

Breve introducción a la dinámica mitocondrial

Alejandro Martorell Riera

Estudiante de Doctorado del Grupo Celltec-UB
Departamento de Biología Celular, Facultad de Biología
Universidad de Barcelona
Diagonal 643, 08028 Barcelona
alejandro.martorell@ub.edu

Historia y relevancia de las mitocondrias

En los últimos 150 años, la investigación sobre las mitocondrias ha influido en numerosas disciplinas científicas. Las primeras observaciones se enfocaron desde una perspectiva fisiológica para comprender qué papel destacado ocupaban las mitocondrias dentro de la célula. Se describieron funciones bioenergéticas como la fosforilación oxidativa, el ciclo de Krebs y la β -oxidación de los ácidos grasos. Sobre los años cincuenta, el uso del microscopio electrónico impulsó la observación de las mitocondrias permitiendo, de este modo, obtener nuevos conocimientos sobre su estructura. Hasta 1960, no se descubrió el ADN mitocondrial, lo que impulsó un interesante debate sobre la evolución de las mitocondrias por endosimbiosis. Más adelante, la importación de proteínas a la mitocondria y su papel en el control de la apoptosis, han ampliado considerablemente el interés hacia su investigación (Ernster and Schatz 1981).

La primera idea que se tuvo sobre la estructura de las mitocondrias fue que eran cuerpos individuales, distribuidos al azar por el citoplasma. Sin embargo, las técnicas recientes respaldadas por el live cell imaging, han demostrado todo lo contrario: las mitocondrias son orgánulos muy estructurales y forman una compleja red de túbulos interconectados. Su organización constituye un sistema dinámico en continua adaptación a las necesidades celulares mediante el cambio de su forma y posición a través de los procesos de fusión y fisión. Su buena disposición es tan importante que el estado bioenergético de la célula está estrechamente relacionado con la estructura de la red mitocondrial.

A la luz de las funciones fundamentales de las mitocondrias, queda claro el papel de estos orgánulos en la vida y la muerte de las células eucariotas. Defectos a nivel de su regulación pueden conducir a consecuencias desastrosas. Patológicamente, podemos hablar de muchos tipos y variedades distintas de enfermedades

que comportan la disfunción de las mitocondrias. Ejemplos de ello serían enfermedades neurodegenerativas crónicas como Alzheimer, Parkinson, Huntington y Esclerosis Lateral Amiotrófica y agudas como ictus, ataques epilépticos y traumatismos craneales. Pero también cabe resaltar su implicación en otras patologías como trastornos multifactoriales comunes (diabetes), cáncer, sida, etc (Zorzano et al. 2009).

179

Procesos de fusión y fisión mitocondrial

En 1950, los trabajos de Palade y Sjöstrand establecieron que las mitocondrias están formadas por una membrana externa, una membrana interna y las crestas mitocondriales que encierran la matriz mitocondrial (Ernster and Schatz 1981). Curiosamente, las primeras palabras registradas que describían con elegancia la fusión y fisión mitocondrial se remontan a 1914:

“Granules can be seen to fuse together into rods or chains, and these elongate into threads, which in turn anastomose with each other and may unite into a complicated network, which in turn may again break down into threads, rods, loops and rings” (Lewis MR and Lewis WH 1914)

A diferencia de otros orgánulos de la célula, las mitocondrias no pueden ser generadas de nuevo, sino que proliferan por el crecimiento y la división de los orgánulos pre-existentes. Debido a ello, los procesos de fusión y fisión de las mitocondrias deben estar estrechamente controlados para procurar un equilibrio correcto y éste es requerido para el mantenimiento de la morfología mitocondrial o para desplazarlo y adaptarlo a las condiciones fisiológicas cambiantes. En la Figura 1 se pueden apreciar las mitocondrias marcadas en rojo de dos neuronas distintas. Las fotografías de la izquierda muestran unas mitocondrias con aspecto tubular y alargadas mientras que, en la derecha, obser-

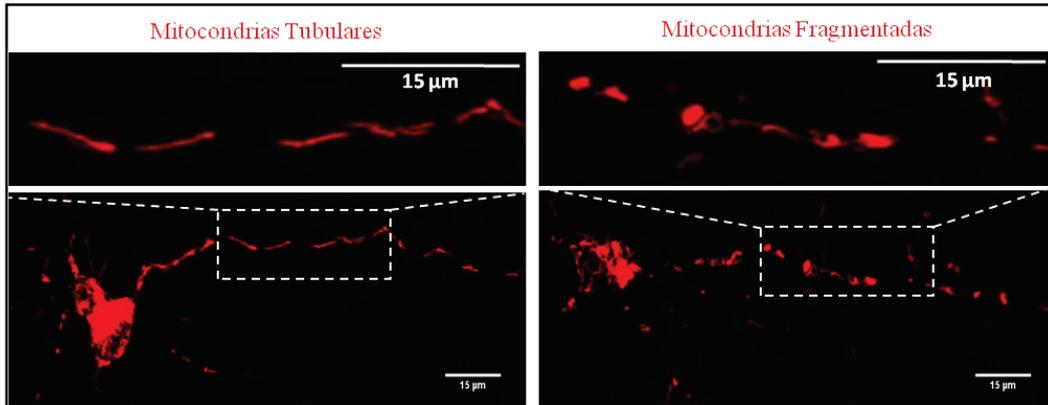


Figura 1: Comparación de morfologías mitocondriales en neuronas.
(Fotografía tomada por Alejandro Martorell Riera y Francesc X. Soriano).

180

vamos (con la misma escala) mitocondrias con una morfología esférica y de menor tamaño.

Durante el proceso de fusión entre mitocondrias se permite el intercambio de contenidos entre una y otra. De este modo, si una mitocondria ha sufrido mutaciones en su material genético o ha acumulado demasiados radicales libres de oxígeno (uno de los principales causantes del envejecimiento celular), al fusionarse con otra se pueden intentar paliar los problemas. Otro ejemplo del porqué de la fusión es el incremento del potencial de membrana mitocondrial, lo que requiere la fusión con otra para poder disipar esta energía (Suen, Norris, and Youle 2008). La transferencia de electrones a lo largo de la cadena transportadora o respiratoria genera energía y es utilizada para bombear protones desde la matriz hacia el espacio intermembranal. Este proceso genera un gradiente electroquímico de protones (potencial de membrana) que permite generar ATP a la mitocondria, la principal molécula de transferencia de energía.

De forma antagónica, encontramos que la fisión es un proceso igual de importante que la fusión. En él se observa que dos mitocondrias se dividen y el proceso no necesariamente ocurre por el eje central del orgánulo. La separación permite a la célula distribuir y reorganizar su compleja red de mitocondrias para adaptarla a las necesidades que van variando (Knott et al. 2008). Cuando la célula se divide y da lugar a dos células hijas, es importante que ambas terminen con, más o menos, el mismo número de mitocondrias. Para agilizar el proceso, los orgánulos se fisian dando lugar a mitocondrias más pequeñas que son más fácilmente repartidas. Por otro lado, cuando una fusión que pretendía corregir algún problema no ha funcionado bien, es necesario eliminar a esa mitocondria

dañada. Para llevarlo a cabo, la mitocondria es fisionada en fragmentos más pequeños y eliminados seguidamente por un proceso llamado mitofagocitosis. También es destacado el papel de la fisión en distribuir estos orgánulos por todo el interior de la célula evitando su aglomeración y dirigiéndolas a zonas donde se requiera más energía. Una mitocondria tubular larga es más difícil de transportar por el esqueleto de la célula. Por este motivo se procede con su fragmentación momentánea para mejorar su traslado.

Todos estos fenómenos de fusión y fisión demuestran que la dinámica mitocondrial juega un papel central en el control de la viabilidad celular y cualquier error derivado de su mal funcionamiento, puede acarrear serios problemas que se traducen en graves patologías.

Principales proteínas implicadas en la dinámica mitocondrial

Las proteínas más destacadas que orquestan la dinámica mitocondrial son principalmente cuatro GTPasas: Mitofusina 1 y 2, Opa1 y Drp1. Todas ellas llevan a cabo su función determinada mediante la hidrólisis del GTP.

Como se ha comentado, la fusión mitocondrial proporciona un mecanismo por el cual la población de orgánulos se mantiene homogénea y facilita la seguridad del ADN mitocondrial. Las mitocondrias también se fusionan ante una respuesta al estrés celular. El proceso en sí, requiere la coordinación de las membranas externas e internas, asegurando el mantenimiento de la compartimentación. Las principales proteínas

implicadas en la fusión de la membrana externa de la mitocondria son las GTPasas mitofusinas 1 y 2 (Mfn1 y Mfn2, respectivamente), que se ubican en la propia membrana externa. En humanos, ambas mitofusinas se expresan de forma parecida en todos los tejidos pero los niveles proteicos de Mfn2 aumentan en corazón, músculo esquelético, lengua y cerebro. Ambas proteínas presentan una gran homología (81%) y una topología muy similar: Sus extremos amino y carboxilo están expuestos al citoplasma, contienen un dominio GTPasa formado por cinco motivos G, dos dominios transmembrana y dos dominios coiled-coil. La sobre-expresión de cualquiera de las dos mitofusinas es suficiente para promover la agregación de las mitocondrias y la disminución de sus niveles (*Knockout* o *Knockdown*) dan lugar a mitocondrias fragmentadas (Zorzano et al. 2009).

La culminación del proceso de fusión viene dirigida por Opa1, una GTPasa ubicada en la propia membrana interna de la mitocondria. La sobre-expresión de esta proteína conlleva un incremento de la fusión y su deficiencia conduce a la fisión de las mitocondrias mediante la reducción y desorganización de la membrana de las crestas mitocondriales. Este proceso puede afectar severamente la capacidad respiratoria de la mitocondria y sensibilizar la célula a la apoptosis (Knott et al. 2008).

Drp1 también es una proteína GTPasa pero, a diferencia de las mitofusinas y de Opa1, se ubica en el citoplasma de la célula en casi su totalidad. Durante la fisión, Drp1 es reclutada por dos posibles receptores a la membrana externa de la mitocondria. Como se ha descrito con anterioridad, la fisión mitocondrial es importante para muchos procesos habituales de la propia célula. En consecuencia, se está viendo que el recluta-

miento de Drp1 es un proceso verdaderamente complejo ya que incluye toda una serie de modificaciones post-traduccionales distintas según el contexto celular. Drp1 es una proteína que puede ser fosforilada, nitrosilada, ubiquitinizada y SUMOilada (Otera, Ishihara, and Mihara 2013). Durante la fisión, Drp1 se agrupa en la mitocondria y, mediante la oligomerización de muchos dímeros de Drp1, procede al estreñimiento de la membrana de una forma dependiente de GTP. Una mala regulación de Drp1 puede dar lugar a patologías como obesidad, enfermedades neurodegenerativas, diabetes y cáncer.

Curiosamente, en 2011 se describió por primera vez la interacción directa entre Mfn2 y Drp1 a través de uno de sus dominios proteicos. La teoría y los resultados parecen describir que la unión entre ambas conlleva un cambio conformacional en Mfn2 permitiendo que otro dominio de la proteína pueda interactuar con otras mitofusinas de mitocondrias colindantes y promover la fusión de éstas (Dorn II 2013).

Conclusión

Los conocimientos actuales que se tienen sobre cómo se regula la dinámica mitocondrial, no aportan los detalles suficientes para comprender los mecanismos subyacentes. Se ha avanzado mucho en su comprensión y en la descripción de las proteínas implicadas pero todavía quedan preguntas pendientes de respuesta. Entender la dinámica mitocondrial nos ayudará en un futuro próximo a poder diseñar y desarrollar tratamientos específicos para abordar enfermedades muy diversas.

Bibliografía citada:

- * Dorn II, Gerald W. 2013. Mitochondrial Dynamism and Cardiac Fate. *Circulation Journal* 77(6): 1370–79..
- * Ernster, L, and G Schatz. 1981. Mitochondria: a Historical Review. *The Journal of cell biology* 91(3 Pt 2): 227s–255s.
- * Knott, Andrew B, Guy Perkins, Robert Schwarzenbacher, and Ella Bossy-Wetzler. 2008. Mitochondrial Fragmentation in Neurodegeneration. *Nature reviews. Neuroscience* 9(7): 505–18.
- * Lewis MR and Lewis WH. 1914. Mitochondria in tissue culture. *Science* 39:330–33.
- * Otera, Hidenori, Naotada Ishihara, and Katsuyoshi Mihara. 2013. New Insights into the Function and Regulation of Mitochondrial Fission. *Biochimica et biophysica acta* 1833(5): 1256–68.
- * Suen, Der-Fen, Kristi L Norris, and Richard J Youle. 2008. Mitochondrial Dynamics and Apoptosis. *Genes & development* 22(12): 1577–90.
- * Zorzano, Antonio, Marc Liesa, Manuel Palaci, and M Liesa. 2009. Mitochondrial Dynamics in Mammalian Health and Disease. *Physiological Review* 89:799–845.