



ACTUALIZACIÓN SOBRE ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LAS MITOCONDRIAS. MATERIAL COMPLEMENTARIO

Autores: Dra. Darisnelys Blanco Núñez¹, Dra. Danieya Matamoros Romero¹, Dra. Rosalia Cristina Sánchez Vázquez², Dra. Annie Rodríguez Guevara¹, Dra. Lisbet Noguera Hernández².

¹ Especialista de Primer Grado en MGI. Residente de Histología.

² Residente de Histología.

Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo. Universidad de Ciencias Médicas de Granma

Resumen:

Se realizó un material complementario acerca de la estructura y función de las mitocondrias con el objetivo de contribuir al perfeccionamiento del proceso de enseñanza en pregrado y postgrado. El mismo se inició por la identificación en el banco de problemas del departamento de Ciencias Morfológicas la insuficiente disponibilidad de materiales complementarios para la docencia. Se utilizó como método un estudio descriptivo para el que se emplearon diferentes libros de la literatura básica, revistas científicas y artículos en internet; que incluyen el contenido referido a las características morfológicas y funcionales de las mitocondrias. Se logró describir la estructura y la función de la mitocondria junto a las imágenes correspondientes de acuerdo con la literatura propia de la especialidad de Histología, así como se abordó el papel de las mitocondrias en diversos procesos patológicos de tejidos y órganos.

Palabras claves: Material Complementario, mitocondria, estructura, función.



Introducción:

Los organismos complejos se componen de células y material extracelular. Existen más de 200 tipos diferentes de células, cada una de las cuales realiza una función diferente, que se organizan junto a la matriz celular para formar cuatro tipos básicos de tejido: epitelio, tejido conjuntivo, músculo y tejido nervioso. Los tejidos formando órganos y los órganos se combinan en sistemas orgánicos. Por lo general, la célula es una estructura rodeada por una membrana y que contiene el protoplasma, el cual se subdivide en dos compartimentos: el citoplasma y el carioplasma. El carioplasma corresponde al núcleo y se rodea de la envoltura nuclear. La sustancia más abundante del citoplasma es el citosol, una suspensión líquida en la que se encuentran disueltas o suspendidas diversas moléculas inorgánicas y orgánicas, macromoléculas, pigmentos, cristales y orgánulos.

Las mitocondrias se reconocieron como una parte elemental de las células a finales del siglo XIX. Altmann (1890) descubrió unas estructuras celulares que denominó bioplastos, que se podían teñir con fucsina, y que se observaban en todas las células eucariotas. En 1914 ya se sabía que las mitocondrias podían adoptar diferentes formas, como bastones, hilos o entramados. Con la llegada del microscopio electrónico se comprobó que estaban formadas por una doble membrana. En 1962 se propuso que las mitocondrias crecían en tamaño y posteriormente se dividían por fisión, con lo cual su morfología era cambiante. Actualmente hay sustancias fluorescentes que permiten estudiar la dinámica de las mitocondrias *in vivo*.

(1)

Las mitocondrias son orgánulos descendientes de bacterias que se asociaron con derivados de arqueas, ambos procariotas, para formar a las células eucariotas. Así, se propone que las mitocondrias surgieron hace unos 2000 millones de años por endosimbiosis. Desde el siglo XX los biólogos advirtieron que hay semejanza entre diversos organelos delimitados por membranas y ciertas bacterias. En particular, una de las similitudes más notorias es la que hay entre los cloroplastos y las cianobacterias cargadas de clorofilas. Así mismo, muchos biólogos notaron el parecido que hay entre las mitocondrias y otras bacterias de vida libre. El hecho de que los cloroplastos y las



mitocondrias posean su propio ADN y puedan dividirse en forma independiente del resto de la célula apoya la hipótesis de que estos y otros organelos fueron bacterias independientes que invadieron a las células primitivas y llegaron a establecer una relación permanente con ellas. Las mitocondrias también eran conocidas por los primeros citólogos, quienes las observaron en células teñidas vitalmente con verde Jano B. En la actualidad, se sabe que las mitocondrias aumentan su cantidad por división durante toda la interfase y que sus divisiones no están sincronizadas con el ciclo celular. La videomicroscopía confirma que las mitocondrias pueden tanto cambiar su ubicación como sufrir cambios temporales en su forma. Por lo tanto, pueden compararse con generadores de energía móviles ya que migran de una región celular a otra para suministrar la energía necesaria. ⁽²⁾

La insuficiente disponibilidad de materiales complementarios para la docencia en el departamento de ciencias morfológicas constituyó los fundamentos y la justificación para proyectar la investigación.

Objetivo General:

Elaborar un material complementario acerca de las características morfológicas, funcionales y patología de las mitocondrias que contribuya al perfeccionamiento del proceso de enseñanza en pregrado y postgrado.

Objetivos específicos:

- 1- Describir la estructura y la función de la mitocondria junto a las imágenes correspondientes de acuerdo con la literatura propia de la especialidad de histología.
- 2- Describir el papel de las mitocondrias en diversos procesos patológicos de tejidos y órganos.
- 3- Elaborar el material complementario y presentarlo con las imágenes, estructura y función.



Método:

Se realizó un estudio descriptivo para el que se emplearon los diferentes de libros de texto de la especialidad que incluyen el contenido referido a las características morfológicas y funcionales de las mitocondrias.

Se realizó búsqueda en internet, para lo que se siguió la siguiente secuencia lógica:

Se analizó el capítulo de célula de los libros disponibles.

Se hizo búsqueda en internet acerca de las mitocondrias y su papel en las enfermedades, para lo que se utilizó diferente terminología.

Se organizó esta descripción en un material complementario.

Desarrollo

Las mitocondrias, también llamadas centrales energéticas de las células eucariotas, llevan a cabo la producción de ATP durante el metabolismo aeróbico. Cada célula contiene alrededor de 2,000 mitocondrias que se desplazan a través de los microtúbulos del citoesqueleto y suelen localizarse cerca de los lugares en los que se consumen grandes cantidades de ATP. Su tamaño permite que sean observadas a través de microscopio óptico sin embargo, esta característica como la forma varían en función de su origen y estado metabólico. Su morfología es cambiante y se pueden tanto dividir como fusionar entre sí con facilidad. Cuando se llegan a fusionar dos células que tienen mitocondrias diferentes la población de mitocondrias es homogénea en 8 horas. En cuanto a la estructura de una mitocondria podemos decir que se compone por una membrana externa lisa y una membrana interna plegada, cuyas invaginaciones se denominan crestas. Las membranas mitocondriales externa e interna definen dos compartimentos submitocondriales: el espacio intermembranoso, entre las dos membranas y la matriz o compartimento central (que está delimitada por la membrana interna). El fraccionamiento y la purificación de estas membranas y compartimentos han hecho posible la determinación de su composición proteica y fosfolípida, así como la asignación de una membrana o espacio



específicos a cada reacción catalizada por enzimas. ⁽³⁾

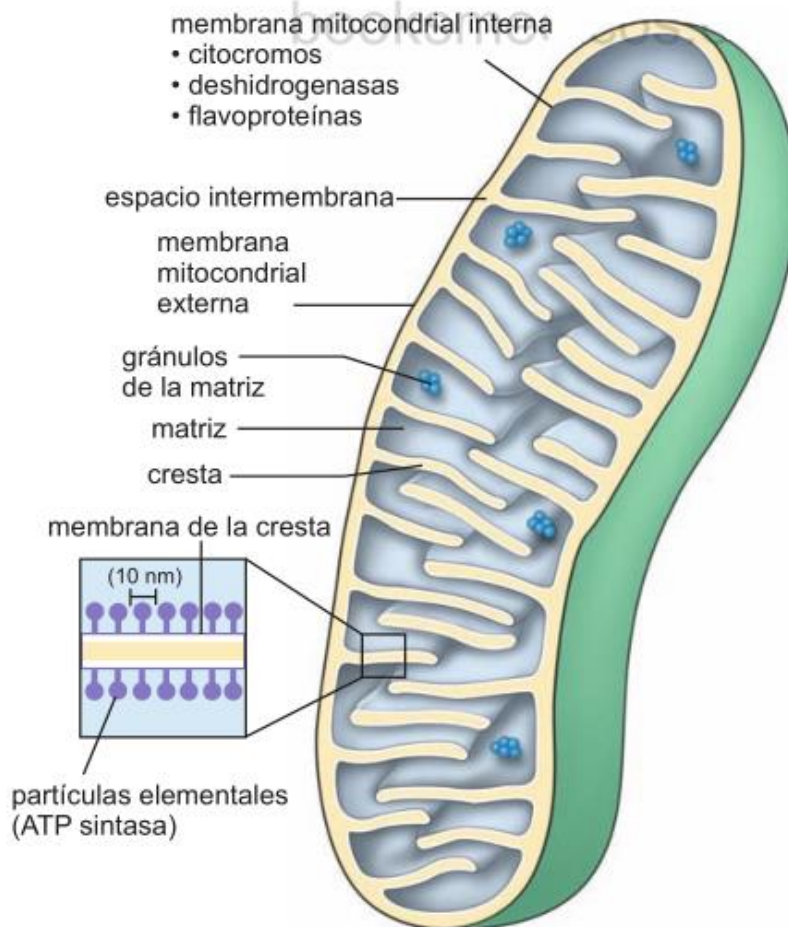


Figura 1. Estructura de la mitocondria. El diagrama esquemático muestra los componentes de la mitocondria. Obsérvese la ubicación de las partículas elementales (recuadro), cuya forma semeja la estructura tridimensional de la ATP sintasa.

Membrana mitocondrial externa

La membrana mitocondrial externa es altamente permeable y contiene muchas copias de una proteína denominada porina, la cual forma canales acuosos a través de la bicapa lipídica. Así, esta membrana se convierte en una especie de tamiz que es permeable a todas las moléculas menores de 5000 daltons, incluyendo proteínas pequeñas.

Si vemos estructura de afuera hacia adentro encontramos como primer componente de ella la membrana externa formada por una bicapa lipídica y numerosas proteínas asociadas, al igual que todas las demás membranas



celulares. Ésta define el perímetro exterior liso de la mitocondria y contienen la porina mitocondrial (proteínas integrales de membrana), las cuales forman un canal protéico transmembrana de estructura similar a la de las purinas bacterianas. Tiene una relación de proteína a fosfolípido similar a la de la membrana plasmática eucariota (1:1 en peso). También contiene enzimas que participan en actividades tan diversas como la elongación de los ácidos grasos, la oxidación de la epinefrina, y la degradación del triptófano. La membrana mitocondrial externa se puede asociar con el retículo endoplasmático (RE) en una estructura llamada MAM, importante para la señalización de calcio entre RE y mitocondrias, y está implicado en la transferencia de lípidos entre ambos organelos.

Espacio Intermembranoso

Situado entre las membranas externa e interna, de composición similar a la del citosol por la permeabilidad de la membrana mitocondrial externa, aunque contiene enzimas que le permiten transferir la energía del ATP obtenido en la mitocondria a otros nucleótidos, por ejemplo el AMP.

Está compuesto de un líquido similar al citoplasma, con una alta concentración de protones como resultado del bombeo de los mismos por complejos enzimáticos de la cadena respiratoria. En él se localizan diversas enzimas que intervienen en la transferencia del enlace de alta energía del ATP, como la adenilatokinasa o la ceratina quinasa. También se localiza la carnitina, una molécula implicada en el transporte de ácidos grasos desde el citosol hasta la matriz mitocondrial, donde serán oxidados (β -oxidación). Debido a que la membrana externa es libremente permeable a moléculas pequeñas, las concentraciones de moléculas pequeñas, tales como iones y azúcares, en el espacio intermembrana es el mismo que el citosol. Sin embargo, las proteínas grandes deben tener una secuencia de señalización específica para ser transportados a través de la membrana externa, por lo que la composición de proteína de este espacio es diferente de la composición de proteína de la citosol. Una proteína que se localiza en el espacio intermembrana de esta manera es citocromo C.



Membrana interna

Por el contrario la membrana mitocondrial interna es muy impermeable al paso de iones y pequeñas moléculas. Las mitocondrias deben hacer de su membrana interna una barrera suficientemente impermeable como para permitir un gradiente de protones estable. Esto se podría conseguir con un incremento de colesterol, que aumenta la hidrofobicidad de la membrana, pero, sin embargo, disminuiría la fluidez. La membrana interna necesita fluidez e hidrofobicidad al mismo tiempo, lo que parece ser necesario para la función de esta membrana. Para ello las mitocondrias, carecen de colesterol, pero cuentan con la cardiolipina, que es un fosfolípido muy insaturado, con lo que aumenta la hidrofobicidad evitando una excesiva fluidez.

La membrana mitocondrial interna, que contiene aproximadamente un 75% de su masa en proteínas y un 25% de lípidos, lo que constituye un contenido en proteínas superior al de otras membranas celulares, es considerablemente más rica en proteínas que la externa. Es prácticamente impermeable a las sustancias polares e iones; sólo es completamente permeable al O₂, CO₂, H₂O y además de las proteínas de la cadena respiratoria, contiene numerosas proteínas transportadoras que controlan el pasaje de metabolitos como ATP, ADP, piruvato, Ca²⁺ y fosfato. La membrana mitocondrial interna posee gran cantidad de repliegues o crestas, que aumentan mucho su superficie de contacto e incrementan su capacidad para generar ATP.

Crestas mitocondriales

La membrana mitocondrial interna posee numerosos pliegues hacia el interior mitocondrial denominados crestas mitocondriales. Hay tres tipos morfológicos: discoidales, tubulares y aplanadas. Las crestas forman un compartimento distinto del resto de la membrana interna puesto que su contenido en proteínas es muy diferente. El número y forma de las crestas mitocondriales se cree que es un reflejo de la actividad celular. Las crestas semejan pliegues y los espacios intercrestales se comunican con libertad con el espacio intermembrana de la mitocondria. Forman microcompartimentos que restringen la difusión de los sustratos y los iones entre los espacios intercrestales e intermembranosos. El número de invaginaciones varía con la actividad respiratoria de un tipo particular de célula. Esto se debe a que las



proteínas que median la cadena de transporte de electrones y la fosforilación oxidativa están unidas a la membrana mitocondrial interna, por lo tanto, la velocidad de respiración varía con el área de la superficie de la membrana. El hígado, por ejemplo, que tiene una velocidad de respiración relativamente baja, contiene, mitocondrias con pocas crestas, mientras que las del músculo cardíaco contienen muchas. Esta relación es variable y las mitocondrias de las células que tienen una mayor demanda de ATP, tales como las células musculares, contiene aún más crestas. Estos pliegues están llenos de cuerpos redondos pequeños conocidos como F-ATPasas (utilizados en la fosforilación oxidativa, en donde se conoce como Complejo V).

En la cresta mitocondrial ocurren diversas reacciones químicas de importancia para la célula, como la respiración celular, el transporte de electrones, la fosforilación oxidativa, y el transporte de proteínas.

Matriz mitocondrial

Compartimento interno integrado por una sustancia tipo gel con menos del 50% de agua, que tiene altas concentraciones de enzimas solubles del metabolismo oxidativo (por ejemplo, enzimas del ciclo del ácido cítrico, así como sustratos, cofactores nucleotídicos e iones inorgánicos).

En la matriz mitocondrial se encuentra el ADN, los ribosomas y las enzimas para llevar a cabo procesos metabólicos. El ADN mitocondrial se encuentra en lugares denominados nucleoides y cada nucleoide puede tener más de una molécula de ADN. El ADN se encuentra comprimido por una proteína denominada TFAM. También en el nucleoide hay proteínas para la replicación y reparación del ADN mitocondrial. Éste suele tener unos 16500 pares de bases con unos 37 genes que en humanos codifican para 13 proteínas, que son componentes de la cadena respiratoria, 2 ARN ribosómicos y 22 ARN de transferencia, suficientes para la síntesis de proteínas. La replicación del ADN mitocondrial no está acoplada al ciclo celular y en cualquier momento de la vida de la célula puede haber replicación de este ADN. Los nucleoides están asociados a la membrana mitocondrial interna, mediada por el complejo proteico denominado mitos.

Las enzimas que catalizan las reacciones de la respiración son componentes



o de la matriz o de la membrana mitocondrial interna. En la matriz se produce el ciclo de Krebs y la oxidación de los ácidos grasos, y en la membrana interna tiene lugar la fosforilación oxidativa. La membrana mitocondrial interna y las crestas compartimentalizan las funciones metabólicas. ⁽⁴⁾

Función de las mitocondrias:

La función primaria de las mitocondrias es la producción de ATP, que es el combustible de la mayoría de los procesos celulares. Pero también llevan a cabo parte del metabolismo de los ácidos grasos mediante un proceso denominado β -oxidación y actúan como almacén de calcio. Recientemente se han relacionado a las mitocondrias con la apoptosis, el cáncer, el envejecimiento, y con enfermedades como el Parkinson o la diabetes. Además, el estudio comparativo del ADN mitocondrial tiene una gran utilidad en el establecimiento de genealogías y en la antropología, ya que los genes mitocondriales provienen directamente por línea materna y no están sometidas a recombinaciones génicas debido a la reproducción sexual.

El número de mitocondrias depende de las necesidades energéticas de la célula, situándose en zonas en las que se requiere un consumo importante de ATP.

A continuación se presentan las importantes funciones que lleva a cabo la mitocondria:

Producción de energía

La producción de energía representada en moléculas de ATP es la función más importante de la mitocondria. Esta energía se obtiene a través de la respiración celular, proceso que implica tres etapas en la mitocondria, siendo ellas: la oxidación del piruvato, el ciclo de Krebs o del ácido cítrico y la fosforilación oxidativa.

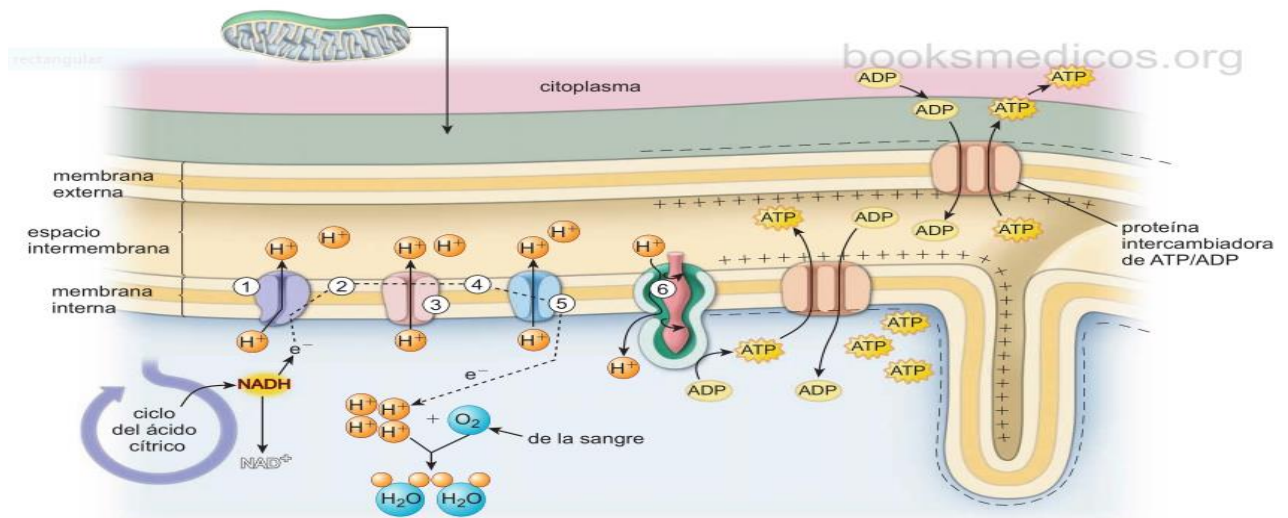


Figura 2. Representación esquemática que ilustra cómo la mitocondria genera energía. En el diagrama se ilustran el complejo de ATP sintasa y la cadena de transporte de electrones de las proteínas ubicadas en la membrana mitocondrial interna. La cadena de transporte de electrones genera un gradiente de protones entre la matriz y el espacio intermembrana que se utiliza para producir ATP. Los números representan proteínas secuenciales que intervienen en la cadena de transporte de electrones y en la producción de ATP: 1, complejo deshidrogenasa NADH; 2, ubiquinona; 3, complejo citocromo b-c1; 4, citocromo c; 5, complejo de la citocromo oxidasa y 6, complejo de la ATP sintasa.

Producción de calor

La producción de calor se puede generar a partir de la termogénesis asociada al ejercicio, termogénesis no-tiritante, que se produce en la matriz de la mitocondria, y la termogénesis inducida por dieta.

Apoptosis

Es el proceso de la muerte celular programada y controlada. La apoptosis es importante en los organismos pluricelulares ya que controla el crecimiento de las células, y para el desarrollo de los organismos y tejidos.

Almacenamiento de calcio

Las mitocondrias sirven para almacenar iones de calcio, el cual es muy importante para la bioquímica celular. Las mitocondrias regulan las



cantidades de necesarias para la contracción muscular y la liberación de neurotransmisores, y es de vital importancia para la salud ósea.

Reproducción sexual

El ADN mitocondrial se duplica y sus copias se transmiten a través de los gametos femeninos, es decir por parte de la madre. De allí que algunos científicos consideren que la mitocondria forma parte de las consecuencias de la reproducción sexual.

Otras

Hay orgánulos derivados de las mitocondrias durante la evolución que han adquirido otras funciones. Por ejemplo, los hidrogenosomas están relacionadas con el metabolismo del hidrógeno y los mitosomas con el del sulfuro. Estos orgánulos carecen de ADN. Por otra parte, recientemente se ha involucrado a las mitocondrias, junto con el retículo endoplasmático, en la generación de los peroxisomas mediante la emisión de vesículas.

Aunque se ha relaciona a las mitocondrias como protectoras frente al envejecimiento debido a que gracias a su metabolismo se eliminan sustancias oxidativas, no existe hoy en día pruebas sólidas que vinculen a los radicales oxidativos reactivos en el envejecimiento, por lo que los anti-oxidantes no parecen ser muy importantes para prevenir el envejecimiento. Además, mutaciones en el ADN de las mitocondrias en ratones transgénicos o mutantes no causan síntomas claros de envejecimiento, incluso a veces alargan la vida.

Las mitocondrias, o porciones de la red mitocondrial, son desplazadas desde unas partes de la célula a otras, tienen una extraordinaria movilidad y suelen localizarse donde existe más demanda de energía o de calcio (ver más abajo). Esto es especialmente importante en las neuronas, donde las mitocondrias se trasladan desde el soma hasta los lugares más distantes de las dendritas y axones, desde donde pueden volver al soma de nuevo. Los movimientos son saltatorios o discontinuos. Los desplazamientos de larga distancia están mediados por microtúbulos, mientras que los de corta distancia están mediados por los filamentos de actina. Aunque, a veces, tanto microtúbulos como filamentos de actina sirven también para su anclaje. En los axones, las



velocidades de las mitocondrias a lo largo de los microtúbulos son 0,1 a 1,4 $\mu\text{m/s}$. Parece haber también un movimiento lento de 50 $\mu\text{m/h}$ en axones en crecimiento. ⁽⁵⁾

Fusión y fisión

Se pueden dividir y fusionar entre sí con facilidad, y ocurre constantemente en las células, con la consiguiente mezcla de los ADN mitocondriales. Se puede decir que en las células eucariotas no existen mitocondrias individuales como tales, sino una red conectada con un número variable de ADNs mitocondriales, y que en algunos casos puede haber fragmentos separados del resto. Sería como un sincitio. Posibles funciones de la fusión y fisión de las mitocondrias son compartir los productos sintetizados por distintas partes de la red, paliar defectos locales, o compartir el ADN mitocondrial. Si se fusionan dos células que tienen mitocondrias diferentes, la red de mitocondrias es homogénea en 8 horas. Estos procesos de fusión y fisión son complejos, puesto que han de hacerlos las dos membranas mitocondriales de forma correcta. Por todo ello, el número de mitocondrias es difícil medirlo por la gran capacidad de fisión-fusión que poseen, pero en algunos tipos celulares se ha visto que el aumento del volumen mitocondrial está relacionado con el del volumen celular.

La división de las mitocondrias está mediada por proteínas parecidas a las dinaminas (denominadas DRP). Las dinaminas participan en la generación de vesículas. El punto por donde las mitocondrias se dividen depende de la interacción con el retículo endoplasmático en las células de mamífero. Antes de la división, y de atraer a las proteínas similares a la dinamina, las membranas del retículo rodean a la mitocondria, y se produce una constricción inicial mediada por los filamentos de actina. Los nucleoides se encuentran próximos a los lugares de división. La asociación del retículo puede ser para segregar apropiadamente los nucleoides durante las fisiones. Estos contactos sirven también para la transferencia de lípidos desde el retículo a la mitocondria, lo que es necesario para sintetizar algunos lípidos necesarios para la mitocondria como la fosfatidiletanolamina y la cardiolipina.



El ADN mitocondrial fue descubierto por MargitNass y SylvanNass, utilizando microscopía electrónica y un marcador sensitivo al ADN mitocondrial.

Este ADN mitocondrial es un pequeño trozo de ADN que se encuentra en las estructuras fuera del núcleo, recibiendo estas estructuras el nombre de mitocondrias. Estas son en realidad antiguas bacterias que entraron en las células tempranas cuando aún eran células vivas individuales (hace aproximadamente unos tres millones de años), las cuales han formado una relación simbiótica en las que las mitocondrias viven a modo de bacterias dentro de nuestras células. Una vez que estas bacterias tienen su propio sistema de información, que es el ADN, convierten esta información en las estructuras en forma de ARN y luego en proteínas.

Tasa de mutación del ADN mitocondrial

El ADN mitocondrial codifica 13 proteínas involucradas en la producción de energía celular y procesos de fosforilación oxidativa. Por lo tanto, el entorno que rodea la mitocondria y el ADN mitocondrial está expuesto al daño oxidativo producido por los radicales libres generados en ese metabolismo. Si a esto se le añade el hecho de que el material genético de las mitocondrias no está protegido por histonas como lo está el ADN nuclear, y que los mecanismos de reparación de daños el ADN son poco eficientes en las mitocondrias, obtenemos como resultado que la tasa de mutación aumenta hasta ser 10 veces mayor que la del genoma nuclear.

Herencia

Tradicionalmente se ha considerado que el ADN mitocondrial humano se hereda sólo por vía materna. Según esta concepción, cuando un espermatozoide fecunda un óvulo penetra el núcleo y su cola junto con sus mitocondrias son destruidos en el óvulo materno. Por lo tanto, en el desarrollo del cigoto sólo intervendrían las mitocondrias contenidas en el óvulo. Sin embargo, se ha demostrado que las mitocondrias del espermatozoide pueden ingresar al óvulo. Según algunos autores el ADN mitocondrial del padre puede perdurar en algunos tejidos, como los músculos. Según otros, no llega a heredarse al ser marcado por ubiquitinación y degradado.



Usos

El ADN mitocondrial puede ser usado para identificar individuos junto con otra evidencia. También es usado por laboratorios forenses para caracterizar viejas muestras de esqueleto humano. Distinto que el ADN nuclear, el ADN mitocondrial no sirve para identificar individuos sin ambigüedad, pero si para detectar parentescos entre grupos de individuos; es usado entonces para comparaciones entre personas desaparecidas y restos no identificados y sus familiares.

ADNmt para determinar parentescos

El ADN mitocondrial humano tiene características únicas que lo hacen muy apropiado para estudios microevolutivos: la herencia del genoma mitocondrial se realiza exclusivamente por la vía materna, sin recombinarse; hay un fragmento en este genoma de 400pb (pares de bases) altamente polimórfico, y posee una alta frecuencia de mutaciones (5 a 10 veces mayor que el ADN nuclear).

Este ADN se puede extraer de muestras de cualquier tejido, incluso de la sangre y del tejido óseo. Gracias a su presencia en el hueso se puede obtener el genoma de individuos ya muertos desde hace muchos años. El análisis de la secuencia genómica se usa para estudiar las relaciones filogenéticas, no sólo en humanos sino, también en muchos otros organismos. Por este motivo se utiliza para determinar variabilidad en poblaciones naturales (para ver si hay o no endogamia), información útil para la conservación de especies en peligro de extinción.

Otras aplicaciones

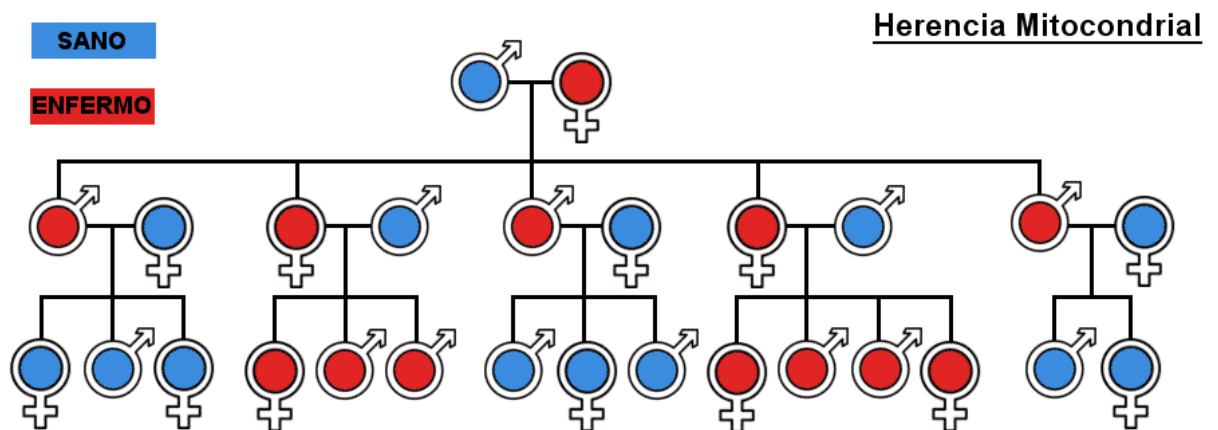
Hay estudios de investigación que utilizan genes mitocondriales que pueden ocasionar algún tipo de enfermedad. Algunos investigadores defienden que es posible que la tendencia a la obesidad se herede por genes mitocondriales de vía materna. Este descubrimiento supone una vía de actuación contra este problema si se consiguiera regular el ADN mitocondrial con ciertos fármacos. El genoma mitocondrial posee infinidad de ventajas para estudiar relaciones evolutivas: Debido a su menor tamaño, el estudio del ADNmt es más fácil que el del ADN nuclear; además se puede extraer en grandes cantidades, porque



cada célula tiene varias mitocondrias. El ADNmt evoluciona más rápido y no se recombina, pasando intacto entre generaciones salvo por las mutaciones; facilitando la identificación de las relaciones entre organismos muy parecidos.

En esta representación podemos ver el árbol genealógico de una familia con una enfermedad mitocondrial. Podemos ver aquí una particularidad de la herencia mitocondrial: se hereda el genoma siempre de la madre, es decir, el genoma mitocondrial del padre no se transmite, y todas las copias son de origen materno. ⁽⁶⁾

Figura 3. Herencia Mitocondrial



Enfermedades mitocondriales

Hay varios factores que hacen que el genoma mitocondrial mute con mayor frecuencia. Para empezar, está en replicación constante, así que solo por números ya hay una mayor probabilidad de que haya un error en la replicación. Al mismo tiempo, al ser la mitocondria el orgánulo respiratorio, su ADN está en contacto constante con compuestos de oxígeno muy tóxicos que pueden alterar su estructura (las llamadas "especies reactivas de oxígeno" o ROS). Algunas de las mutaciones resultantes pueden provocar enfermedades.

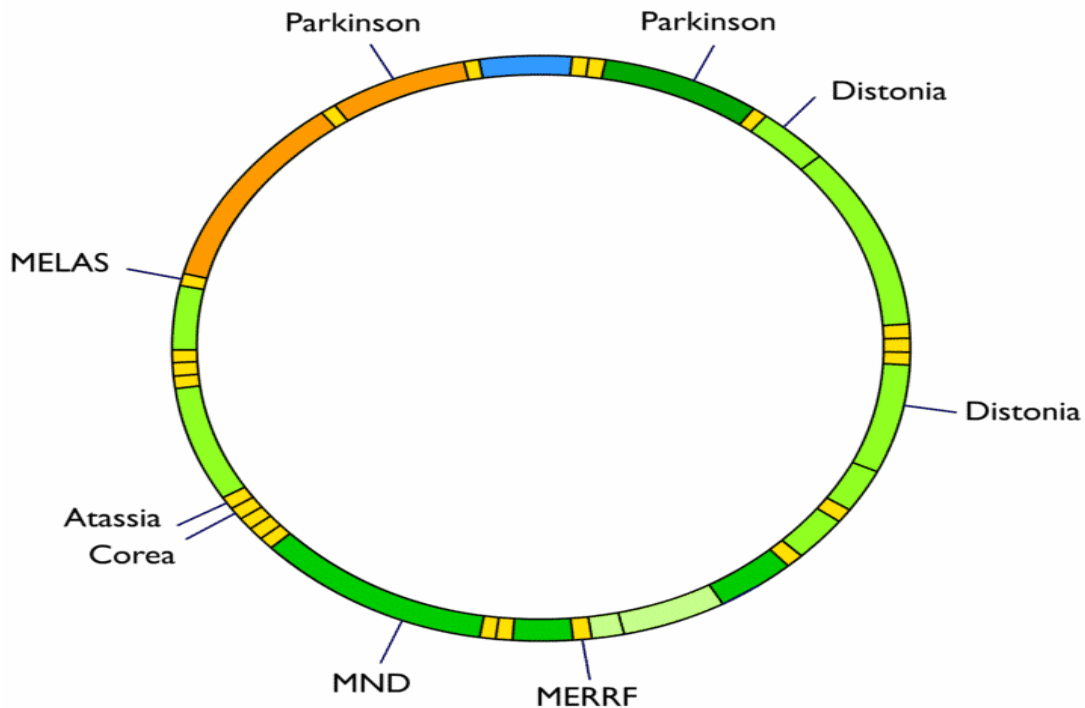


Figura 4. Mapa de un cromosoma mitocondrial, señalando algunas zonas que, si son alteradas, pueden producir enfermedades.

Hay descritas unas 150 mutaciones del genoma mitocondrial que acaban en enfermedad. Como este genoma solo codifica para 13 proteínas implicadas en la producción de energía (ya que la bacteria endocitada cedió gran parte de su ADN al núcleo celular), estas enfermedades tendrán que ver con esa función. Los tejidos afectados suelen ser los que más energía utilizan: músculos, cerebro, corazón, hígado y riñones. Algunos ejemplos son:

- Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON): pérdida bilateral de la visión central causada por una atrofia del nervio óptico. También pueden aparecer trastornos en el sistema circulatorio, en el sistema nervioso periférico y en el cerebelo.
- Síndrome de epilepsia mioclónica con fibras rojo-rasgadas (MERRF): epilepsia, convulsiones generalizadas y miopatía. También puede aparecer demencia, sordera, atrofia óptica, fallo respiratorio o cardiomiopatía.
- Diabetes de herencia materna con sordera: diferente de los dos tipos más frecuentes de diabetes. El nombre lo dice todo. ⁽⁷⁾



Los síntomas de las enfermedades mitocondriales suelen ser sumamente inespecíficos debido a la función tan básica que cumplen las mitocondrias. Sin embargo, luego de una gran cantidad de estudios ha sido posible determinar una serie de patrones que se repiten con más frecuencia en este tipo de pacientes.

Los trastornos que involucran gran cantidad de órganos, especialmente el sistema nervioso central, de forma progresiva y sin ningún tipo de explicación aparente son síntomas sugestivos de enfermedad mitocondrial.

Lo mismo aplica para una serie de síntomas neurológicos bastante llamativos. Estos son la desviación de algún globo ocular hacia el exterior, la falta de coordinación muscular, la inestabilidad de la marcha y trastornos sensoriales atribuibles a la afección cerebelosa (síntomas relacionados al síndrome cerebeloso).

La debilidad muscular y alteraciones sensoriales como pérdida de la visión en alguno de los campos visuales, acompañados de intolerancia al ejercicio y trastornos en el desarrollo pondoestatural en los niños son síntomas que, evaluados en conjunto, pueden orientar hacia el diagnóstico. ⁽⁸⁾

Enfermedades mitocondriales que se expresan como síndromes específicos

Cuando una serie de signos y síntomas se expresan de manera común en una gran cantidad de pacientes, es posible clasificarlos en base a la presentación clínica para definir síndromes específicos que permitan orientar el diagnóstico y el tratamiento.

El síndrome de Leigh es una enfermedad también conocida como encefalomiopatía necrotizante juvenil subaguda, y es causada por déficit en la formación de una proteína adherida a la membrana mitocondrial interna, que participa en la generación de energía química.

Se caracteriza por lesiones en el sistema nervioso central de aparición progresiva y bilateral, que suelen incluir regiones vitales como los ganglios basales (que participan en los movimientos corporales), el cerebelo



(encargado del equilibrio y coordinación) y la médula espinal.

En su mayoría, las lesiones se expresan de manera microscópica y únicamente pueden ser diagnosticadas con el estudio anatomopatológico de las piezas anatómicas después de la muerte del paciente. Generalmente incluyen cambios degenerativos crónicos de las neuronas y células de sostén del sistema nervioso central.

También existen otras enfermedades como el síndrome MILS (igual que la enfermedad antes descrita pero con carácter hereditario materno) y el síndrome de Alpers, que se caracteriza en mayor medida por crisis convulsivas.

La pérdida auditiva severa es la tercera condición crónica más prevalente en los estadounidenses de edad avanzada y más del 15% de las personas que se encuentran en sus treintas también se ven afectadas. La condición conduce a problemas de comunicación, aislamiento social, depresión y declive cognitivo. Para estudiar la causa, un grupo de investigadores de la Universidad de Yale, desarrolló un nuevo modelo de ratón de pérdida de audición.

A través de varios experimentos, los investigadores hallaron que la pérdida de una pequeña proteína mitocondrial —denominada Fus1— en los ratones resultó en pérdida de audición progresiva similar a la enfermedad humana, pero teniendo lugar a una edad adulta joven. Las mitocondrias son estructuras celulares que producen energía y mantienen el equilibrio de funciones críticas dentro de las células.

Los investigadores descubrieron que la pérdida de audición en su modelo de ratón se desarrolló debido a cambios en las mitocondrias de la cóclea, una estructura ubicada en el oído interno que transforma el sonido en el mensaje neural que se envía al cerebro. De esta forma, encontraron que las especies reactivas de oxígeno —moléculas potencialmente dañinas formadas durante la respiración mitocondrial y producidas en abundancia por las mitocondrias enfermas— son las que disparan los eventos que propician la incapacidad de los tejidos cocleares para procesar el sonido. Darles a los ratones jóvenes un antioxidante común NAC (N-acetil-cisteína), que neutraliza las especies



reactivas nocivas de oxígeno, evitó la pérdida de audición.

El nuevo estudio hace hincapié en el papel que juegan las mitocondrias sanas en la audición normal, sugiriendo que el tratamiento con ciertos antioxidantes u otros medicamentos para mejorar las mitocondrias antes del desarrollo de cambios perjudiciales irreversibles podría ser beneficioso para la audición, la adaptación mitocondrial está asociada con el estado fisiológico del organismo, el cual puede ser influenciado por muchos factores, incluyendo la dieta y el ejercicio. En respuesta a los cambios en la disponibilidad y la demanda de energía, las mitocondrias sufren constantes cambios adaptativos (biogénesis) y morfológicos (fusión/ fisión) para ajustar la producción necesaria de trifosfato de adenosina (ATP). Mientras que la homeostasis metabólica interrumpida, como las dietas altas en grasa o azúcar, puede causar disfunción mitocondrial y conducir al desarrollo de trastornos metabólicos, el ejercicio físico y las fuentes dietéticas muestran algunos efectos beneficiosos sobre la adaptación mitocondrial.

Esta revisión aborda la correlación entre la disfunción mitocondrial y la obesidad, y se centra en el efecto del ejercicio físico sobre la adaptación mitocondrial en el músculo esquelético. ⁽⁹⁾

Adaptación mitocondrial al ejercicio

Además de las adaptaciones mitocondriales según el estado nutricional, los estudios realizados sugieren la interacción entre el ejercicio físico y la adaptación mitocondrial para modular la biogénesis y la dinámica mitocondrial. Hay dos tipos de entrenamiento: ejercicios de resistencia y ejercicios de fuerza. Se sabe que ambos tipos de entrenamiento provocan adaptaciones mitocondriales en el músculo esquelético. El ejercicio de resistencia promueve una mayor proporción de fibras musculares de cambio lento tipo I con alto contenido mitocondrial, lo que resulta en un consumo máximo de oxígeno (VO₂ max) y un aumento de la capacidad respiratoria muscular. Por otro lado, el ejercicio de fuerza aumenta la proporción de fibras musculares esqueléticas de cambio rápido tipo II, que promueve la síntesis de proteínas musculares y aumenta la capacidad respiratoria mitocondrial.

Tanto el ejercicio de resistencia como el de fuerza se han relacionado con un



aumento de los marcadores de fisión mitocondrial, incluyendo FIS1, DRP1 y fosforilación de DRP1, en el músculo esquelético, aunque algunos estudios no mostraron cambios en estos marcadores. Se ha planteado que la fragmentación mitocondrial ayudaría a eliminar las mitocondrias dañadas y permitiría la incorporación de mitocondrias recién sintetizadas, lo que resultaría en una mejora de la calidad de las mitocondrias. Curiosamente, se han encontrado resultados contradictorios del efecto del ejercicio sobre la fusión/fisión mitocondrial en músculos esqueléticos envejecidos y obesos. Por ejemplo, el entrenamiento de ejercicio de resistencia disminuyó tanto la fusión mitocondrial como la fisión y las expresiones de los marcadores en hombres mayores, mientras que la expresión del gen DRP1 fue mayor en el músculo esquelético de las mujeres físicamente activas en comparación con las ancianas inactivas. Además, el entrenamiento con ejercicios de fuerza disminuyó la fosforilación DRP1 e incrementó la expresión del gen OPA1 en personas mayores con obesidad resistentes a la insulina, lo que resultó en un aumento de la oxidación de las grasas y la sensibilidad a la insulina. Sin un análisis morfológico de la forma, tamaño y división mitocondrial en múltiples puntos temporales, la interpretación de estos cambios dinámicos mitocondriales sería limitada, aunque existe consenso general en que el ejercicio físico aumenta la biogénesis mitocondrial y altera la fusión/fisión mitocondrial, contribuyendo a la adaptación mitocondrial.

La desadaptación en la utilización de energía en las mitocondrias de los músculos esqueléticos podría ser uno de los factores que contribuyen a la obesidad y a los trastornos metabólicos. Se necesita investigación adicional sobre la implicación de la adaptación mitocondrial mediada por la actividad física y las dietas para comprender mejor el papel de la disfunción mitocondrial en la obesidad y los trastornos metabólicos, conduciendo así a estrategias preventivas y/o de tratamiento más efectivas en el futuro. ⁽¹⁰⁾



Conclusiones:

- 1- Se logró describir la estructura y la función de la mitocondria junto a las imágenes correspondientes de acuerdo con la literatura propia de la especialidad de Histología, así como se abordó el papel de las mitocondrias en diversos procesos patológicos de tejidos y órganos.
- 2- Se elaboró un material complementario sobre la mitocondria integrando las imágenes, estructura y función.

Referencias Bibliográficas

- 1) Leslie P. Gartner. JAMES L. HIATT, PhD. Histología Básica .7a edición. 2018.
- 2) BLOOM, W. FAWCETT, D.W.A. (1995) Tratado de Histología. Interamericana. Mcgraw-Hill. 12º edición. Madrid.
- 3) JUNQUEIRA, L.C. CARNEIRO, J, (2004).Histología Básica. Texto y atlas. Editorial Masson. 5º edición. Barcelona.
- 4) STEVENS, A.; LOWE, J. (2006) Histología humana. Editorial HaecourtBrace. 3º edición. Madrid.
- 5) ROSS .Histología Texto y Atlas. Correlación con Biología Molecular y Celular. 7a edición.2015. Capítulo 2.páginas:57- 62.
- 6) Valera, T. A., Aínsua, R. L., Fariña, J. (2009): «El ADN mitocondrial y las relaciones filogenéticas de los últimos estadios del género homo», artículo en la Revista de la Real Academia Galega de Ciencias, volumen XXVIII, págs. 103-118, 2009.
- 7) Enfermedades mitocondriales: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php>.
- 8) Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K. & Walter P. (2004). Biología Molecular de la Célula. Ediciones Omega, 4ta edición. Barcelona.
- 9) Puñal J, et al. Enfermedades mitocondriales. Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela. Asociación Española de Pediatría.
- 10) Porter, C., Reidy, P. T., Bhattarai, N., Sidossis, L. S., & Rasmussen, B. B. (2015). Resistance exercise training alters mitochondrial function in human skeletal muscle. Medicine and science in sports and exercise.