

IMPORTANCIA DE LAS MITOCONDRIAS Y SUS ALTERACIONES EN LOS PROCESOS METABÓLICOS DEL ORGANISMO HUMANO

Carmen Mahounan Toudonou
Zulema Ramírez Carmentate

ESCUELA LATINOAMERICANA DE MEDICINA

RESUMEN

Las mitocondrias desempeñan diversas funciones, pero una función importante es la respiración celular ya que es necesaria para la producción de energía indispensable en la realización de los diversos procesos metabólicos. Cualquier alteración en su estructura afectaría diversas funciones lo que ocasionaría la aparición de las enfermedades mitocondriales. Se han contabilizado más de 200 enfermedades mitocondriales, a pesar de que se les ha considerado como raras o huérfanas. La gran importancia que desempeñan estos organelos en el organismo humano y el aumento a nivel mundial de las afectaciones causadas por diversas alteraciones en sus estructuras, constituyen la principal motivación para la realización de este trabajo. Esta revisión bibliográfica con 14 referencias, tiene como objetivo describir la estructura y función de las mitocondrias en los procesos metabólicos, así como algunas de sus alteraciones morfológicas en el desarrollo de enfermedades en el organismo humano.

Palabras clave: mitocondrias, mutaciones mitocondriales, síndromes mitocondriales.

INTRODUCCIÓN

Las mitocondrias son organelos membranosos visibles al microscopio electrónico, presentes en el citoplasma de todas las células eucariotas del organismo. Son los responsables de producir la mayor parte de la energía de la célula y cuentan con su propio material genético, que difiere del material genético nuclear. Por otra parte,

se le atribuyen funciones adicionales relacionadas con la regulación del calcio citosólico y la apoptosis⁽¹⁾.

El descubrimiento de esos organelos remonta a tiempos antiguos. Las primeras observaciones realizadas fueron entre 1880-1888 por el botánico suizo Kolliker quien anotó la presencia de unos gránulos en células musculares de insectos a los que denominó sarcosomas. Desde entonces, muchos científicos tales Walther Flemming, Richard Altmann, entre otros se enfrascaron en el estudio de esos organelos. Finalmente, en el año 1889, este organelo adoptó el nombre de mitocondria gracias a Carl Benda, que en su trabajo los observó como unos gránulos que aparecían con gran brillo al emplear tinciones de cristal violeta y alizarina. En 1948, los científicos Hogeboom, Schneider y Palade establecieron definitivamente la mitocondria como el lugar donde se produce la respiración celular⁽¹⁾. Las mitocondrias desempeñan diversas funciones, pero una función importante es la respiración celular ya que es necesaria para la producción de energía indispensable en la realización de los diversos procesos metabólicos. Cualquier tipo de alteración en la estructura de las mitocondrias afectaría diversas funciones lo que ocasionaría la aparición de las enfermedades mitocondriales. Estas se definen como trastornos que se producen debido a un déficit en la biosíntesis intramitocondrial de ATP. La mayor parte de esas enfermedades están relacionada con la mutación del ADN mitocondrial^(2, 3).

Los primeros padecimientos de origen mitocondrial fueron

descubiertos en 1988. Las mismas eran provocadas por daños en el ADN mitocondrial; desde entonces, debido al aumento de pacientes con dichos trastornos, muchos científicos se enfocaron en el estudio de estas alteraciones ^(4, 5). Las enfermedades mitocondriales se consideran como uno de los grupos más frecuentes dentro de las alteraciones metabólicas. Se han contabilizado más de 200 enfermedades mitocondriales, a pesar de que se les ha considerado como raras o huérfanas. La frecuencia de estas alteraciones ha sido pobremente documentada y solo unas pocas investigaciones en el mundo la han estudiado en áreas geográficas específicas ⁽⁶⁾. Algunos estudios han estimado que se presentan entre 10-15 casos por cada 100,000 personas, lo que se asemeja a ciertas enfermedades neurológicas como la esclerosis lateral amiotrófica y las distrofias musculares. Otros reportes desde Inglaterra revelan que el 12.48 de cada 100000 individuos tienen o presentan riesgo de padecer estas enfermedades debido a trastornos en el ADN mitocondrial ⁽⁶⁾. El diagnóstico de las alteraciones mitocondriales se dificulta debido a diversos factores tales como, la complejidad de las manifestaciones clínicas, la necesidad de biopsias musculares para su diagnóstico, el diagnóstico erróneo de muchos pacientes al no ser atendidos en centros especializados ^(1, 6). La gran importancia que desempeñan estos organelos en el organismo humano y el aumento a nivel mundial de las afectaciones causadas por diversas alteraciones en sus estructuras, constituyen nuestra principal motivación para

la realización de este trabajo. Además, como futuros médicos, para el buen desempeño de nuestra profesión y la curación de nuestros pacientes, es importante en nuestra opinión resaltar esas enfermedades también para estudios por parte de otros científicos. Por tanto, esta revisión tiene como objetivo describir la estructura y función de las mitocondrias en los procesos metabólicos, así como algunas de sus alteraciones morfológicas en el desarrollo de enfermedades en el organismo humano.

DESARROLLO

Estructura morfológica de las mitocondrias

Las mitocondrias son organelos que están presentes en todas las células, excepto en los eritrocitos y los queratinocitos terminales. En dependencia del tipo celular, estas varían en número, forma y estructura interna. Su forma es diversa y se describen como esferas, bastones, filamentos largos y hasta hélices o solenoides. Son más abundantes en las células que utilizan grandes cantidades de energía, como las células musculares estriadas y las células involucradas en el transporte de líquidos y electrolitos. Las mitocondrias también se ubican en sitios de la célula donde la energía es necesaria, como la pieza intermedia del espermatozoide, los espacios intermiofibrilares en las células musculares estriadas y contiguas a los pliegues de la membrana plasmática basolateral en las células del túbulo contorneado proximal del riñón ⁽¹⁾.

Cada célula contiene alrededor de 2,000 mitocondrias que se desplazan a través de los microtúbulos del citoesqueleto. En su estructura, presentan dos membranas: la membrana mitocondrial interna que rodea el espacio denominado matriz y la membrana mitocondrial externa que está en estrecho contacto con el citoplasma. Entre ambas membranas, existe un espacio denominado espacio intermembranoso ⁽¹⁾.

La membrana mitocondrial externa es lisa, de 6 nm a 7 nm de espesor. Está formada por una bicapa lipídica y numerosas proteínas asociadas, al igual que todas las demás membranas celulares. Presenta muchas copias de la proteína porina, necesaria para la formación de canales transmembranales voltaje dependiente que permiten el paso de grandes moléculas de hasta 5.000 Dalton y un diámetro aproximado de 20 Å. De este

Artículo de Revisión

modo, las pequeñas moléculas, iones y metabolitos pueden entrar en el espacio intermembrana pero no pueden penetrar la membrana interna. Además de la porina, esa membrana presenta enzimas como la fosfolipasa A2, monoaminoxidasa y acetilcoenzima A (CoA) sintasa ^(1, 2).

En el caso de la membrana mitocondrial interna, esta es más delgada y rica en proteínas que la externa. Se caracteriza por la presencia de abundantes crestas o pliegues que morfológicamente pueden ser discoidales, tubulares y aplanadas. Además, la membrana interna contiene abundante fosfolípido cardiolipina, que la torna impermeable a los iones ⁽⁷⁾. Sólo es completamente permeable al O₂, CO₂ y H₂O. De su contenido en proteínas, se distinguen entre otras las proteínas transportadoras específicas, las de la cadena respiratoria, la ATP-sintasa ⁽¹⁾.

Entre ambas membranas se encuentra el espacio intermembranoso. Contiene enzimas específicas que utilizan el ATP generado en la membrana interna. Entre ellas se encuentran la creatina quinasa, la adenilato quinasa y el citocromo c ⁽⁷⁾.

La matriz mitocondrial, también llamada mitosol, contiene una solución de apariencia gelatinosa, con menos del 50% de agua, que está formada por una mezcla de iones, metabolitos para los procesos oxidativos, moléculas de ADN circular bicatenario (muy similar al ADN bacteriano), ribosomas, ARN mitocondrial y todo lo necesario para la síntesis de ATP ⁽⁷⁾.

Función de las mitocondrias

De acuerdo con su estructura, las mitocondrias son capaces de realizar diferentes funciones como la regulación de la concentración de ciertos iones de la matriz citoplasmática, pero la principal función es la producción de energía que se almacena en forma de ATP a través del proceso de respiración celular. Las mitocondrias contienen el sistema de enzimas que genera ATP mediante el ciclo del ácido cítrico y de la fosforilación oxidativa. La membrana mitocondrial externa gracias a los canales voltajes dependientes, permite el paso de grandes moléculas ⁽⁸⁾.

La membrana mitocondrial que forma las crestas contiene proteínas que cumplen tres funciones principales: llevar a cabo las reacciones de oxidación de la cadena respiratoria de transporte de electrones, sintetizar ATP y regular el transporte de metabolitos

hacia dentro y hacia fuera de la matriz. El número y forma de las crestas determinan la actividad celular y 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 un elevado número de crestas ⁽¹⁾.

Encuantoalamatrizmitocondrial, en ella tiene lugar diversas reacciones químicas que participan en la producción de ATP, la fosforilación oxidativa, el ciclo del ácido cítrico y la β -oxidación de ácidos grasos. Estas reacciones generan energía necesaria representada por los iones de hidrógeno (H⁺) derivados del NADH reducido. A su vez, estos iones manejan una serie de bombas de protones localizadas dentro de la membrana mitocondrial interna que transfiere H⁺ desde la matriz hacia el espacio intermembranoso. Estas bombas constituyen la cadena de transporte de electrones de las enzimas respiratorias ⁽⁷⁾.

La transferencia de H⁺ a lo largo de la membrana mitocondrial interna establece un gradiente electroquímico de protones. Este gradiente crea una fuerza protón motriz grande que provoca el movimiento de H⁺ en favor de su gradiente electroquímico a través de una enzima voluminosa unida a la membrana, denominada ATP sintasa. La ATP sintasa proporciona un mecanismo a

través de la membrana mitocondrial interna, en el cual los iones de H⁺ son utilizados para impulsar las reacciones energéticamente desfavorables para la síntesis de ATP. Este ATP abandona la mitocondria a través de conductos iónicos dependientes de voltaje en la membrana externa para ingresar al citoplasma ⁽⁷⁾.

Trastornos mitocondriales

Las enfermedades mitocondriales constituyen un grupo muy heterogéneo de enfermedades en los que existe alguna alteración en la cadena respiratoria mitocondrial. En este gran grupo, predominan las patologías relacionadas con alteraciones en el ADN mitocondrial, ya que involucran a los genes que codifican para la cadena respiratoria mitocondrial impidiendo el cumplimiento correcto de la función de respiración ⁽³⁾.

Las variantes patogénicas del ADN mitocondrial son responsables de un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias que a menudo causan un trastorno neurológico progresivo asociado con compromiso de múltiples órganos ⁽³⁾.

Enfermedades asociadas al daño mitocondrial causado por mutaciones
El síndrome de Kearns-Sayre (KSS) es un subtipo de oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO). El KSS se define por la siguiente tríada: inicia antes de los 20 años, CPEO y retinopatía pigmentaria. Se desarrolla por una mutación de ADN mitocondrial que resulta en una delección de longitud variable que generalmente conduce a la supresión de 12 genes que están involucrados en la codificación de las proteínas de la cadena de transporte de electrones. La pérdida de estos genes afecta la fosforilación oxidativa lo que conduce a un déficit de producción

de energía celular. No obstante, es meritorio señalar que a diferencia de la mayoría de las enfermedades mitocondriales, no se hereda por vía materna, sino que sucede por una mutación al azar ^(9, 10).

La neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON) es causada por variantes patogénicas en el ADN mitocondrial y se transmite estrictamente por herencia materna. Se caracteriza principalmente por la pérdida de la visión que se produce porque las células del nervio óptico (ojo) mueren. En esta enfermedad se presentan tres mutaciones: G3460A (gen ND1), G11778A (gen ND4) y T14484C (gen ND6). Estos genes son los encargados de que ocurra una adecuada síntesis del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. Su disfunción conduce a una significativa disminución en el desarrollo de energía en forma de ATP, con el desencadenamiento degenerativo del transporte axonal y la apoptosis de neuronas ganglionares. La mayoría de los pacientes con LHON presentan mutación del 100% ADN mitocondrial ^(10, 11).

El síndrome MEERF (epilepsia mioclónica con fibras rojas irregulares) es un trastorno multisistémico caracterizado por mioclonos seguidos de epilepsia generalizada, ataxia, debilidad, intolerancia al ejercicio y demencia. Es una enfermedad de transmisión por herencia materna causada por mutaciones puntuales en el genoma mitocondrial. Las mutaciones que causan MERRF afectan la capacidad de las mitocondrias para producir proteínas, usar oxígeno y producir energía. Estas mutaciones afectan especialmente a órganos y tejidos con altos requerimientos energéticos, como el cerebro y los músculos ⁽¹²⁾.

El síndrome MELAS es un trastorno multisistémico, mitocondrial, de herencia materna que encierra tres componentes: encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares. Su base molecular consiste en la sustitución de adenina por guanina en el nucleótido 32433 (m.3243AG) del gen MT-TL1 que codifica tRNA^{Leu}. Esta mutación se encuentra presente en el 80% de los pacientes.

Las manifestaciones clínicas implican el porcentaje de mitocondrias con ADN^{mt} mutado, por lo que los órganos preferentemente afectados a consecuencia de su alta demanda de ATP oxidativo son sistema nervioso central, músculo esquelético y cardíaco, así como riñones, hígado y sistema endocrino. Todo ello

Artículo de Revisión

es debido a mutaciones en los genes que codifican para la cadena transportadora de electrones, generando un desbalance entre la producción y el consumo energético, afectando principalmente estos sistemas de órganos ⁽¹³⁾.

Es muy relevante señalar, que hoy en día se ha comprobado el papel de las mutaciones del ADN mitocondrial y disfunciones de la cadena respiratoria en la patogénesis de la diabetes mellitus. Esos son algunas enfermedades relacionadas con el genoma o sea el ADN mitocondrial, sin embargo, afectaciones en la estructura de las mitocondrias o en las proteínas conducen también a trastornos ^(2, 3).

Las mutaciones en proteínas mitocondriales provocan una disminución de la producción de ATP, y alteraciones en la homeostasis del calcio en la célula ocasionando por lo tanto enfermedades tales como: la paraplejía espástica hereditaria en la cual la paraplegina, una metaloproteasa mitocondrial está mutada, lo que afecta la fosforilación oxidativa. Además, existe la ataxia de Friedreich, una enfermedad debido a la mutación de la proteína mitocondrial frataxina requerida para el mantenimiento del homeostasis de hierro y el contenido en ADN ⁽³⁾.

Las afectaciones de la función mitocondrial, debido a afectaciones en la estructura u otra conduce a enfermedades neurodegenerativas, tales como: Parkinson, Huntington y Alzheimer. Se ha evidenciado la influencia de la disfunción mitocondrial en el desencadenamiento de los procesos de envejecimiento y de senescencia debido a que la alteración mitocondrial impide una renovación celular en el sistema nervioso. También son responsable de trastornos tales

aterosclerosis o anemia cuando hay una deficiencia en el aporte de oxígeno a las células ^(5, 14).

CONCLUSIONES

- Las mitocondrias son organelos presentes en el citoplasma celular constituidos por una doble membrana: externa e interna separadas a través del espacio intermembranoso y una matriz mitocondrial.
- Realiza funciones muy importantes como la respiración celular a través del transporte de electrones y la fosforilación oxidativa.
- Las mutaciones en los genes que codifican para algunos componentes de la mitocondria puede causar numerosas enfermedades que involucran al sistema nervioso central, a los músculos, entre otros órganos que conllevan a un sinnúmero de manifestaciones clínicas para cada tipo de enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Méndez López I. Ultraestructura y función mitocondrial en la célula cromafín del ratón SOD1G93A modelo de esclerosis lateral amiotrófica, en etapas pre-sintomáticas y sintomáticas. 2019.
2. Tilokani L, Nagashima S, Paupe V, Prudent J. Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms. *Essays in biochemistry*. 2018;62(3):341-60.
3. Klopstock T, Priglinger C, Yilmaz A, Kornblum C, Distelmaier F, Prokisch H. Mitochondrial Disorders. *Deutsches Arzteblatt international*. 2021;118(44):741-8.
4. Pérez Hidalgo ME, Boue Avila A, Boue Avila A, Martínez Cañete M, Cruz Lage L. Actualización sobre el tema de enfermedades mitocondriales %J *Correo Científico Médico*. 2015;19:483-96.
5. Benyamine A, Coze S, Riccardi F, Lachaud A, Belenotti P, Serratrice JJE-TdM. Cuándo pensar en una enfermedad mitocondrial. 2018;22(3):1-11.
6. Alarcón J, Carballo X. Características Clínicas en personas afectadas con Enfermedades Mitocondriales que acuden al Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, periodo 2015-2020: Universidad Peruana De Ciencias Aplicadas Facultad De Ciencias De La Salud; 2021.
7. Wojciech P, Ross R. *Histología :Texto y Atlas: Correlacion con Biología Molecular y Celular*. 7ma ed ed. Buenos Aires: Médica Panamericana2013.
8. Almannai M, El-Hattab AW, Ali M, Soler-Alfonso C, Scaglia F. Clinical trials in mitochondrial disorders, an update. *Molecular genetics and metabolism*. 2020;131(1-2):1-13.

9. Orsucci D, Caldarazzo Ienco E, Rossi A, Siciliano G, Mancuso M. Mitochondrial Syndromes Revisited. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(6).
 10. Tsang SH, Aycinena AR, Sharma TJAoird. Mitochondrial disorder: kearns-sayre syndrome. 2018:161-2.
 11. Zuccarelli M, Vella-Sziji J, Serracino-Inglott A, Borg JJ. Treatment of Leber's hereditary optic neuropathy: An overview of recent developments. *European journal of ophthalmology*. 2020;30(6):1220-7.
 12. Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurological research*. 2017;39(1):73-82.
 13. García-Ávila CA, García-Ávila D, González-Flores NJ, Sierra-García R, Sánchez-Reyes NMJRdHJdM. MELAS syndrome (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes). 2018;85(3):176-9.
 14. Lim A, Thomas RH. The mitochondrial epilepsies. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2020;24:47-52.
-

SUMMARY

Mitochondria perform various functions, but an important function is cellular respiration since it is necessary for the production of energy, essential for carrying out various metabolic processes. Any alteration in its structure would affect various functions, which would cause the appearance of mitochondrial diseases. More than 200 mitochondrial diseases have been recorded, although they have been considered rare or orphan. The great importance that these organelles play in the human organism and the worldwide increase in the effects caused by various alterations in their structures constitute the main motivation for carrying out this work. This bibliographic review with 14 references aims to describe the structure and function of mitochondria in metabolic processes, as well as some of their morphological alterations in the development of diseases in the human organism.

Keywords: *mitochondria, mitochondrial mutations, mitochondrial syndromes.*

