

ligados a X o ligados a Y, y de una tasa metabólica basal aumentada en los embriones XY.

Esta hipótesis lleva a pensar que los genes actúan incrementando la tasa metabólica basal más que la diferenciación de las células de Sertoli. Esto no parece tan descabellado si recordamos que en algunos reptiles como cocodrilos o tortugas su determinación sexual es dependiente de la temperatura. Si esto fuera cierto significaría que el sexo masculino está determinado por genes heredados del padre que regulan los genes maternos residentes en la mitocondria, siendo este orgánulo el responsable de las provisiones energéticas del metabolismo en las células eucariotas [Mittwoch U. *J Theor Biol.* 228(3):359-65 (2004)].

Y centrándonos de nuevo en el tema principal, desde Aristóteles hasta evolucionistas como Herbert Spencer se ha promovido la idea de la mujer como un desarrollo incompleto del hombre. Sin embargo, durante la determinación sexual secundaria, el ser mujer fenotípicamente es considerado como un estado «por defecto» [Eicher, E. et al. *Annu. Rev. Genet.* 20: 327-360 (1986)]. Por ejemplo, tanto la falta de hormona antimulleriana que debe atrofiar los conductos de Muller y permitir que se desarrollen los genitales masculinos como el síndrome de insensibilidad a andrógenos, conducen a un fenotipo de mujer.

Cuando Jost (1953) extirpó las gónadas fetales de un conejo antes de que se hubieran diferenciado comprobó que tanto los conejos con dotación cromosómica XX como los XY presentaban un fenotipo femenino. Esto nos llevaba de nuevo a fijarnos en la importancia de las hormonas secretadas por la gónadas en el periodo fetal. También por esta causa existen los llamados «Freemartin», casos en los que se desarrollan dos gemelos, uno XX y otro XY, y el que presenta un cariotipo XX parece desarrollar características secundarias masculinas por la influencia hormonal de su hermano.

Aquí llega, por lo menos en lo que a mí concierne, el mayor problema. Nos resulta difícil a estas alturas determinar, además de los aspectos externos de los genitales, todas las funciones derivadas de la acción hormonal sobre las distintas regiones de nuestro cuerpo en desarrollo. Es bien sabido que los receptores de andrógenos tienen una variada localización tisular, lo cual induce a pensar que la influencia hormonal va más allá de «nuestra cintura para abajo». Los receptores de

hormonas sexuales se encuentran en estructuras del sistema nervioso central; no solo en nuestros órganos reproductivos o mamas, sino en el sistema óseo, cardiovascular, etc... [Emmen JM, *Gynecol Endocrinol.* 17(2):169-76 (2003)].

En estos últimos años una vía de investigación bastante importante ha estudiado los posibles dimorfismos sexuales en el cerebro. Se han encontrado diferencias estructurales en una parte del hipotálamo anterior del humano, denominada INAH3. Estas diferencias se basan simplemente en una alteración volumétrica en la que los hombres tenían un componente INAH3 mayor que las mujeres, pero todos estos resultados no tienen significación estadística. [LeVay et al. *Science* 253(5023):1034-7 (1991)].

Estos estudios han sido también utilizados para buscar el gen que determine nuestra orientación sexual. Pero, como todo en la amplia biología del desarrollo, sería muy arriesgado confiar en que esto es el resultado de un solo factor, y que además ese factor forme parte sólo de nuestros genes. En el estudio de la INAH3 se descubrió, a través de una pequeña muestra de individuos homosexuales, que estos también poseían un volumen menor de esta parte del hipotálamo. Dentro de estos resultados también se comprobó que el número de neuronas no difería sin embargo, llevándonos de nuevo a una incertidumbre sobre su posible significado (Byne et al. *luHorm. Behav.* 40(2):86-92 (2001)).

El origen del comportamiento humano siempre ha sido objeto de nuestra admiración, albergando *per se* un atractivo misterio, y preguntarnos ahora por qué los seres humanos se sienten atraídos por un determinado rol sexual no podría responderse simplemente con estudios dependientes de la genética ni hormonales, que quizá sí tienen todavía algún sentido en especies animales menos complejas y sin una estructura social como la nuestra. Y como sabiamente comentaba *Scott F. Gilbert* en el libro de *Developmental Biology*: «A pesar de la importancia que tienen nuestros deseos en la vida, éstos no pueden ser detectados por hibridación *in situ* o aislados por anticuerpos monoclonales». Quizá tengamos que dar las gracias por ello ;-)

Querría agradecer las enseñanzas y motivación necesarias para la redacción de este artículo a mi profesor de la facultad V. M. Arce.

MENS-TOCONDRIA SANA IN CORPORE SANO

Marisol Corral-Debrinski.

Investigadora del CNRS. Hôpital Saint-Antoine, Faculté de Médecine, Paris (Francia)

Las mitocondrias son unos orgánulos fundamentales a la vida celular: producen más del 90 % de la energía celular en forma de ATP. Paradójicamente, la mitocondria está implicada igualmente en el fenómeno de muerte celular

programada o «apoptosis». Las predicciones actuales estiman aproximadamente que de las 1500 proteínas que la constituyen, sólo el 40 % se han identificado claramente en el hombre y en el ratón. Toda alteración de la función

mitocondrial produce patologías extremadamente graves de los tejidos que necesitan aportes importantes de energía: los músculos cardíaco y esquelético, el cerebro, la retina, el páncreas y el hígado. Actualmente se han registrado más de 120 enfermedades mitocondriales diferentes y la lista crece a medida que se identifican nuevos genes mitocondriales. Las causas moleculares de estas enfermedades han sido elucidadas en menos del 50 % de los casos: la mitad está causada por mutaciones del DNA contenido en el orgánulo, aunque tan sólo treinta genes nucleares se han encontrado modificados. Desafortunadamente, hoy no existen tratamientos que mejoren el estado de los pacientes en la gran mayoría de las patologías mitocondriales.

Origen

Las primeras células con mitocondrias aparecieron en nuestro planeta hace aproximadamente 1.500 millones de años cuando el oxígeno tóxico apareció en nuestra atmósfera. Así, la mitocondria es el ancestro de una bacteria que realizó una endosimbiosis con otra célula que no podía utilizar el oxígeno. Durante el gran espacio de tiempo que nos separa de ese fenómeno, las mitocondrias transfirieron progresivamente casi toda la información genética que contenían al núcleo de la célula anfitriona. Actualmente, la mitocondria humana ha conservado únicamente la información genética para 13 genes de la cadena respiratoria. Durante la evolución, un sistema sofisticado de importación de proteínas se desarrolló para obtener una célula eucariota con mitocondrias funcionales. Así muchas proteínas actúan como receptores y translocadores en las dos membranas mitocondriales, y las proteínas a importar poseen una secuencia que las conduce específicamente al interior del orgánulo.

Funciones

La mitocondria es fuente de energía de la célula gracias a que el ciclo de Krebs está acoplado al transporte de electrones a través la cadena respiratoria. También centraliza una gran variedad de rutas metabólicas esenciales: el ciclo de la urea, la β -oxidación de los ácidos grasos, la síntesis del hemo y la síntesis de ciertos precursores de neurotransmisores. En paralelo, a estos roles fundamentales para el equilibrio metabólico celular podemos añadir su función de mediación de la apoptosis. Varios estreses, por ejemplo una disminución de la proteína Bcl2, pueden producir las señales que van a permitir una apertura transitoria de los poros mitocondriales. Esta apertura va ocasionar la liberación al citosol del citocromo c, de la proteína Aif y de caspasas que van inducir la apoptosis.

Ensamblaje

Las funciones mitocondriales complejas y variadas necesitan ensamblar todas las proteínas que la constituyen. Actualmente, las predicciones consideran que la mitocondria está constituida por unas 1500 proteínas distintas [Taylor y col., (2003) *Trends in Biotech*, 21 : 82-

88], de las que sólo 13 se sintetizan en el orgánulo, por lo que las otras están codificadas en el núcleo y se sintetizan en el citosol. Así, se constituyó un sistema complejo de transporte durante la evolución en las dos membranas mitocondriales para permitir que las proteínas integren el orgánulo y aseguren sus funciones. Este sistema ha sido estudiado en detalle en las levaduras y hongos y está compuesto de dos complejos : TOM (translocador de la membrana externa) y TIM (translocador de la membrana interna). TOM posee a la vez receptores y translocadores. Los receptores preconocen una secuencia guía que se encuentra, en general, en el extremo N-terminal de la proteína a transportar.

El sistema más estudiado del transporte de proteínas mitocondriales ha sido el transporte post-traduccional: la proteína se traduce enteramente en el citosol, luego ciertas proteínas chaperonas (Hsp70, Msf, etc) se asocian a ella y la llevan hasta la membrana externa mitocondrial en donde los receptores Tom70, 72, 20 y 22 la reconocen, comenzándose la translocación. Desde hace poco, se ha descrito un otro sistema, el transporte co-traduccional, en el cual la síntesis de la proteína se realiza en la membrana externa del orgánulo y el transporte a través las dos membranas comienza durante la síntesis de la proteína. Este sistema de transporte necesita que el RNA mensajero (mRNA) se sitúe cerca del orgánulo y que sea reconocido por los ribosomas que van a comenzar la traducción del mensaje. En la levadura *Saccharomyces cerevisiae* se ha descubierto que del 10 al 15 % de los ribosomas celulares se encuentran específicamente localizados en la membrana externa mitocondrial y están asociados a la vez a los mRNA que codifican proteínas destinadas al orgánulo y a los translocadores de la membrana [Pon y col., *J. Cell Biol.* (1989) 109 : 2603-2616]. Los progresos de los últimos años en los conocimientos de la totalidad de la infamación genética de *S. cerevisiae* y la posibilidad de examinarlos gracias a micromatrices (*microarrays*) permitió recientemente identificar todas las especies de mRNA que se encuentran localizadas en la membrana externa mitocondrial [Sylvestre y col., *Genome Biol.* (2003) 4 : R44-R49]. Así, más de 45 % del mRNA que codifican proteínas mitocondriales se transportan a la superficie del orgánulo. Este transporte, que puede estar asociado a una translocación al interior de la mitocondria de la proteína en vía de síntesis, es fundamental para permitir su importación eficaz, como fue demostrado por el mismo laboratorio para las proteínas Atp2, Atm1 y Oxa1 [Margeot y col., *Embo J.* (2002) 21 : 6893-6904 ; Sylvestre y col., *Mol. Biol. Cell.* (2003) 14 : 3848-3856]. En consecuencia, el transporte de la totalidad de proteínas sintetizadas en el citosol es un proceso fundamental para obtener el ensamblaje de un orgánulo funcional. Su perturbación puede ocasionar anomalías celulares graves que conducen a la aparición de enfermedades.

Patologías mitocondriales

En 1988, la primera mutación del DNA mitocondrial

fue descubierta como la causa de una retinopatía familiar, la Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (LHON). Este descubrimiento comenzó una larga serie de estudios que hoy en día demostraron la existencia de más de 120 enfermedades mitocondriales ocasionadas, la mitad de entre ellas, por modificaciones de la información genética mitocondrial. Se han identificado más de 50 mutaciones y 100 alteraciones más importantes del DNA mitocondrial que ocasionan enfermedades graves por disfunción del sistema nervioso, del corazón, del músculo, del hígado, del páncreas, del riñón y la de retina. Por ahora no existe ningún tratamiento que pueda mejorar el estado de los pacientes, ni se conocen las causas moleculares de más de la mitad de los casos. Esto se debe al hecho de que el 60 % de las proteínas constituyentes de una mitocondria no han sido aún identificadas a pesar de los progresos recientes en genómica funcional y sistémica. Así, a medida que nuevos genes mitocondriales sean identificados, se deberán realizar estudios para determinar sus implicaciones en ciertas enfermedades. Este será el primer paso para proponer tratamientos adaptados para mejorar el estado de los pacientes.

Durante los últimos años, varios laboratorios han tratado de realizar experimentos de «expresión alotópica» de una proteína mitocondrial cuyo gen se encuentra localizado en el DNA mitocondrial. Esta expresión permitiría sintetizar la proteína en el citosol y luego integrarla en el orgánulo, donde podría complementar una deficiencia respiratoria originada por la mutación del gen mitocondrial. Desafortunadamente, los ensayos no han sido, hasta ahora, concluyentes pues habría que superar la barrera de hidrofobicidad de la proteína. [Oca-Casio y col., *Genetics* (2003) 165 : 707-720]. Efectivamente, las 13 proteínas, cuyos genes se mantuvieron en el orgánulo tienen propiedades de hidrofobicidad que impiden la

importación mitocondrial eficaz [Claros y col., *Euro. J. Biochem.* (1995) 228 : 762-771]. Una posibilidad que pudiera mejorar estos ensayos sería la de provocar un transporte cotraduccional de la proteína desde el citosol, disminuyendo así el riesgo de que la proteína se repliegue en dominios hidrofóbicos incompatibles con la importación mitocondrial. Esto sería posible si el mRNA se localiza en la proximidad del orgánulo. Para obtener esto, habría que añadir señales específicas en los extremos 5' y 3' del mensajero, como ya se ha descrito en la levadura *S. cerevisiae* [Corral-Debrinski y col. *Mol. Cell. Biol* (2000) 20 : 7881-7892].

Conclusiones

La mitocondria, a causa de la complejidad de roles que juega para mantener en vida una célula, estará implicada, aún más, en una gran variedad de enfermedades metabólicas para las que, hasta ahora, no se había planteado un origen mitocondrial. Los laboratorios que exploran la función mitocondrial y su asociación con las enfermedades deberán interesarse en los estudios globales efectuados en otros organismos para así enriquecer los conocimientos sobre el ensamblaje de una mitocondria en estos organismos, y la identificación de proteínas mitocondriales que pudieran ser nuevos candidatos a estudiar en los pacientes. Nuestro laboratorio se dedica al transporte de mRNA a la superficie del orgánulo como un mecanismo que puede ser alterado en ciertas patologías y lo utiliza como herramienta para desarrollar terapias innovadoras que darían la posibilidad de corregir mutaciones en el DNA mitocondrial. Los próximos años serán ricos en descubrimientos sobre el papel fundamental de la mitocondria en enfermedades incurables como el cáncer y otras degeneraciones graves.

HISTORIA DE LA EVOLUCIÓN HUMANA

López-Ortiz, Geovani

Estudiante de la Licenciatura en Biología Experimental.

Serrano, Héctor

Catedrático de Biología y Genética Molecular

Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, México, DF, México

Uno de los temas que más ha llamado la atención del hombre es el referente a sus orígenes como especie. Desde las culturas más antiguas se ha tratado de dar una explicación acorde a los propios principios culturales y sociales, tales postulados han tenido repercusiones a través, de la historia de cada pueblo. En el caso de la cultura griega, la creación del hombre estaba asociada a la mitología. Después de que Japeto, hijo de Urano, se casara con Climene, esta última concibió a los titanes. Uno de ellos fue Prometeo, quien ulteriormente formó a

los seres humanos a partir del limo de la tierra, y para animarlos robó el fuego de los dioses, motivo por el cual Zeus lo castigó encadenándolo mientras un águila le devoraba el hígado; hasta que Heracles, conmovido por el sufrimiento de Prometeo, lo salva de aquel suplicio. Una explicación menos romántica y trágica es la que presenta el génesis de la tradición judeo-cristiana aunque no deja de recurrir a la creación divina establece que el hombre fue creado a imagen y semejanza de su creador: «Dios el señor formó al hombre de la tierra misma, y sopló en