

César Espino de la Fuente-Muñoz y Clorinda Arias

# El mundo dinámico de las mitocondrias

Las mitocondrias son organelos celulares responsables de proveer energía a las células eucariotas y poseen muchas características que sugieren un origen evolutivo independiente y su posterior adaptación simbiótica dentro de las células. Se considera que las mitocondrias forman redes cuyo contenido cambia dependiendo de las demandas energéticas celulares, por lo que su presencia es vital. Estos organelos poseen su propio material genético y son muy dinámicos, ya que se desplazan experimentando eventos de fisión y fusión que, en conjunto, se denominan dinámica mitocondrial. Además, pueden transferirse entre células y se han propuesto métodos de trasplante mitocondrial con potencial terapéutico. Estos increíbles hallazgos se comentarán a continuación, haciendo énfasis en el cerebro, un órgano con alta demanda energética.

## Lo básico de las mitocondrias

La historia del estudio de las mitocondrias se remonta a 1857, año en el cual Rudolf Albert von Kölliker las describe por primera vez. Posteriormente, en 1890, Richard Altmann las denominó *bioblastos*, señaló su naturaleza ubicua y explicó que “vivían” dentro de las células y eran las responsables de sus “funciones elementales”. El nombre de *mitochondria* fue introducido por primera vez en 1898 por Carl Benda a partir de las palabras griegas *mitos* (hilo) y *chondros* (gránulo). Para 1961, Peter Mitchell propuso la *hipótesis quimiosmótica* en la que se plantea que la mayor parte de la síntesis de **ATP** se debe a la generación de un gradiente electroquímico dentro de las mitocondrias; y, en 1967, con base en similitudes bioquímicas y morfológicas, Lynn Margulis propone la teoría endosimbiótica para explicar que las mitocondrias alguna vez fueron bacterias de vida libre y que con el tiempo se adaptaron a **células eucariotas ancestrales**.

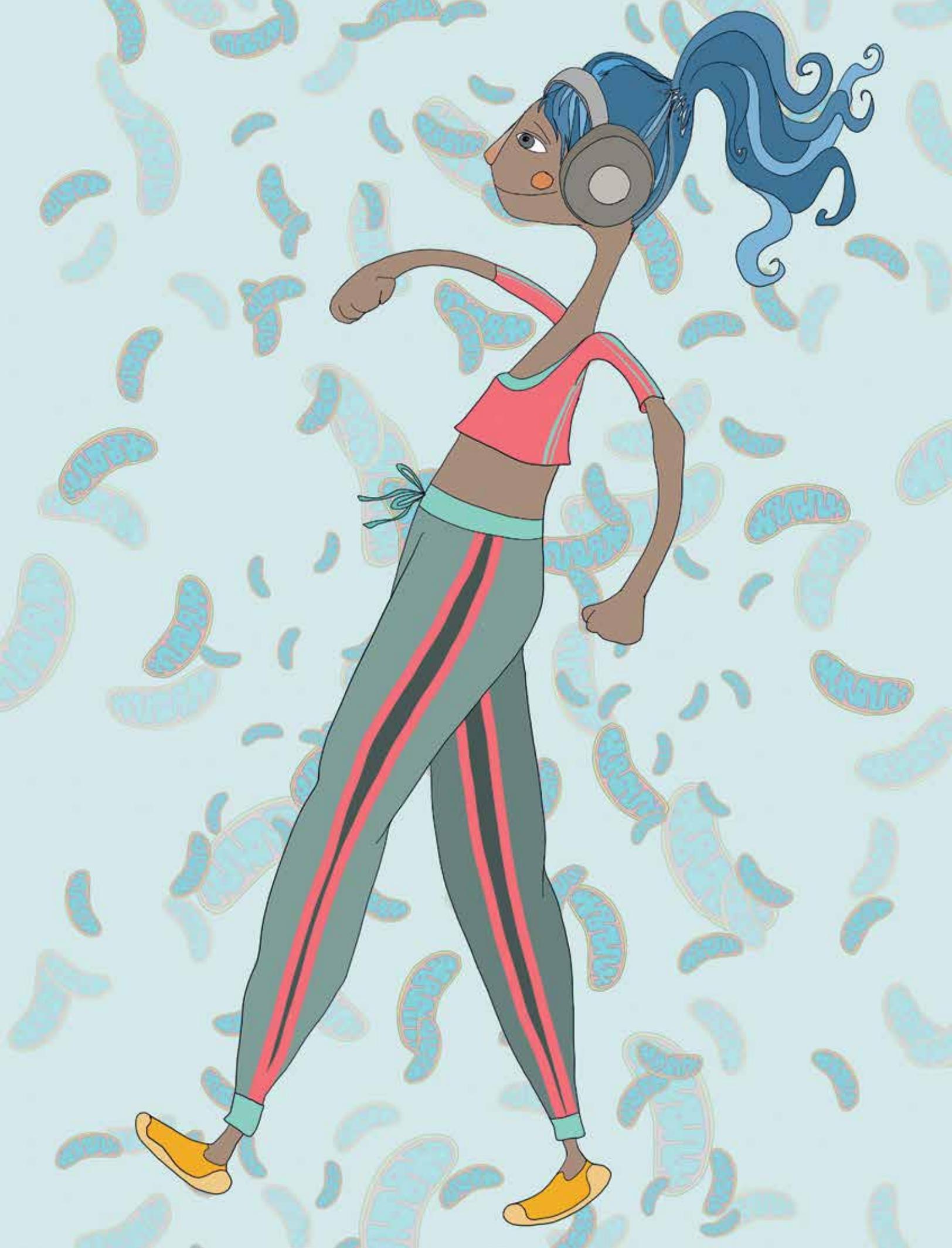
Las mitocondrias ocupan el 20 % del volumen celular. En algunas células llegan a formar largos filamentos móviles, o bien permanecen fijas en sitios que tienen una alta demanda energética. Estos organelos se caracterizan por sus formas

### ATP

Trifosfato de adenosina. Es la principal molécula energética de las células, almacena y libera energía que es fundamental para las reacciones químicas que ocurren dentro de todas las células.

### Células eucariotas ancestrales

Son los primeros tipos de células con núcleo definido que dieron origen a organismos complejos como animales, plantas, protistas y hongos.



ovoides y cilíndricas con un diámetro aproximado de 0.5 a 1 micrómetros, por tener su propio ADN y por contar con dos membranas muy especializadas. Estas membranas forman dos compartimentos separados: la matriz mitocondrial, donde se llevan a cabo procesos como el ciclo de Krebs, y un espacio intermembrana, importante en el proceso de respiración celular. Por un lado, la membrana externa sirve como puente de comunicación entre el contenido celular y la mitocondria, funcionando como un tamiz que regula el tránsito de moléculas hacia el interior de la mitocondria. Por su parte, la membrana interna forma una serie de pliegues conocidos como *crestas*, en donde se encuentran las enzimas de la cadena respiratoria que son necesarias para el proceso de fosforilación oxidativa, responsable de producir la mayor parte del ATP de prácticamente todas las células.

Ahora sabemos que con excepción de algunos parásitos unicelulares, todas las células eucariotas tienen mitocondrias, que estos organelos fueron en el pasado bacterias de vida libre y que hace alrededor de 1 500 millones de años fueron engullidos por una arquea del género *Asgard*, estableciendo así una de las simbiosis más importantes que se conocen. Con el tiempo, el ancestro bacteriano de la mitocondria se adaptó al contexto fisiológico del hospedero, lo que propició la remodelación de sus membranas, la

aparición de las crestas mitocondriales y el desarrollo de procesos como la dinámica mitocondrial. Lo anterior dio lugar a las primeras mitocondrias, lo que propició que los organismos se adaptaran a una atmósfera rica en oxígeno y permitió la diversificación de la vida.

■ ■ ■ **Sumar y dividir: la dinámica mitocondrial**

■ Las mitocondrias son altamente dinámicas y están sometidas constantemente a eventos de fusión y fisión, procesos que, junto con su transporte, forman parte de la dinámica mitocondrial (véase la **Figura 1**). Estos procesos que unen y dividen a las mitocondrias modulan su número, su forma y tamaño, manteniéndolas interconectadas en lo que se denomina *red mitocondrial*.

La fusión es el proceso por el cual dos o más mitocondrias se unen para formar una sola, lo que mantiene a la población de mitocondrias homogénea, facilitando el intercambio de enzimas y ADN mitocondrial. Los eventos de fusión están dirigidos por proteínas de la membrana externa llamadas *mitofusinas*, así como por proteínas que están en la membrana interna, como la proteína Opa1. Las mitofusinas son las responsables de unir mitocondrias que se encuentren contiguas, facilitando su an-

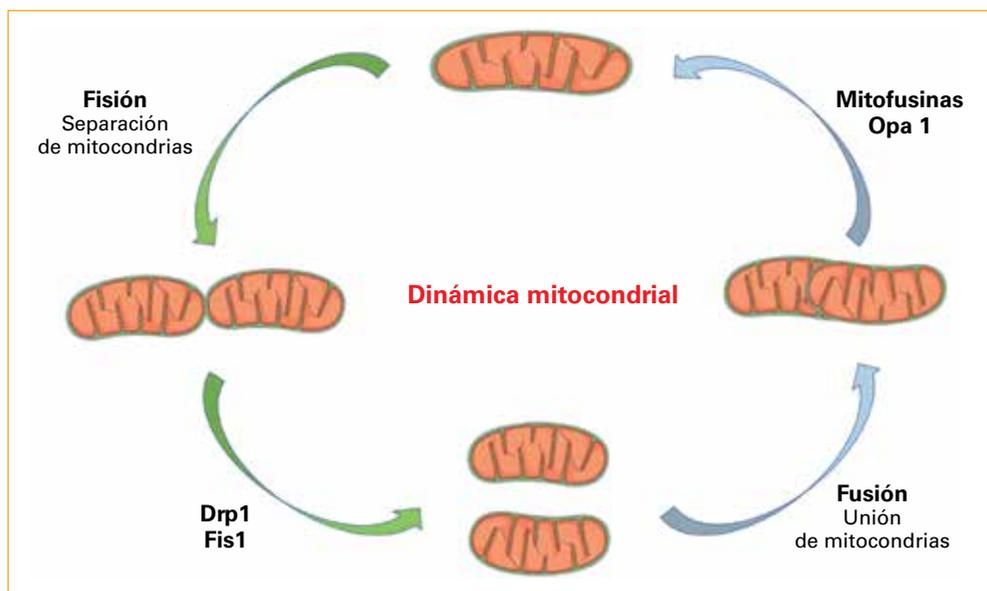


Figura 1. Dinámica mitocondrial.

claje y permitiendo que sus membranas comiencen a unirse. Por su parte, las proteínas Opa1 se encargan de que las membranas internas de las mitocondrias se unan, permitiendo que sus contenidos se mezclen, que las crestas mitocondriales se remodelen y por último que las mitocondrias preexistentes se fusionen completamente.

El proceso opuesto es el que se conoce como fisión, en donde una mitocondria se divide para dar origen a dos o más. La fisión es importante ya que ayuda a eliminar mitocondrias dañadas de la célula, apartando selectivamente el contenido dañado para ser degradado. Además, la fisión es necesaria ya que controla el tamaño de las mitocondrias para que puedan acceder a lugares pequeños, como las terminales sinápticas de las neuronas, donde aportan la energía necesaria para la neurotransmisión, que determina la función cerebral. El proceso de fisión está regulado principalmente por dos proteínas: Drp1, que se encuentra en el citoplasma, y Fis1, que está en la superficie de las mitocondrias. Para que las mitocondrias se dividan es necesario que Drp1 se una a Fis1, de manera que formen una espiral alrededor de la mitocondria, la cual formará un anillo encargado de constreñir a la mitocondria hasta separarla. Esta fisión puede darse de dos maneras distintas: la división por la mitad de la mitocondria, que ocurre en condiciones normales, y la división periférica, que ocurre con las mitocondrias que no son funcionales.

Una pérdida en el balance entre los procesos de fusión y fisión puede provocar deficiencias en el funcionamiento mitocondrial e incrementar la susceptibilidad de algunas células al daño. Por ejemplo, un exceso en la fusión puede generar mitocondrias en forma de rosca que en las neuronas se han relacionado con problemas en la memoria en monos envejecidos. Por el contrario, un exceso de fisión puede producir mitocondrias fragmentadas que son deficientes para manifestar sus propiedades energéticas.

**El viaje de las mitocondrias: transporte mitocondrial**  
Otro proceso que también se incluye en la dinámica mitocondrial es el transporte de las mitocon-



drias, el cual consiste en su desplazamiento a través de la célula. Este transporte es más evidente en las células con morfologías especializadas, en donde la distribución de estos organelos no es homogénea, sino que depende de los sitios de alta demanda energética. Ejemplo de lo anterior son los sarcómeros de los músculos, las colas de los espermatozoides o las terminales sinápticas de las neuronas. Particularmente en las neuronas, las mitocondrias tienen que viajar grandes distancias desde el soma de la neurona hasta las dendritas y las terminales sinápticas. Estas distancias pueden ser desde algunas micras, como en el caso de una neurona del hipocampo, hasta varios centímetros, como los axones que forman el nervio ciático del humano, que va desde la cadera hasta los pies.

Los patrones de movilidad mitocondrial dentro de las neuronas también se caracterizan por constantes cambios de dirección, ya que las mitocondrias pueden detenerse en sitios específicos y luego volver a moverse en respuesta a cambios fisiológicos. Por un lado, el transporte de las mitocondrias desde el soma hacia otras partes de la neurona se denomina *anterógrado*, y en neuronas del hipocampo puede alcanzar velocidades de hasta 0.5 micras por segundo. Por su parte, se denomina transporte *retrógrado* cuando las mitocondrias se dirigen de lugares distales de la neurona hacia el soma, proceso que gene-

ralmente es más lento y ocurre a una velocidad de 0.25 micras por segundo. Ambas direccionalidades están reguladas por diferentes proteínas que unen a las mitocondrias con el citoesqueleto de las células. Las proteínas kinesinas participan en el movimiento anterógrado, mientras que las dineínas se encargan del movimiento retrógrado; asimismo, otras proteínas, como las Miro y sintafilina, sirven como motores de desplazamiento y de paro, respectivamente, sobre el citoesqueleto.

Los procesos de la dinámica mitocondrial deben estar altamente regulados para que las mitocondrias puedan abastecer de energía a las células y así llevar a cabo sus funciones fisiológicas. Cuando se presentan alteraciones en alguno de los procesos mencionados, las mitocondrias pueden volverse disfuncionales. En ciertos casos, esta disfunción se ha asociado con algunas enfermedades, como el síndrome de la atrofia óptica 1, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y otras enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer.

**Cardiomiocito**

Son células musculares del corazón que, en conjunto, son responsables de su contracción y del bombeo de la sangre a todo el cuerpo.

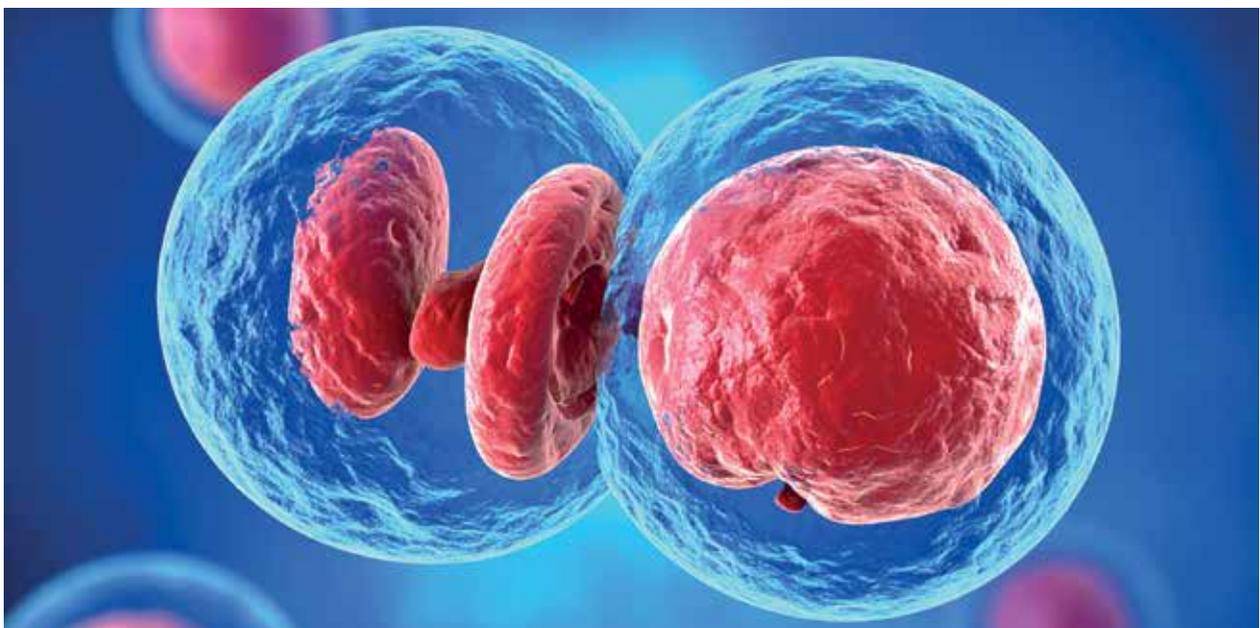
**Saltos entre células: la transferencia mitocondrial**

Como se ha visto, las mitocondrias son sumamente dinámicas dentro de las células, ya que cambian de

forma y se desplazan continuamente. Este dinamismo va todavía más allá y ahora sabemos que las mitocondrias también pueden moverse entre células y órganos de diferentes tipos, como los pulmones, el corazón y el cerebro. A este proceso de intercambio de mitocondrias entre diferentes células se le ha denominado *transferencia mitocondrial* y ocurre en los mamíferos de manera natural, y se incrementa cuando las células sufren algún daño.

La transferencia de mitocondrias consiste en la incorporación de mitocondrias funcionales a la red mitocondrial de una célula receptora, lo que ocasiona generalmente una mejoría en el funcionamiento mitocondrial y celular. Las primeras observaciones demostraron que, en modelos de lesión pulmonar, las mitocondrias de células madre podían transferirse a células epiteliales del pulmón, mejorando su respiración celular. Más adelante, se demostró que los **cardiomiocitos** pueden liberar sus mitocondrias dañadas para que los macrófagos puedan capturarlas y posteriormente eliminarlas.

La transferencia mitocondrial también se lleva a cabo en el sistema nervioso a través de un fenómeno llamado *transmitofagia*, que consiste en la formación de protuberancias en los axones de las neuronas, que agrupan mitocondrias dañadas que posteriormente son liberadas para que los astrocitos puedan captu-



rarlas y eliminarlas. De manera inversa, los astrocitos también pueden liberar y donar mitocondrias funcionales a las neuronas dañadas para incrementar la respiración y proporcionar neuroprotección.

Hasta la fecha, se conocen tres mecanismos por los cuales ocurre la transferencia mitocondrial entre células: la formación de nanotubos, el transporte por vesículas y la fusión celular, aunque esta última rara vez ocurre. Los nanotubos son extensiones del citoesqueleto que forman canales de comunicación entre células y miden entre 50 y 200 nanómetros de diámetro. Estos nanotubos hacen contacto entre células adyacentes y las conectan, permitiendo el intercambio de contenido intercelular de proteínas y organelos como las mitocondrias. El otro tipo de transferencia es mediante vesículas extracelulares que comunican las células a corta y larga distancia. En función de su tamaño, origen y contenido se clasifican en exosomas (30 y 100 nanómetros) y microvesículas (100 y 1000 nanómetros). Además de éstas, también se han observado vesículas de gran tamaño llamadas *vesículas gigantes*, que van de 1 a 8 micrómetros y que provienen de astrocitos. Otro caso de vesículas gigantes que transportan mitocondrias se encuentra en las neuronas del gusano *Caenorhabditis elegans*, que miden aproximadamente 4 micrómetros y han recibido el nombre de exóforos.

Además de los nanotubos y las vesículas, se ha descubierto que existen mitocondrias funcionales que viajan de manera libre en el líquido cefalorraquídeo y el torrente sanguíneo, incrementando el interés por saber cómo es que se liberan y hasta dónde pueden llegar.

### ■ **¿Mitoterapia?**

■ Debido al avance en el conocimiento de la transferencia de mitocondrias en diversas células y tejidos, se han comenzado a estudiar las posibilidades de implementar el trasplante de mitocondrias para tratar algunas enfermedades que cursan con deficiencias bioenergéticas. Derivado de ello, han surgido varios modelos de estudio en donde hay avances significativos.

De manera general, el trasplante mitocondrial es una estrategia que consta de tres pasos: el aislamiento de las mitocondrias, su administración y por último su incorporación a las células o tejido objetivo. En primer lugar, el aislamiento de las mitocondrias para trasplante debe garantizar su viabilidad, además de que el proceso de aislamiento debe realizarse en el menor tiempo posible. Posteriormente al aislamiento, se debe determinar el número de mitocondrias a trasplantar. Algunos estudios mencionan que es su-



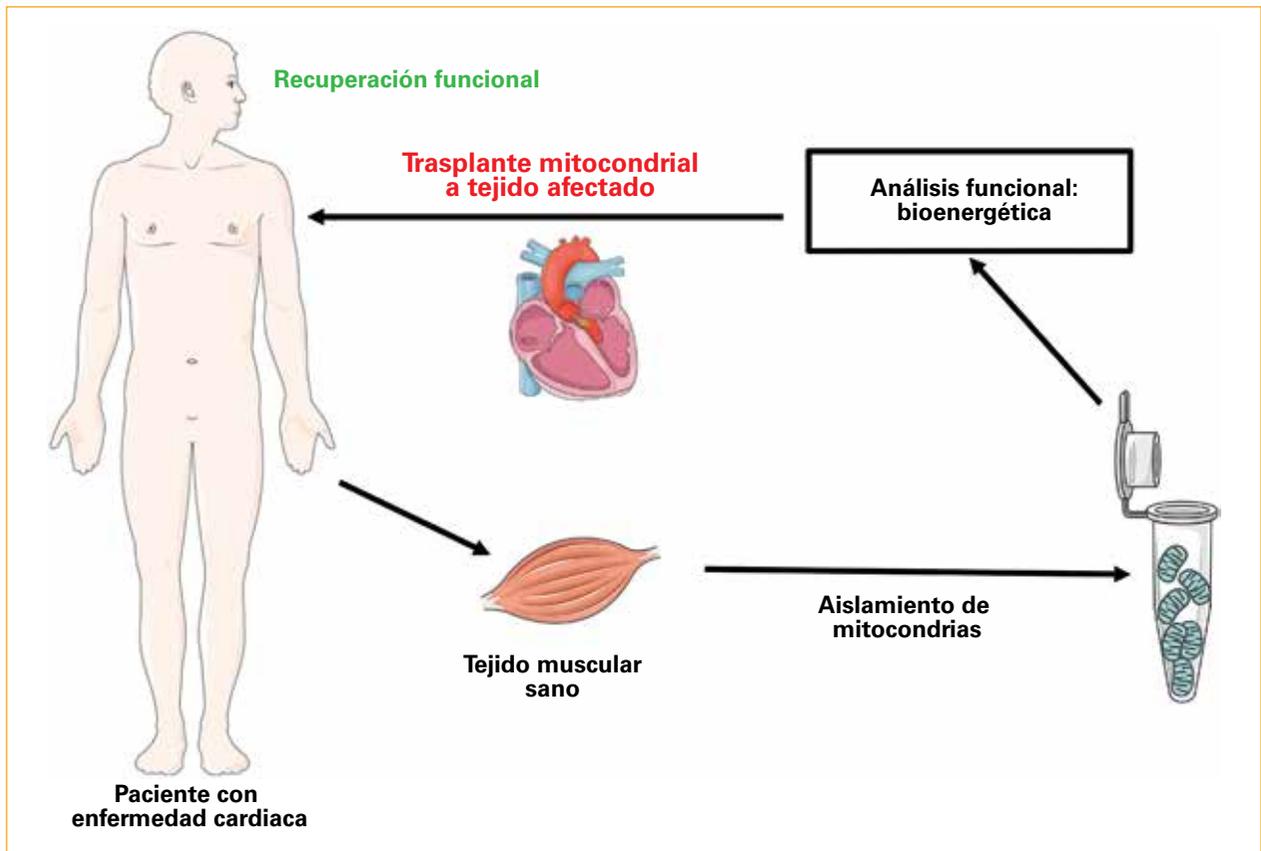


Figura 2. Trasplante mitocondrial a tejido afectado.

ficiente una concentración de  $1 \times 10^7$  mitocondrias para ensayos de trasplante en el corazón.

En segundo lugar, el método de administración debe ser validado. En este sentido, se han desarrollado dos métodos principales para la administración de mitocondrias: la inyección directa al órgano dañado y la administración de manera sistémica. La inyección directa es eficiente ya que permite administrar una concentración directamente en el órgano de interés; sin embargo, en algunos casos resulta una estrategia invasiva, además de que se necesitan múltiples inyecciones para lograr una distribución amplia dentro del órgano afectado.

Por otro lado, la inyección sistémica a través de la vasculatura o de manera intranasal permite la distribución global de las mitocondrias administradas, lo que puede facilitar la entrega de mitocondrias a órganos de difícil acceso, como el cerebro, aunque su desventaja es que se pierde selectividad en cuanto al órgano objetivo. Por último, un factor importan-

te que debe considerarse es la respuesta inmune que pudiera desencadenarse. A este respecto, los resultados de varios estudios experimentales indican que las mitocondrias aisladas de tejido muscular no activan la respuesta inmune cuando son trasplantadas.

Las primeras observaciones de los beneficios del trasplante mitocondrial se realizaron en modelos animales, donde los trasplantes de mitocondrias en cuadros de enfermedades del corazón en cerdos y conejos produjeron una mejora de la función cardíaca, utilizando tanto la administración directa como la sistémica. Debido a que el trasplante mitocondrial ha mostrado resultados benéficos en modelos animales, se han realizado algunos estudios preliminares en humanos (véase la Figura 2). La primera aplicación clínica del trasplante mitocondrial se realizó en pacientes pediátricos con lesión cardíaca posnatal severa, a los que se les trasplantaron **mitocondrias autólogas** del músculo. En estos pacientes se produjo una mejora significativa que permitió que se les reti-

**Mitocondrias autólogas**  
Mitocondrias extraídas de las células de un paciente y trasplantadas en el mismo individuo para reparar tejidos dañados, minimizando el rechazo inmunológico.

rara el soporte de oxigenación en el segundo día del trasplante. De manera más reciente, el trasplante de mitocondrias también se ha probado en niños que padecen enfermedades genéticas mitocondriales, con resultados prometedores, mejorando la producción de ATP, así como la fuerza y la resistencia muscular de los pacientes.

A partir de estas observaciones, se han desarrollado diversas estrategias de aislamiento y suministro de mitocondrias para el sistema nervioso, en los que destacan la administración de mitocondrias obtenidas de células en cultivo y administradas directa o sistémicamente en modelos de daño de la médula espinal, envejecimiento y la enfermedad de Parkinson, en donde las mitocondrias trasplantadas fueron capaces de incorporarse al tejido, restaurar las habilidades motoras y cognitivas de los animales, así como recuperar la función mitocondrial y proporcionar neuroprotección.

### Comentarios finales

Durante años se ha documentado la importancia que tienen las mitocondrias como centrales energéticas de las células eucariotas. Ahora existe gran evidencia del papel que cumplen las mitocondrias más allá de la generación de la energía celular y es claro el dinamismo y la importancia que presentan estos organelos cuya disfunción se asocia a diversas patologías. El estudio de los procesos que subyacen a la restauración de la bioenergética celular a través de la transferencia mitocondrial, y de manera terapéutica al trasplante de mitocondrias, está encaminado a la restauración funcional de células y órganos para el tratamiento de enfermedades. Aunque estos estudios están iniciando desde un punto de vista

experimental, la evidencia apunta a que en un futuro el enfoque de recuperar la función mitocondrial será útil en el combate y la prevención de diferentes enfermedades.

#### César Espino de la Fuente-Muñoz

Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental,  
Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional  
Autónoma de México.  
cesarespinofm@hotmail.com

#### Clorinda Arias

Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental,  
Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional  
Autónoma de México.  
carias@unam.mx

#### Lecturas recomendadas

- Brestoff, J. R., K. K. Singh, K. Aquilano *et al.* (2025), "Recommendations for mitochondria transfer and transplantation nomenclature and characterization", *Nature Metabolism*, 7(1):53-67.
- Espino de la Fuente-Muñoz, C. y C. Arias (2021), "The therapeutic potential of mitochondrial transplantation for the treatment of neurodegenerative disorders", *Reviews in the Neurosciences*, 32(2):203-217.
- Espino de la Fuente-Muñoz, C., y C. Arias Álvarez (2022), "Mitocondrias en el cerebro y sus alteraciones en la enfermedad de Alzheimer", *Educación Química*, 33(2):18-36.
- Giacomello, M., A. Pyakurel, C. Glytsou y L. Scorrano (2020), "The cell biology of mitochondrial membrane dynamics", *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 21(4):204-224.
- McCully, J. D., P. J. del Nido y S. M. Emani (2022), "Therapeutic Mitochondrial Transplantation", *Current Opinion in Physiology*, 27:100558.