



Mitocondrias: más allá de la producción de energía celular

César Espino De la Fuente Muñoz

Resumen

Las mitocondrias se han visto como numerosas centrales energéticas, encargadas de producir la mayor cantidad de energía que requieren las células, mediante la respiración celular y la producción de ATP, para el perfecto funcionamiento del organismo. Sin embargo en años recientes esta opinión ha cambiado. Actualmente sabemos que provienen de ancestros bacterianos y que en las células con núcleo forman una red en constante cambio. En conjunto estos cambios reciben el nombre de dinámica mitocondrial y es de lo que hablaremos a continuación.

¿Qué son y para qué sirven las mitocondrias?

La relación entre forma y función es recurrente en toda la biología y tal vez las mitocondrias son el mejor ejemplo de ello, pues deben producir energía, responder a señales de la célula y realizar un intercambio continuo de metabolitos con el entorno celular, y todo al mismo tiempo. Las mitocondrias son organelos o componentes celulares que ocupan hasta el 20% del volumen de las células eucariotas -células con núcleo- y generalmente presentan forma ovoide y tienen su propio ADN, independiente del que posee el núcleo celular. Estructuralmente se consideran inusuales, ya que contienen dos membranas que las separan en cuatro compartimentos distintos: una externa, una interna, el espacio intermembrana y la matriz mitocondrial (figura 1). La membrana interna está muy plegada y forma numerosas ondulaciones o crestas que son de suma importancia porque en ellas se lleva a cabo la producción de energía mediante el transporte de electrones a través de varios

complejos proteicos que dan la fuerza motriz a algunas enzimas para la síntesis de ATP, molécula indispensable para llevar a cabo las tareas básicas del metabolismo de las células.

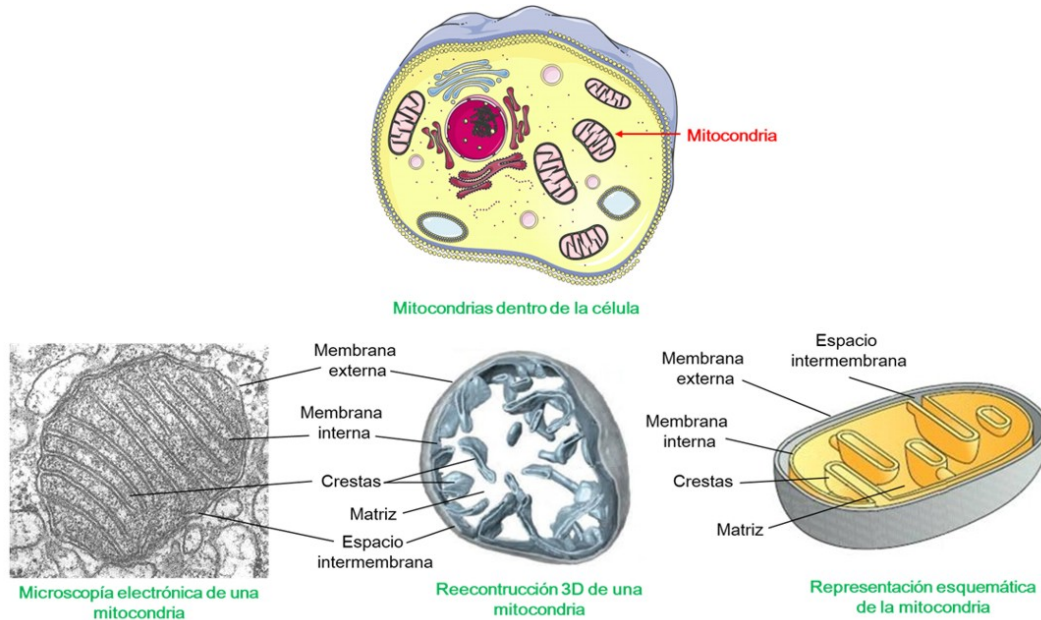


Figura 1. En la parte superior se observa la distribución de las mitocondrias dentro de una célula animal. En la inferior se ilustra la estructura y las partes generales de las mitocondrias (Tomado y modificado de: Alberts, B. *et al. Molecular Biology of the Cell*).

De bacterias a mitocondrias

A través de los años se han formulado hipótesis acerca del origen de las mitocondrias, tal es el caso de la teoría endosimbiótica que explica que las mitocondrias se originaron a partir de bacterias ancestrales y que se planteó con base en las similitudes fisiológicas y bioquímicas que presentan entre sí, así como por su tamaño y la presencia de su propio ADN. En la actualidad, sabemos que las mitocondrias fueron bacterias de vida libre y que hace 1,500 millones de años fueron engullidas por una célula eucariota anaeróbica, cuya respiración no depende del oxígeno, estableciendo una de las simbiosis o asociaciones de especies diferentes en beneficio mutuo, más importantes de la historia de la vida en la Tierra. Así la bacteria engullida llegó a establecerse en el entorno de protección que le proporcionó la célula eucariota, y ésta a su vez pudo adaptarse a la bacteria engullida que le facilitó la producción eficiente de energía para realizar los miles de procesos que se llevan a cabo dentro ella (figura 2). Fue así como las dos células evolucionaron juntas, una recibiendo refugio y alimento a cambio de que la otra generara energía. Con el paso del tiempo dichas bacterias fueron

adquiriendo diversas modificaciones como la especialización de su doble membrana, que permitió la formación de crestas mitocondriales y con ello la respiración aeróbica -dependiente de oxígeno-, así como el resguardo de su propio ADN, que sólo conservó los genes indispensables para la síntesis de proteínas de la respiración celular. Lo anterior dio lugar a las primeras mitocondrias, hecho que resultó crítico y fundamental para la evolución de la célula eucariota, pues permitió que los organismos se adaptaran a una atmósfera aerobia permitiendo la diversificación de la vida.

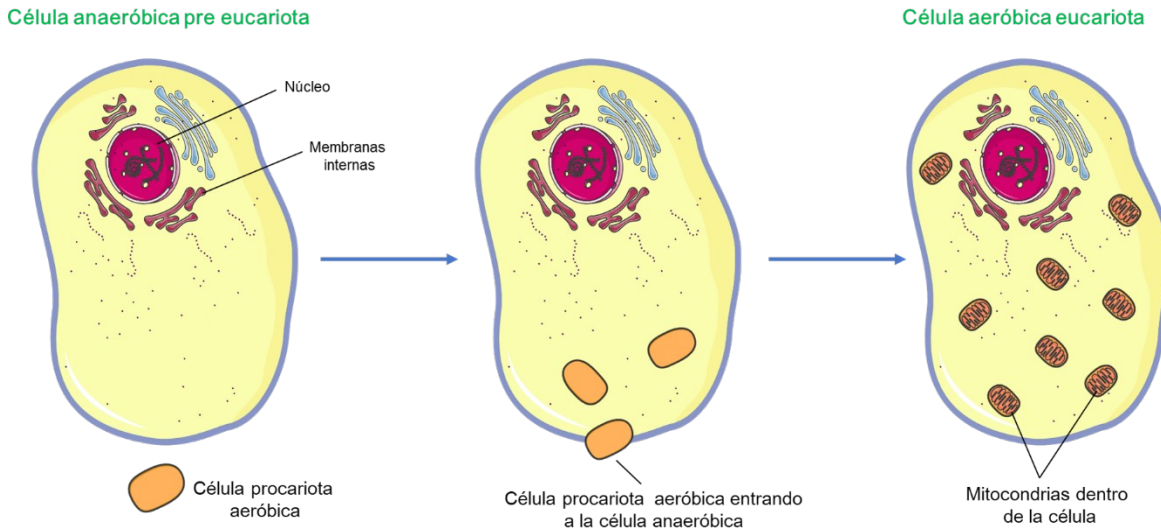


Figura 2. Esquema que ilustra de manera general, el origen de las mitocondrias de las células eucariotas a través de la simbiosis bacteriana (Modificado de: Alberts, B. *et al.*, *Molecular Biology of the Cell*).

Dividir, sumar y repartir: la dinámica mitocondrial

Los estudios recientes acerca de las mitocondrias han demostrado que no sólo son unidades dedicadas a producir energía, sino que son organelos altamente dinámicos capaces de transportarse, fusionarse y dividirse dentro de la célula; por ello el concepto de las mitocondrias está cambiando. Actualmente se consideran no una unidad sino una red en constante remodelación mediante diversos procesos que responden a los requerimientos de la célula. Si bien estos procesos se llevan a cabo simultáneamente, es necesario separarlos para entenderlos claramente.

El primero es la fusión, un proceso por el cual dos o más mitocondrias se unen para formar una sola (figura 3 A). Está regulado principalmente por proteínas llamadas mitofusinas (Mfn1, 2), localizadas en la membrana externa de la mitocondria y otra, la OPA1, en la membrana interna de las

mitocondrias. Las mitofusinas se encargan de realizar la primera unión entre las mitocondrias, de modo que se inmovilizan estableciendo una unión física que permite un arreglo nuevo entre sus membranas y su contenido. No obstante todavía es necesario que la membrana interna se fusione y se formen las nuevas crestas. Al igual que las mitofusinas, la unión de varias OPA1 permite que las membranas internas se unan y se formen y remodelen las crestas mitocondriales. Este paso es de suma importancia ya que en las crestas mitocondriales se encuentran los componentes necesarios para la generación de energía.

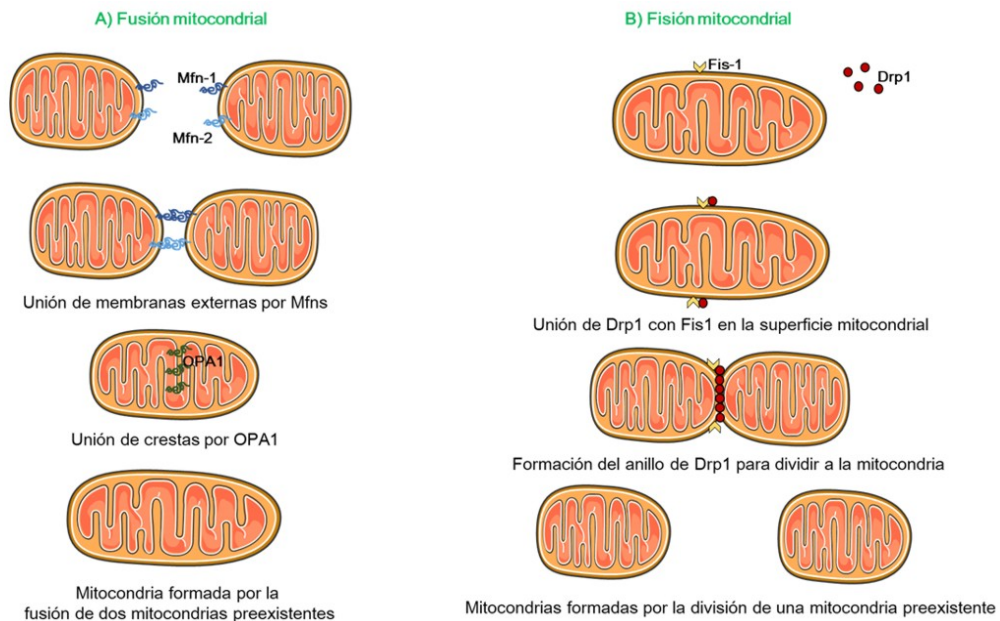


Figura 3. Se muestran las generalidades de los procesos de fisión y fusión de la dinámica mitocondrial. A) La fusión es el proceso por el cual se originan mitocondrias a partir de la unión de otras pre-existentes. B) La fisión se refiere a la división de una mitocondria para dar origen a dos o más mitocondrias nuevas. (Modificado de Chiong *et al.*, 2014.)

La fisión mitocondrial, por el contrario, es el proceso por el cual las mitocondrias se dividen para formar nuevas, y lo regulan principalmente dos proteínas: la Drp1, que se encuentra libre en el citoplasma de las células y la Fis1, localizada en la membrana externa de la mitocondria (figura 3 B). Para que las mitocondrias puedan dividirse es necesario que un gran número de proteínas Drp1 se unan a Fis1. Esta unión hace que grandes cantidades de Drp1 formen una estructura en espiral que poco a poco va dando lugar a un anillo que será el responsable de que la mitocondria se divida, ya que la cierra y la constriñe de manera simétrica hasta separarla en dos. Es importante destacar que antes de la

división de las mitocondrias hay un arreglo y repartición de todos sus componentes para su buen funcionamiento, como el ADN mitocondrial y las proteínas encargadas de la respiración. Este proceso también le sirve a la célula para desechar mitocondrias dañadas apartando selectivamente el contenido dañado en una de las mitocondrias nuevas para que sea degradado por la célula mediante mitofagia, proceso en el que participan los lisosomas (ver en *Cienciorama* “[Lisosomas trabajando: células funcionando](#)”).

Por último, un proceso que también se engloba en la dinámica mitocondrial es su transporte, que consiste en el movimiento de las mitocondrias por toda la célula y es más evidente en células muy especializadas en su morfología y función. En las neuronas o células del sistema nervioso, por ejemplo, la distribución mitocondrial no es uniforme y su transporte depende de los lugares de mayor demanda energética celular (figura 4). Este proceso de transporte mitocondrial está regulado por algunas proteínas que literalmente cargan a las mitocondrias y las transportan a través de las células, llevándolas y concentrándolas en los lugares donde hay mayor necesidad energética.

Estos procesos si bien son dinámicos, presentan alteraciones en algunas condiciones particulares, y algunos se han asociado a algunas enfermedades. Por ejemplo, en los pacientes diagnosticados con la enfermedad de Alzheimer, la actividad mitocondrial y el transporte de las mitocondrias disminuyen y se pierde el balance de la dinámica mitocondrial.

El viaje mitocondrial en las neuronas

Un buen ejemplo para describir cómo funcionan en conjunto los procesos de la dinámica mitocondrial se da en las neuronas. Debido a la gran especialización morfológica/funcional y a sus necesidades metabólicas, las neuronas no muestran una distribución uniforme de mitocondrias. Existen zonas donde son más abundantes, como el cono de crecimiento axonal y los nódulos de Ranvier, y de manera muy importante en las terminales sinápticas, regiones donde se liberan los neurotransmisores para la comunicación neuronal. Para que las neuronas puedan llevar a cabo con eficiencia la transmisión sináptica, es necesario que en sus terminales sinápticas existan mitocondrias que produzcan suficiente energía en forma de ATP, ya que la liberación de neurotransmisores depende de esta molécula, por lo que la llegada de mitocondrias a esta zona de la neurona es fundamental.

Se sabe que aunque la generación de mitocondrias se lleva a cabo principalmente en el soma de la neurona, éstas tienen que viajar largas distancias a través del axón hasta las terminales sinápticas.

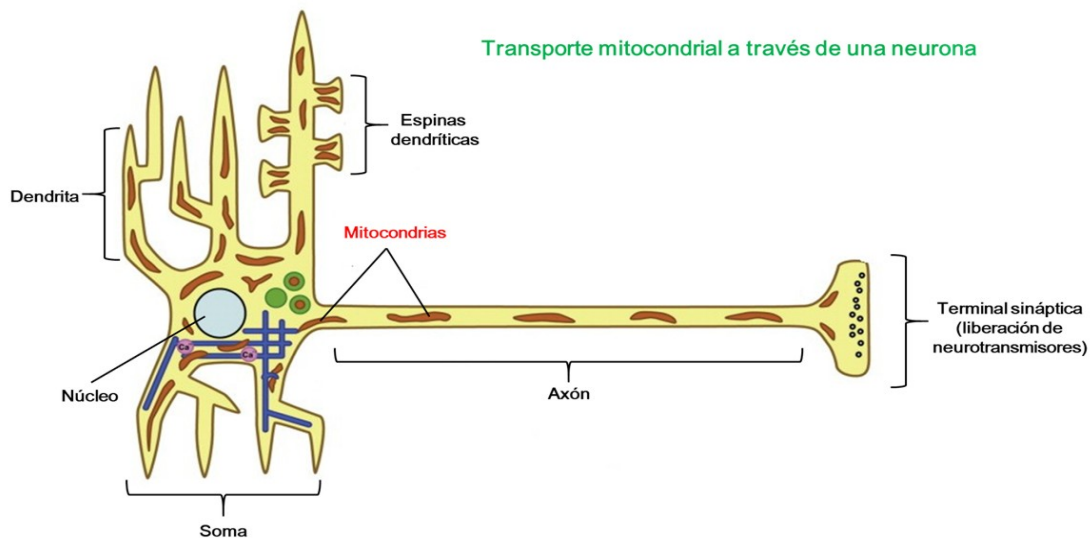


Figura 4. Transporte mitocondrial a lo largo de una neurona. Este transporte es importante ya que las mitocondrias deben ser trasladadas a los sitios de alta demanda energética en la célula (Tomado y modificado de Van Laar y Berman, 2013).

Durante este transporte las mitocondrias experimentan numerosos procesos de fisión y fusión hasta llegar a su destino. Por ejemplo, pueden fusionarse y crear mitocondrias grandes que servirán para la producción más eficiente de ATP. Pero las mitocondrias muy grandes no son capaces de entrar a la terminal sináptica, por lo que el proceso de fisión desempeña un papel fundamental. Justo antes de que entren a la terminal sináptica, la neurona activa señales para que las mitocondrias se dividan y se hagan más pequeñas, haciendo más eficiente la entrada de un mayor número de ellas para generar la energía indispensable para la neurotransmisión. Además se ha demostrado que el transporte de mitocondrias es forzoso para la regeneración de los axones después de un evento de daño y que pueden agruparse en sitios específicos para ser transferidas... ¡a otras células!

Brincando de célula en célula

Recientemente se hicieron descubrimientos impresionantes acerca de las mitocondrias, uno de ellos es el hecho de que pueden transferirse entre células mediante la formación de nanotúbulos por donde viajan, o

bien mediante vesículas que las encapsulan. Los nanotúbulos son prolongaciones largas y finas del citoplasma que permiten la transferencia de organelos y pequeñas moléculas citoplasmáticas entre dos células espacialmente separadas. Se ha observado que tales estructuras participan en el intercambio mitocondrial en células troncales (ver en *Cienciorama* "[El árbol de la vida desde una perspectiva científica](#)") y en algunas células de pulmón. La transferencia de mitocondrias a través de los nanotúbulos suele ser unidireccional, desde la célula que inició la formación del filamento hasta la célula receptora; sin embargo también se han reportado algunos casos de transferencia bidireccional (figura 5 A).

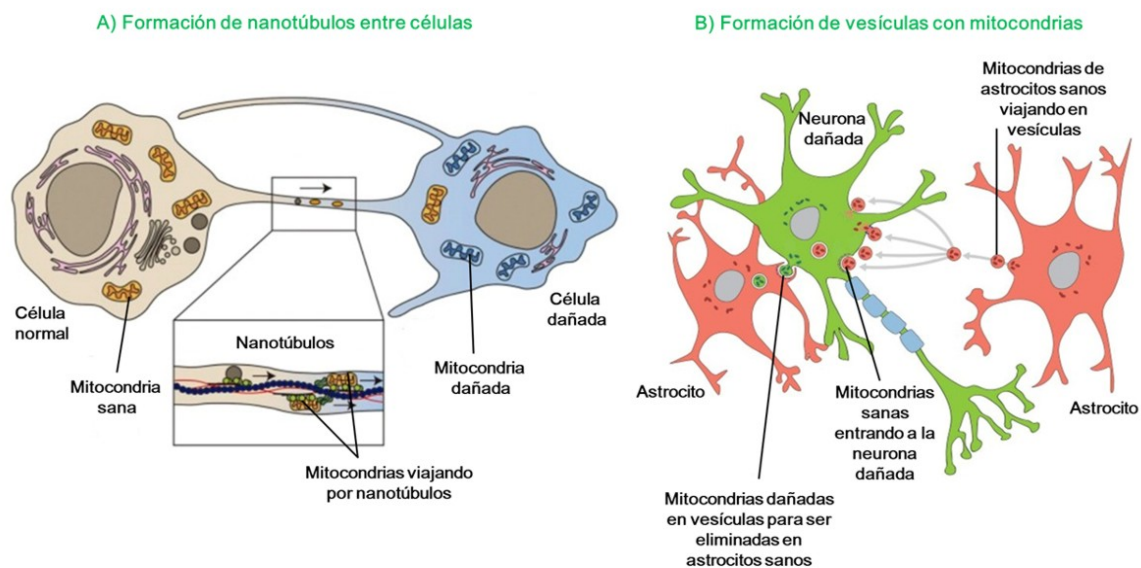


Figura 5. Transferencia de mitocondrias entre células. Existen dos principales formas de que las mitocondrias pasen de célula a célula: A) nanotúbulos y B) formación de vesículas. (Tomado y modificado de Torralba *et al.* 2016 y Berridge *et al.*, 2016).

Por otro lado, las vesículas extracelulares son segregadas por la célula y contienen diversos componentes que funcionan como vehículos de comunicación entre células en varios procesos fisiológicos. Estas vesículas pueden contener mitocondrias que pueden ser captadas por otras células. Por ejemplo recientemente se descubrió que las neuronas de la retina pueden encapsular mitocondrias dañadas en vesículas y de esta manera transferirlas a los astrocitos (ver en *Cienciorama* "[Inteligencia humana: ¿el tamaño importa?](#)") cercanos para que las eliminen y reciclen sus componentes. Se ha visto además que este proceso puede llevarse a cabo a la inversa y cómo la transferencia de mitocondrias funcionales de

astrocitos a neuronas tiene un efecto protector durante la recuperación de un accidente cardiovascular (figura 5 B).

Comentarios finales

El estudio de las mitocondrias se centró por muchos años en los procesos bioquímicos que desempeñan para el correcto funcionamiento de la célula, y es hasta años recientes que se ha modificado. Las implicaciones que tiene la dinámica mitocondrial en la fisiología de las células son de gran relevancia. Por un lado se conocen mutaciones en el ADN mitocondrial que conllevan enfermedades y por otro, el desbalance bioenergético y las alteraciones en los procesos involucrados en la dinámica mitocondrial han sido asociados a varias patologías, por ejemplo enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica.

Hasta el momento existen investigaciones encaminadas a la restauración funcional de las células mediante trasplante de mitocondrias, lo que podría tener un efecto positivo en la recuperación después de daño cardiovascular. Además se observó una mejoría en un modelo de Parkinson en ratones a los que se les implantaron mitocondrias funcionales en el cerebro. Sin embargo son estudios preliminares y se requiere mayor experimentación para poder validar estos métodos.

Por todo lo anterior y después de 1,500 millones de años de evolución mitocondrial, el entendimiento de los procesos que subyacen a las mitocondrias podría ser de utilidad, por lo que la develación de sus secretos nos permitirá aprovecharlas en la constante y difícil lucha del combate y prevención de las enfermedades neurodegenerativas.

Bibliografía:

- Alberts B., Johnson A., Lewis J., Morgan D., Raff M., Roberts K., Walter P. , *Molecular Biology of the Cell*, Garland Science, New York, 2014, sexta edición.
- Berridge M. V., Schneider R T. y McConnell MJ. 2016, "Mitochondrial Transfer from Astrocytes to Neurons following ischemic insult: Guilt by Association?", *Cell Metabolism*, 24: 376-378.
- Chiong M., Cartes-Saavedra B., Norambuena-Soto, I., Modaca-Ruff D., Morales PE., García-Miguel M. y Mellado R. (2014), "Mitochondrial metabolism and the control of vascular smooth muscle cell proliferation", *Frontiers in Cell and Developmental Biology*.<https://doi.org/10.3389/fcell.2014.00072>.

- Friedman J. y Nunnari J. (2014), "Mitochondrial form and function", *Nature*. 505: 335-343.
- Hayakawa K, Esposito E, Wang X, et al., (2016), "Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke", *Nature*. 535: 551-5.
- Torralba E, Bauxali F., Sánchez-Madrid F. (2016), "Mitochondria know no boundaries: mechanisms and functions of intercellular mitochondria transfer", *Fron Cel Dev Biol*. doi: 10.3389/fcell.2016.00107.
- Pernas L. y Scorrano L. (2016), "Mito-Morphosis: Mitochondrial fusión, fission, and cristae remodeling as key mediators of celular function", *Annu. Rev. Physiol*. 78: 505- 531.
- Van Laar V. S. y Berman S. B. 2013, "The interplay of neuronal mitochondrial dynamics and bioenergetics: Implications for Parkinson's disease", *Neurobiology of Disease*, 51: 43-55.