

# **Índice. Mitocondria.**

- 1. Introducción.**
- 2. Historia.**
- 3. Generalidades.**
  - 3.1. Especie.
  - 3.2. Tipo de célula.
  - 3.3. Necesidades metabólicas.
  - 3.4. Estado funcional.
  - 3.5. Tamaño.
- 4. Forma.**
  - 4.1. Filamentosa.
  - 4.2. granular.
- 5. Distribución.**
- 6. Movimientos.**
- 7. Estructura**
  - 7.1. Según microscopía óptica.
  - 7.2. Según microscopía electrónica.
  - 7.3. Membrana externa.
  - 7.4. Membrana Interna.
  - 7.5. Cámara externa.
  - 7.6. Cámara interna.
    - 7.6.1. Matriz mitocondria.
- 8. Composición química**
  - 8.1. Membrana externa.
  - 8.2. Cámara externa.
  - 8.3. Membrana interna.
  - 8.4. Matriz mitocondrial.
- 9. Biogénesis.**
  - 9.1. Estructura del ADN mitocondrial.
- 10. Origen filogenético.**
- 11. Enfermedades mitocondriales.**

## **Mitocondria.**

### **1. Introducción.**

La energía que se deriva de la oxidación parcial de moléculas de carbohidratos ricas en energía es utilizada para formar ATP, la principal moneda energética en las células, a través de un conjunto de reacciones que tienen lugar en el citosol.

Sin embargo, en la historia de la vida apareció muy pronto un proceso mucho más eficiente de producción energética. Este proceso se basa en las membranas y permite a las células adquirir energía a partir de una amplia variedad de fuentes. Vg: es central para la respiración aeróbica que nos permite utilizar oxígeno para producir grandes cantidades de ATP a partir de las moléculas de los alimentos.

Ocupan una parte sustancial del volumen citoplasmático de las células eucarióticas en animales y han sido esenciales para la evolución de los animales pluricelulares. Sin ellas las células de los animales dependerían de la glucólisis anaerobia para formar ATP. En las mitocondrias el metabolismo de los azúcares está integrado, lo que permite producir 15 veces más ATP que si sólo se utilizara la glucólisis.

- Son orgánulos que se encuentran en todas las células tanto vegetales como animales, interviniendo en la producción, transformación y almacenamiento de la energía necesaria para la actividad celular.

### **2. Historia.**

En 1886 Vallette Saint-George estudiando espermatogónias, vio orgánulos que los llamó granulaciones intracitoplasmáticas.

Kolliker llamó a estas granulaciones Sarcomas.

Altman las llamó bioblastos.

- En 1897 Benda descubrió que en algunas células aparecían unos orgánulos en forma de bacilos y los denominó condriomas y a cada uno de los bacilos aislados les llamó condriosomas. Posteriormente en 1902 éste mismo les llamó mitocondrias, eran aquellos orgánulos de forma redondeada pequeña y uniforme, Mitos-hilo, Chandros-gránulo, y condriocantes cuando eran alargados.
- 1912. Stern descubrió el papel fisiológico de estos orgánulos y su actividad enzimática.
- 1912. Keinsburg vio sus reacciones redox.
- 1948 Lehninger-Kenedy vieron que las mitocondrias catabolizaban la reacción del ácido cítrico, las oxidaciones de los ácidos grasos y las de fosforilación oxidativa, esto fue posible porque Benley las había aislado anteriormente.
- Después comenzaron las técnicas de microscopía electrónica y se observaron las mitocondrias por Porter y Fulman siendo los preliminares a la microscopía electrónica.

La estructura de la mitocondria tal y como la conocemos es a través de los estudios de Novikoff, Syostland y Zollinger.

### **3. Generalidades.**

- El número de mitocondrias varía de 300- 800 por célula según:
  - 3.1- La especie: En vegetales hay menor número que en animales.
  - 3.2- Tipo celular: En hepatocitos entre 1.000-2.000 y en ovocitos hasta 300.000.
  - 3.3- Necesidades metabólicas: a mayor necesidad energética mayor números de mitocondrias.

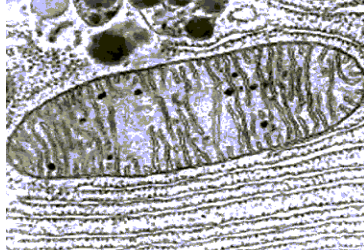
- 3.4- Estado funcional: aumentan al aumentar la actividad celular y disminuyen con la edad celular.
- 3.5- Tamaño.

El tamaño es constante y oscila entre 0'5-1  $\mu\text{m}$  de ancho y entre 1-2 $\mu\text{m}$ , sin embargo la longitud puede variar llegando a medir 7  $\mu\text{m}$  de largo; con algunos animales los ovocitos de rana *Pipiens* el tamaño es de 20-40  $\mu\text{m}$ . Depende también de la presión osmótica y el pH.

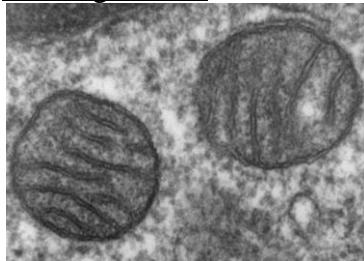
#### **4. Forma.**

Aspecto variable, se generalizan dos tipos:

- 4.1-Forma filamentosa.



- 4.2-Forma granular.



Estas dos formas pueden variar dependiendo de factores intrínsecos y extrínsecos.

- Factores Intrínsecos:

Según el estado funcional como tras la ingestión de alimento.

- Factores extrínsecos:

Por corrientes citoplasmáticas que pueden producir deformaciones.

En células muy diferenciadas, como en espermatozoides, las mitocondrias tienen forma de hélice.

#### **5. Distribución.**

Se distribuyen de forma homogénea por el citoplasma, variando su disposición según la actividad, en zonas donde se necesita mayor energía las mitocondrias aparecen agrupadas, en células en mitosis se disponen alrededor del huso.

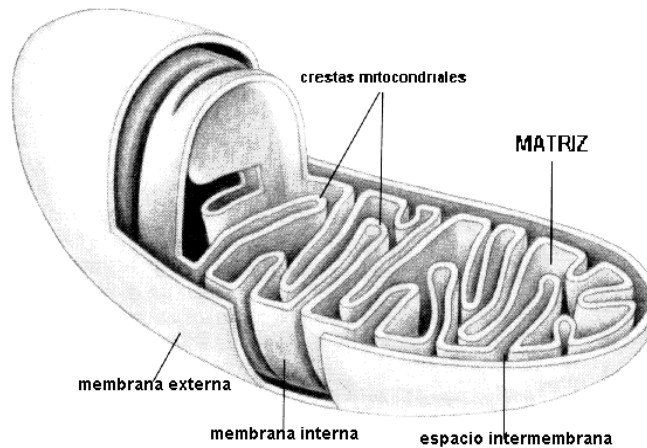
Las mitocondrias no son estructuras pasivas, sino dinámicas, en cambio constante.

Al teñirlas con verde Jano, se ramificaban, cambiaban de volumen e incluso se dividían, todos estos cambios los realizaban en un minuto.

#### **6. Movimientos.**

Estos orgánulos se desplazaban en la célula bien por movimientos pasivos (corrientes citoplasmáticas) o por empuje de otros orgánulos, realizando cambios de volumen y forma que se deben a modificaciones químicas y osmóticas que se pueden reproducir en el interior de la célula.

## 7. Estructura.



- 7.1- Con microscopía óptica:

Incapaces de revelar la estructura completa de la mitocondria. Se han realizado tinciones con H-férrico, fucsina acida, impregnaciones de plata, para poner de manifiesto su estructura.

- 7.2- Con microscopía electrónica:

Se ha podido conocer la estructura básica, de estos orgánulos.

- 7.3- Membrana externa: que era lisa y uniforme, constaba de una bicapa lipídica permeable a iones, metabolitos y muchos polipéptidos que controlaba los procesos de entrada y salida (Proteínas integrales, porinas) guardando similitudes con la membrana plasmática en eucariotas, además presentaban otra membrana.
- 7.4- Membrana interna: que se invaginaba formando una serie de entrantes (crestas mitocondriales) y la membrana que se plegaba era la membrana mitocondrial interna, estas dos membranas limitaban una serie de espacios.

En cortes ultrafinos, las dos membranas presentaban un espesor de 50-70 Å, estas medidas corresponden a la unidad de membrana además de estas medidas, como las de Robertson.

Las crestas presentaban dos tipos de morfología:

- Crestas laminares: Aquellas formadas por láminas aplanadas que se disponen perpendiculares al eje mayor de la mitocondria.

Pueden llegar incluso al extremo opuesto formando tabiques como en células musculares.

- Crestas tubulares: Invaginaciones en dedo de guante, presentaban invaginaciones de 500 Å de diámetro y sección., se observaban como circulares (sección transversal) es típico en células que segregan lípidos.

- 7.5- Cámara externa.

Espacio entre las membranas y otra cámara, la cámara interna. Presenta un espesor de 70-100 Å, con microscopía electrónica la cámara presenta una baja electrodensidad. Se creyó que no existía ya que al tratar los orgánulos con permanganato potásico se observó sólo una membrana, y se supuso que no existía.

Pero se comprobó que si existía, pues en ella aparecía gran cantidad de enzimas.

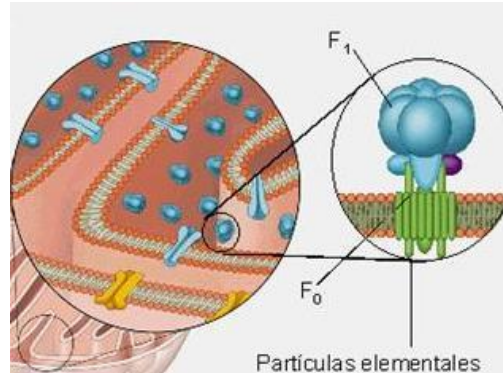
- 7.6- Cámara interna.

Es electrodensa y está ocupada por una sustancia granulosa, a ésta se le conoce como matriz mitocondrial.

- 7.6.1- Matriz mitocondrial.

Se encuentran diversas inclusiones, apareciendo ADN de forma circular, gránulos densos de unas  $200\mu\text{m}$  de diámetro y además aparecen ribosomas, éstos se denominan mitorribosomas.

Además aparecen, inclusiones cristalinas y productos de acumulación como glucógeno.



En cortes ultrafinos y tinción negativa, se comprobó que a nivel de la membrana mitocondrial interna, que en el interior aparecía una gran molécula de  $40-110 \text{ \AA}$  y era de tipo lipoproteico, esta constaba de un pedúnculo y al final una esfera se le llamó partículas de Fernández Morán o corpúsculos elementales, con actividad ATPasa.

Tras investigaciones se demostró que era un artefacto.

Con criofractura se comprobó que al congelar y separar aparecieron 3 tipos de membranas la más externa (membrana superficial externa), a la interna (membrana superficial interna) y las membranas que constituían las crestas se las llamó membrana de las crestas.

En 1978 Syostrand observó que en la membrana externa, la zona de fractura era lisa y sobre ella se disponen partículas aplanadas semejantes a la disposición de las escamas de los peces con un diámetro de  $120-140 \text{ \AA}$  y se interpretó diferente al modelo de Singer y Nicolson; se interpretaban como agregados multimoleculares de proteínas y sus zonas lisas eran lípidos.

En cuanto a la membrana interna y la membrana de las crestas están constituidas por un agregado tridimensional de partículas, en este caso no existen lípidos.

Entonces estas partículas tridimensionales tienen un diámetro entre  $90-100 \text{ \AA}$  y son poliedros de caras cuadradas.

### **8.Composición química.**

Con fraccionamiento celular.

- 8.1- Membrana mitocondrial externa.

40% lípidos

60% proteínas

Lípidos más abundantes:

- Fosfolípidos: con ácidos grasos insaturados.
- Colesterol: En menor proporción.

### Proteínas:

- Formadas por 14 capas polipeptídicas, de estas la gran mayoría son enzimas.
- El más importante Acetil CoA sintetasa. Ésta actúa en la formación de ácidos grasos → Monoamylasa oxidasa flavoproteica, encargada de la degradación catecolamíca.

Otras enzimas son las que intervienen en el transporte de  $e^-$ .

#### • 8.2- Cámara externa.

Contiene enzimas como adenilquinasa que cataliza la reacción.



#### • 8.3- Membrana mitocondrial interna:

20% lípidos.

80% Proteínas.

- Lípidos: No existe colesterol, los lípidos son fosfolípidos, de éstos, un 20% son cardiolípidos.
- Proteínas: Existen 24 cadenas polipeptídicas que se dividen en 3 grupos, según su papel fisiológico:
  - a) Constituyentes de la cadena respiratoria y algunos enzimas complementarios.
  - b) ATPasa, responsable de la fosforilación acoplada al transporte de  $e^-$ .
  - c) Transporte específicos de nutrientes.

La membrana externa es permeable a solutos de bajo peso molecular pero la membrana interna es impermeable, por lo que el transpaso está controlado por transportadores específicos que son proteínas, la más estudiada es el transportador ADP-ATP, que es una proteína hidrófoba que acopla la entrada de una molécula de ADP a la matriz y produce la salida de otra de ATP.

Otro transporte relacionado con el intercambio por difusión es el de solutos, así como otro transportador es la carnitina, que permite el paso pasivo de ácidos grasos.

### 1 La cadena de transporte de electrones, compuesta por 3 complejos enzimáticos:

- Complejo I o NADH deshidrogenasa el más grande de los compuestos enzimáticos, con 40 cadenas polipeptídicas. Acepta electrones del NADH y los transfiere a través de la flavina y de al menos siete centros ferrosulfatados hasta la ubiquinona (o coenzima Q). La ubiquinona transferirá después estos electrones a un segundo complejo enzimático, el citocromo B-C<sub>1</sub>.
- Complejo II o citocromo B-C<sub>1</sub>, 11 cadenas polipeptídicas y actúa como dímero, contiene 3 grupos hemo unidos al citocromo y a una proteína ferrosulfatada. El complejo acepta los electrones de la ubiquinona y los transfiere al citocromo C, el cual transporta su electrón hasta el complejo de la citocromo C oxidasa.
- Complejo III o citocromo C oxidasa, actúa como dímero. Cada monómero está formado por 13 cadenas polipeptídicas diferentes incluyendo dos citocromos y dos átomos de cobre. El complejo acepta electrones, de uno en uno, del citocromo C y los transfiere de 4 en 4, al oxígeno.

### 2. 8.4- Matriz mitocondrial.

Aparecen muchos enzimas y estos intervienen en la oxidación de combustibles y en la replicación, transcripción y traducción de la información mitocondrial; además de estos

enzimas aparece el ADN mitocondrial que se diferencia del nuclear en su composición en bases y el contenido en información es 100.000 veces inferior al que existe en el núcleo. También hay ARN mitocondrial del tipo ARNm y 12 cadenas de ARNt; Hay mitorribosomas que son menores que las existentes en el citoplasma. Existen además gránulos densos y estos corresponden a lugares de acumulación de cationes divalentes como el  $\text{Ca}^{+2}$  y  $\text{Mg}^{+2}$ ...

Aparecen inclusiones cristalinas, gotas lipídicas y acúmulos de glucógeno

Funciones mitocondiales:

3. Oxidaciones respiratorias.
4. Intercambio de iones,  $e^-$  y moléculas que existen en el hialoplasma.
5. Síntesis de componentes mitocondriales.
6. Producción de precursores para las distintas síntesis.
7. Almacenamiento de cationes.

### **9. Biogénesis.**

En el fenómeno de biogénesis mitocondrial confluyen dos procesos íntimamente ligados: la proliferación (aumento del número de mitocondrias por célula) y la diferenciación (la cual el orgánulo adquiere características estructurales y funcionales adecuadas para el desarrollo de las funciones específicas).

En el control de la biogénesis mitocondrial participan numerosos factores, como la regulación de la expresión y la replicación del genoma mitocondrial, la expresión y el transporte a la mitocondria de diversas proteínas codificadas por genes nucleares, y la coordinación de todos estos procesos.

#### 9.1 Estructura del genoma mitocondrial.

El ADN mitocondria (ADNmt) muestra numerosas diferencias respecto al ADN nuclear: es un ADN circular de doble cadena, de aproximadamente 16500 de bases y es diploide, teniendo en cuenta que cada mitocondria puede contener un número variable de copias que oscila entre 2 y 10.

Cada una de las hebras del ADNmt tiene una distinta composición de nucleótidos de guanina y de timina, y son denominadas de forma convencional, hebra pesada y hebra ligera. La mayor parte de los genes se localizan en la hebra pesada, entre los que se encuentran los dos ARN ribosómicos (ARNr), 14 ARN de transferencia (ARNt) y los ARN mensajeros (ARNm) de 12 de los 13 polipéptidos para los que codifica el genoma mitocondrial; la hebra ligera únicamente codifica para el resto de los ARNt un total de 8 y sólo un ARNm.

Una vez generadas, se pueden dividir; cuando se divide se formarán pequeñas mitocondrias, las cuales aumentarán de tamaño, formándose todos los constituyentes mitocondriales.

Lo división por dos procesos:

- Segmentación-estrangulamiento:



- **Partición:** Se forma una cresta muy pronunciada y tras este tabique se produce la división, simultáneamente, existe una síntesis de proteínas en la que interviene tanto el genoma mitocondrial como el genoma nuclear, debido a que el ADN mitocondrial codifica algunas moléculas.



## **10. Origen filogenético.**

Teoría del simbiote.

A finales del siglo XIX algunos citólogos como Altman y Schimper basándose en bases morfológicas propusieron que las mitocondrias y cloroplastos podían haber sido parásitos intracelulares, estos autores establecieron una relación simbiótica con células eucarióticas. Esta hipótesis se basaba en la semejanza entre procariotas y mitocondrias, en la localización de la cadena respiratoria, ya que en las bacterias se localizaba en la membrana plasmática y en los mesosomas y en las mitocondrias se localizaba en la membrana interna y en las crestas.

- Otra semejanza estaba en la composición química de la membrana y vieron que en bacterias la membrana plasmática tampoco presentaba colesterol como en la membrana interna de la mitocondria
- Más semejanzas nos hablan del ADN circular en bacterias y también de las semejantes en los ribosomas.

Pero esta teoría del simbiote, ha sido refutada, pues en el citoplasma de eucariotas existían otros componentes citoplasmáticos, como el RER en donde las membranas de este retículo existen transportadores de  $e^-$ . Además en el hialoplasma existe la dismutasa que cataliza la formación de  $H_2O_2$ . La capacidad que tienen las células eucarióticas de utilizar el  $O_2$  aparece en el curso de la evolución e incluso antes de existir las mitocondrias.

## **11. Enfermedades mitocondriales.**

Se han descrito más de 150 enfermedades mitocondriales, como la enfermedad de Luft o la neuropatía óptica hereditaria de Leber. Tanto las mutaciones del ADN mitocondrial, como del ADN nuclear dan lugar a enfermedades genéticas mitocondriales, que originan un mal funcionamiento de procesos que se desarrollan en las mitocondrias.

El ADN mitocondrial puede dañarse con los radicales libres formados en la mitocondria; así pueden producirse enfermedades degenerativas relacionadas con el envejecimiento, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y las cardiopatías pueden tener relaciones con lesiones mitocondriales.