales y Sociedad, 2018. Vol. 4 (1): 12-21. <https://doi.org/10.18846/renaysoc.2018.04.04.01.0001>

Ofelia A. Méndez Romero y Adriana Muhlia Almazán

Laboratorio de Bioenergética y Genética Molecular, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD) A. C., Carretera a Ejido La Victoria Km 0.6, Hermosillo, Sonora 83000, México.

* amuhlia@ciad.mx

“LAS MITOCONDRIAS, LOS ORGANELOS SUBCELULARES QUE NOS DOTAN DE ENERGÍA Y NOS PERMITEN RESPIRAR, SON A SU VEZ SITIOS DE ENFERMEDAD, ENVEJECIMIENTO Y MUERTE.”

Resumen

Las mitocondrias de nuestras células son organelos subcelulares que cuentan con una maquinaria molecular admirable, que funciona con tal coordinación y sincronía que nos permite al mismo tiempo hacer uso del oxígeno molecular que respiramos y producir la energía que nos mantiene vivos. La comprensión de la bioenergética mitocondrial ha abierto una ventana grande al conocimiento en las últimas décadas en disciplinas como: la medicina, la biotecnología y la ingeniería genética. Sin embargo, sabemos que existen factores en la naturaleza que pueden afectar a las mitocondrias, induciendo la producción de especies reactivas de oxígeno (EROS) que dañan células y tejidos u órganos afectando la actividad de la maquinaria mitocondrial; así, el mal funcionamiento mitocondrial tiene consecuencias letales para nuestro organismo. La mala alimentación, las enfermedades y la exposición a químicos tóxicos, entre otros factores, pueden dañar la función mitocondrial de cualquier organismo eucarionte. Sabemos también, que existen organismos como los invertebrados, cuyas mitocondrias se han adaptado a vivir en condiciones de estrés como la baja disponibilidad de oxígeno en el ambiente, desarrollando estrategias tan complejas como fascinantes que podrían resultar aplicables a otras especies para mantener sus funciones mitocondriales aún en condiciones cambiantes de oxígeno. Es así como en el futuro próximo, el continuo esfuerzo de la ciencia nos ayudará a entender mejor las habilidades de la mitocondria, dándonos la oportunidad de encarar grandes retos médicos y lidiar con las enfermedades que afectan a humanos y animales, puesto que la compleja maquinaria mitocondrial se va adaptando gradualmente a las presiones ambientales y necesidades energéticas, dándonos la oportunidad de sobrevivir.

Palabras clave: enfermedades, mitogenoma, mitocondria, oxígeno, energía.

Abstract

Our mitochondria are descendants of endosymbiont ancestral bacteria. These subcellular organelles include in their membranes perfect molecular machinery that functions in such a coordinated way that it allows us, at the same time, to use the molecular oxygen we breathe and produce chemical energy that maintains us alive. Understanding mitochondrial bioenergetics has opened a large window of contributions to scientific knowledge during the last decades in disciplines such as medicine, biotechnology, and genetic engineering. However, we now know that some factors are affecting mitochondrial functions and promoting the production of reactive oxygen species that may damage cells, tissues, and organs. When mitochondrial functions fail, lethal consequences affect our bodies. Bad nutrition, diseases, and continuous exposure to toxic chemical agents, among others, may damage mitochondria from



all organisms. To date we also know that organisms, such as invertebrates whose mitochondria are well adapted to live in stress conditions as low environmental oxygen concentrations, have developed complex and fascinating strategies that may be used in the future to help other species to maintain stable mitochondrial functions even if oxygen concentration varies. In the near future, continuous scientific efforts to better understand mitochondrial abilities will give us the opportunity to face large medical challenges and deal with some diseases affecting human and animals since the complex mitochondrial machinery is now getting adapted to environmental pressures and energetic needs; it will, of course, give us the chance to survive.

Keywords: diseases, mitogenome, mitochondria, oxygen, energy.

Antecedentes

1. ¡El origen de las mitocondrias, una historia de amor!

Érase una vez, hace mucho, muchísimo tiempo, cuando sólo había bacterias en nuestro planeta, que una bacteria grande, gorda y lenta abrazó tan fuerte a una α -proteobacteria pequeña, inquieta y excelente nadadora que se fusionaron. “Sin hablarse, con el antiguo lenguaje de la bioquímica, un texto de moléculas y texturas en vez de palabras, la bacteria grande formuló una proposición simbiótica. Ambas establecieron un pacto definitivo, perfecto, total, simbiótico: una fusión no de posesiones, ni de labios u otras partes del cuerpo, sino de seres completos” (Wagensberg, 2012).

Durante el proceso simbiótico se presume que hubo transferencia, ganancia y pérdida de genes entre el núcleo de la bacteria hospedera y su bacteria huésped, dando origen a lo que hoy conocemos como la mitocondria y su genoma en las células eucariotes. Es así, como la teoría de la Endosimbiosis Seriada propuesta por la científica estadounidense Lynn Margulis en 1970 (Figura 1) explica el origen de la mitocondria, como la unión de organismos distintos que forman nuevas entidades viables, una de las ideas más poderosas de la biología después de la selección natural (Sagan, 2012).

2. La mitocondria: nuestra herencia materna

En la actualidad las células de los organismos eucariotas como animales, plantas, hongos y protistas, además de poseer un núcleo bien definido, cuentan con un organelo altamente especializado: la mitocondria. También conocida como la máquina generadora de energía, este organelo produce hasta el 90% de la energía química en forma de adenosin-trifosfato (ATP) que la célula necesita para llevar a cabo sus funciones (Domínguez-Ramírez y Tuena de Gómez-Puyou, 2005); por lo tanto, la mitocondria tiene una participación esencial en cada célula, tejido y órgano funcional de cualquier organismo.

Como ya dijimos, una de las características que hacen a las mitocondrias organelos especiales es que cuentan

con su propio genoma, mismo que es heredado por las células maternas durante la fusión de los gametos, en donde las mitocondrias del óvulo permanecen mientras que, las del espermatozoide son marcadas y degradadas al entrar al citoplasma del ovocito fecundado (Sutovsky *et al.*, 1999).

Por lo anterior, ahora ya sabemos que nuestro genoma mitocondrial, cuyo origen data de hace alrededor de 1500 a 2000 millones de años (Gallardo y Garesse, 2012), viene de nuestra madre y tiene como parientes más cercanos a las α -proteobacterias de vida libre.

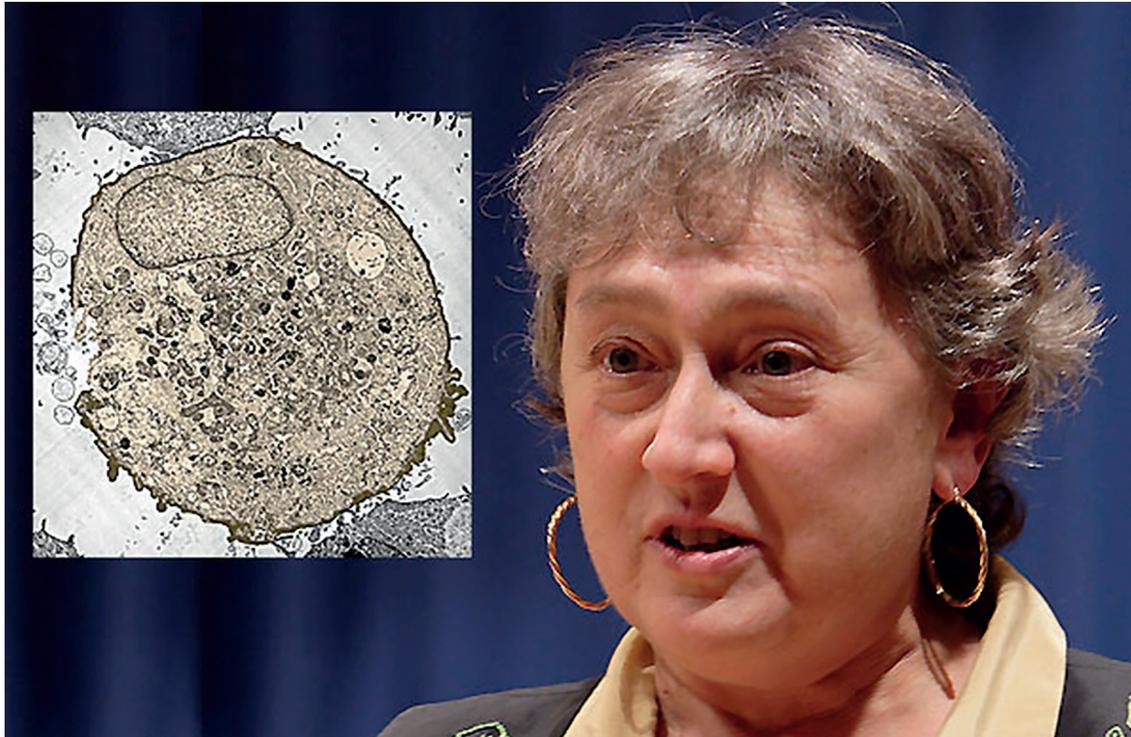


Figura 1. Lynn Margulis (1938-2011). Tomado de Sophimania (2015).

3. La charla de los dos genomas

El genoma mitocondrial (mitogenoma o mtDNA), que es circular y pequeño desde su origen, colabora permanentemente en coordinación con el otro genoma celular, el más grande y con mayor contenido genético: el nuclear.

Es entonces, a través de una charla entre ambos genomas, que se producen una serie de cinco máquinas moleculares perfectamente ensambladas, formadas por proteínas codificadas tanto el genoma nuclear, como en el mitocondrial (Figura 2). Estas máquinas, son los complejos enzimáticos que forman la cadena respiratoria y se localizan en las membranas mitocondriales acoplando sus funciones para usar el oxígeno que respiramos del ambiente y producir la energía que nos mantiene funcionando (Figura 2).

El estudio del mtDNA ha sido desde hace ya más de 4 décadas de gran importancia para la ciencia, pues esta

molécula que en el hombre cuenta con 16,569 pares de bases (Anderson *et al.*, 1981) contiene codificadas en su secuencia, sólo 13 proteínas, 2 ARNs ribosomales y 22 ARNs de transferencia.

Así, con el desarrollo de las nuevas tecnologías y plataformas de secuenciación, el mtDNA de miles de especies de organismos ha sido secuenciado a la fecha. Se sabe que este genoma muestra un tamaño variable y arreglos diferentes en el orden de los genes codificados en su secuencia, mismo que varía de acuerdo a las especies, por lo que sirve como un marcador molecular que permite tipificar especies y subespecies, poblaciones e incluso identificar organismos con relaciones de parentesco (Giraldo *et al.*, 2011; Martínez-Cruz *et al.*, 2012; <https://www.ibdna.com/tests/mitochondrial-dna-test/>).

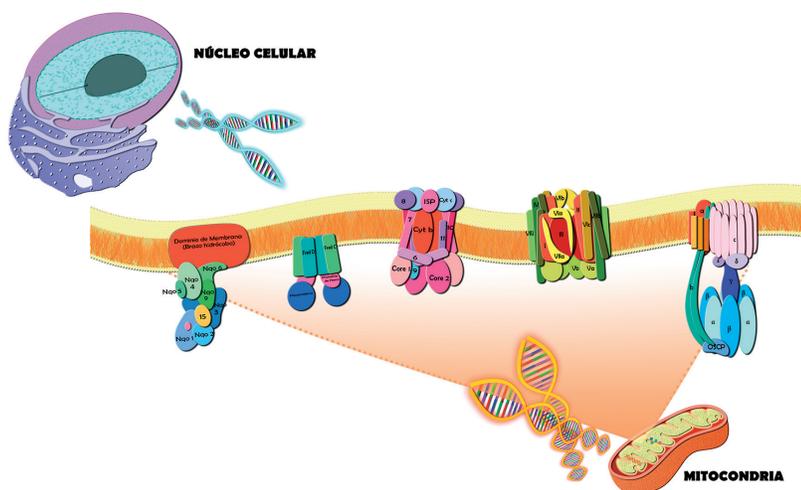


Figura 2. La cadena respiratoria mitocondrial, proteínas nucleares y mitocondriales ensambladas en complejos multiméricos.

Estudios interesantes sobre la historia y evolución del hombre se han apoyado en la secuenciación del mtDNA de especies extintas como el hombre de Neandertal, cuyo genoma mitocondrial guarda un porcentaje importante de identidad con el genoma del *Homo sapiens* actual (Green *et al.*, 2008).

4. La mitocondria en la ciencia y el estudio de la bioenergética

Además de ser parte central de la historia evolutiva de la vida en nuestro planeta, las mitocondrias cumplen funciones esenciales en la célula: la producción de energía y la respiración celular.

Estas funciones se llevan a cabo gracias al trabajo en equipo de los complejos enzimáticos multiméricos de la membrana interna mitocondrial, los cuales a través de varias reacciones de oxidación y reducción de determinados compuestos orgánicos, forman una cadena de transporte de electrones, bombean protones hacia el espacio intermembranal y hacen uso del oxígeno molecular. La fuerza protón-motriz que genera la cadena respiratoria acoplada al complejo V, la ATP sintasa, producen el ATP o energía química de la célula (Domínguez-Ramírez y Tuena de Gómez-Puyou, 2005). Por lo tanto, las fallas en la maquinaria mitocondrial tienen consecuencias severas en el funcionamiento del organismo en general.

Dentro de la célula, la

mitocondria es el sitio en donde se hace uso del oxígeno que viene del medio ambiente. Así, cuando la mitocondria se enfrenta a condiciones variables en los niveles de oxígeno se convierte en una de las mayores fuentes de radicales libres (EROS), que son moléculas producidas continuamente como subproductos del metabolismo aerobio de los organismos y que en altas cantidades tienen el potencial para dañar nuestros tejidos y desencadenar el proceso de muerte celular que se conoce como apoptosis (Buttemer *et al.*, 2010).

Además de la falta de oxígeno que puede afectar al organismo en situaciones como afecciones cardiacas y paro respiratorio que provocan isquemia e hipoxia y las consecuencias ya mencionadas por el efecto del estrés oxidativo, existen enfermedades provocadas por fallas mitocondriales, tales como: el síndrome de Kearns-Sayre, oftalmoplejia externa progresiva crónica, encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y epilepsia mioclónica con fibras rojas desiguales, entre otras. Estas son algunas de las enfermedades que ocurren como resultado de la disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial. Los trastornos mitocondriales pueden ser causados por mutaciones de los genes codificados por el ADN nuclear o el ADN mitocondrial (Chinnery, 2014). Estudios recientes han determinado como viable la posibilidad de trasplantar mitocondrias sanas y en funcionamiento del mismo sujeto, a órganos que padecen daño provocado por isquemia/reperfusión a causa de alguna enfermedad cardiaca. Este procedimiento realizado por el Dr. McCully y colaboradores (2017), abre la oportunidad de utilizar las mitocondrias como un blanco terapéutico para mejorar o hasta curar algunas enfermedades ocasionadas por la muerte de la fábrica de energía celular.

5. Los estudios de bioenergética en modelos animales

Además de la importancia del estudio de las mitocondrias en organismos modelo como los mamíferos y las levaduras, en los últimos años ha incrementado el interés por conocer el funcionamiento de las mitocondrias de otras especies, sobre todo aquellas que están adaptadas para enfrentar condiciones muy particulares. Tal es el caso de algunas de las miles de especies de invertebrados, como los moluscos y crustáceos que en el océano, enfrentan niveles de oxígeno muy cambiantes a lo largo del día y sobreviven incluso en condiciones de muy bajo nivel de oxígeno ambiental (Martínez-Cruz *et al.*, 2012).

De manera particular, los camarones, que son crustáceos marinos con una larga historia evolutiva que data de la Era Paleozoica como *Carpopenaeus callirostris* (Figura 3; Rehm *et al.*, 2011), poseen características fisiológicas y metabólicas que les permiten adaptarse a cambios en la concentración de oxígeno ambiental. Algunas de estas adaptaciones se encuentran ligadas a sus mitocondrias, al metabolismo energético central de sus células y a su capacidad de respuesta antioxidante tal y como sucede en otras especies, incluso más primitivas como es el caso de las medusas.

A la fecha, en los camarones se ha confirmado la existencia de enzimas antioxidantes y su participación en la respuesta a la sobreproducción de EROS (Parrilla-Taylor y Zenteno-Savin, 2011). También, se cuenta con

el mitogenoma de varias especies (Peregrino-Uriarte *et al.*, 2009) y en nuestro laboratorio (Laboratorio de Bioenergética y Genética Molecular, CIAD) se han realizado estudios sobre la estructura y función de algunas de las proteínas base de la cadena respiratoria del camarón blanco del Pacífico, *Litopenaeus vannamei* (Muhlia-Almazán *et al.*, 2008; Jiménez-Gutiérrez *et al.*, 2014; Martínez-Cruz *et al.*, 2015). Resultados recientes confirman la existencia en el camarón de proteínas reguladoras, como el inhibidor IF_1 , que ayuda a las mitocondrias a controlar el gasto de energía cuando no hay suficiente oxígeno en el ambiente (Chimeo *et al.*, 2015); y mecanismos de oxiconformación mitocondrial, que permiten a la mitocondria ajustar sus funciones a la cantidad de oxígeno en el agua de mar (Chimeo *et al.*, 2017; sometido).

Sin embargo, aún hay muchas preguntas por resolver sobre el papel que juegan todas estas moléculas en la sobrevivencia del camarón en su hábitat. Se hace necesario continuar con estos estudios, que a futuro podrían sentar las bases biotecnológicas que le permitan al hombre sobrevivir a enfermedades y responder ante condiciones de estrés oxidativo que afectan a sus mitocondrias y con ello a su bienestar general.



Figura 3. Fósil de la especie de camarón extinta *Carpopenaeus callirostris* (Schweigert y Garassino, 2005) extinta a finales del periodo Cretácico superior.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Arturo Sánchez Paz por la revisión del manuscrito, al DG Gerardo Hernández por el diseño y a la M. en C. Diana Dorantes por la edición del Abstract.

Literatura Citada

Anderson, S., A.T. Bankier, B.G. Barrell, M.H. de Bruijn, A.R. Coulson, J. Drouin, I.C. Eperon, D.P. Nierlich, B.A. Roe, F.

- Sanger, P.H. Schreier, A.J. Smith, R. Staden y I.G. Young. 1981. *Sequence and organization of the human mitochondrial genome*. Nature 290 (5806): 457-465.
- Buttemer, W.A., D. Abele y D. Constantini. 2010. *From bivalves to birds: oxidative stress and longevity*. Functional Ecology 24(5): 971-983.
- Chimeo, C., A.V. Fernández-Gimenez, M. Campanella, O. Mendez-Romero y A. Muhlia-Almazán. 2015. *The shrimp mitochondrial FoF1-ATPase inhibitory factor 1 (IF1)*. Journal of Bioenergetics and Biomembranes 47(5): 383-393.
- Chimeo, C., A. Cabrera-Orefice, S. Uribe-Carvajal, R. Sotelo-Mundo, A.M. Calderón de la Barca, A. Sánchez-Paz, F. Mendoza-Cano, M. Campanella, A. Muhlia-Almazán. 2017. *The shrimp mitochondrial IF₁ inhibitor regulates ATP hydrolysis during hypoxia-reoxygenation cycling*. Journal of Experimental Biology. Sometido.
- Chinnery, P.F. 2014. *Mitochondrial disorders overview*. En: RA Pagon, MP Adam, HH Ardinger, et al., Eds. GeneReviews. University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>
- Domínguez-Ramírez, L. y M. Tuena de Gómez-Puyou. 2005. *La F1F0 ATP sintasa: un complejo proteico con gran versatilidad estructural y funcional*. Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas 8(1): 18-27.
- Gallardo, M.A. y R. Garesse. 2012. *Origen y evolución de la mitocondria: ADN mitocondrial y evolución humana*. pp 1-9. En: López Pérez, M.J., J.M. Ortiz Melón, A. Doadrio Villarejo (Eds). Monografía XXXVI Sistema mitocondrial, un reto en la medicina humana. Real Academia Nacional de Farmacia. 22 pp.
- Green, R.E., A.S. Malaspinas, J. Krause, A.W. Briggs, A. W. Johnson, P.L.F. Uhler, C. Meyer, M. Good, J.M. Maricic, T. Stenzel, U. Prüfer, K. Siebauer, M. Burbano, H.A. Ronan, M. Rothberg, J.M. Egholm, M. Rudan, P. Brajković, D. Kučan, Ž. Gušić, I. Wikström, M. Laakkonen, L. Kelso, J. Slatkin y M. Pääbo. 2008. *A complete Neanderthal mitochondrial genome sequence determined by high-throughput sequencing*. Cell. 134(3): 416-426.
- Giraldo, P.A., S.I. Uribe y R.A. Lopez. 2011. *Análisis de secuencias de ADN mitocondrial (Cytb y ND1) en Lucilia eximia (Diptera: Calliphoridae)*. Revista Colombiana de Entomología 37(2): 273-278.
- International Biosciences. 2017. *Mitochondrial DNA test*. En: <https://www.ibdna.com/tests/mitochondrial-dna-test/>. (consultado 01/08/2017).
- Jiménez-Gutiérrez, L.R., S. Uribe-Carvajal, A. Sánchez-Paz, C. Chimeo y A. Muhlia-Almazán. 2014. *The cytochrome oxidase and its mitochondrial function in the whiteleg shrimp Litopenaeus vannamei during hypoxia*. Journal of Bioenergetics and Biomembranes 46(3): 189–196.
- Margulis, L. 1970. *Origin of eukaryotic cells: Evidence and research implications for a theory of the origin and evolution of microbial, plant and animal cells on the Precambrian Earth*. Yale University Press, New Haven, CT.
- Martínez-Cruz, O., J.A. Sánchez-Paz, F.L. García-Carreño, L.R. Jiménez-Gutiérrez, M.A. Navarrete del Toro, A. Muhlia-Almazán. 2012. *Invertebrates Mitochondrial Function and Energetic Challenges*. In: 218ISBN 978-953-51-0090-4, pp. 181-218.



- Martínez-Cruz, O., A. Arvizu-Flores, R.R. Sotelo-Mundo, A. Muhlia-Almazán. 2015. *The nuclear encoded subunits gamma, delta and epsilon from the shrimp mitochondrial F1-ATP synthase, and their transcriptional response during hypoxia*. Journal of Bioenergetics and Biomembranes 47(3): 223–234.
- McCully, J.D., D.B. Cowan, S.M. Emani, P.J. del Nido. 2017. *Mitochondrial transplantation: from animal models to clinical use in humans*. Mitochondrion. 34: 127-134.
- Muhlia-Almazán, A., O. Martínez-Cruz, M.A. Navarrete del Toro, F. García-Carreño, R. Arreola, R. Sotelo-Mundo y G. Yepiz-Plascencia. 2008. *Nuclear and mitochondrial subunits from the white shrimp Litopenaeus vannamei FoF1 ATP-synthase complex: cDNA sequence, molecular modeling, and mRNA quantification of atp9 and atp6*. Journal of Bioenergetics and Biomembranes 40(4): 359-369.
- Parrilla-Taylor, D.P. y T. Zenteno-Savin. 2011. *Antioxidant enzyme activities in Pacific white shrimp (Litopenaeus vannamei) in response to environmental hypoxia and reoxygenation*. Aquaculture 318(3): 379-383.
- Peregrino-Uriarte, A.B., A. Varela-Romero, A. Muhlia-Almazán, A. Anduro-Corona, S. Vega-Heredia, L.E. Gutiérrez-Millán, J. De la Rosa-Vélez, G. Yepiz-Plascencia. 2009. *The complete mitochondrial genomes of the yellowleg shrimp Farfantepenaeus californiensis and the blue shrimp Litopenaeus stylirostris (Crustacea: Decapoda)*. Comparative Biochemistry and Physiology, Part D: Genomics and Proteomics 4(1): 45–53.
- Rehm, P., J. Borner, K. Meusemann, B.M. von Reumont, S. Simon, H. Hadryz, B. Misof, T. Burmester. 2011. *Dating the arthropod tree based on large-scale transcriptome data*. Molecular Phylogenetics and Evolution 61(3): 880-887.
- Sagan, D. 2012. Lynn Margulis. *The life and legacy of a scientific rebel*. Chelsea Green Publishing Co. USA. 266 pp.
- Schweigert G. y A. Garassino. 2005. *First record of the shrimp genus Carpopenaeus GLAESSNER, 1945 (Crustacea: Decapoda: Carpopenaeidae) from the Upper Jurassic*. Neues Jahrbuch für Geologie und Paläontologie-Monatshefte 8, 490-502.
- Sophimania. 2015. *Lynn Margulis, la controversial primera esposa de Carl Sagan*. (<https://sophimania.pe/sociedad-y-cultura/filosofia-y-humanidades/lynn-margulis-la-controversial-primera-esposa-de-carl-sagan/>). (Consultado 08/07/2017).
- Sutovsky P., R.D. Moreno, J. Ramalho-Santos, T. Dominko, C. Simerly, G. Schatten. 1999. *Development: ubiquitin tag for sperm mitochondria*. Nature 402(6760): 371-372.
- Wagensberg J. 2012. El relato de los relatos. En: Sagan, D. Lynn Margulis. *The life and legacy of a scientific rebel*. Chelsea Green Publishing Co. USA. 266 pp.

Cita de este artículo:

Méndez Romero O. A., y A. Muhlia Almazán. 2018. Mitochondrias – El “ying-yang” de la vida. Recursos Naturales y Sociedad, 2018. Vol. 4 (1): 12-21. <https://doi.org/10.18846/renaysoc.2018.04.04.01.0001>

Sometido: 17 de Noviembre de 2017

Revisado: 27 de Enero de 2018

Aceptado: 18 de Marzo de 2018

Editor asociado: Dr. Dariel Tovar-Ramírez

Idioma Español Resumen: Ms.C. Diana Dorantes

Diseño gráfico editorial: Lic. Gerardo Hernández