

BIOLOGIA CELULAR DE LAS MITOCONDRIAS.

Autores:

Bottegal, Maximiliano¹ ; García, Rodrigo¹ ; León, Adam¹ ; Mendoza, Magin¹ ; Quiroz, Carlos¹ ; Rivera, Juan¹

1 estudiantes de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

max330_max@hotmail.com

RESUMEN

Nuestro objetivo es conocer procesos que involucran la dinámica y el desarrollo mitocondrial, elaborando un review de actualizaciones y descubrimientos en el tema. Se utilizaron buscadores científicos incluyendo libros sobre el tema y se realizaron contactos con autores. Las mitocondrias son orgánulos **presentes** en las células eucariotas. **Acerca** de su origen actualmente la teoría más aceptada es la "endosimbiótica". La mitocondria posee dos membranas limitando dos espacios, el intermembranario y la matriz mitocondrial, donde se localizan complejos encargados del metabolismo. La membrana interna presenta componentes como la cadena respiratoria. Su origen es materno, presenta un ADN circular similar a las bacterias que carece de membrana nuclear, su ADN presenta 27 genes para la síntesis de factores mitocondriales. Su función es generar energía manteniendo la actividad celular mediante respiración aeróbica. Los nutrientes escindidos en el citoplasma celular por diversas reacciones, ingresan el ciclo de Krebs. Otra de las funciones son: Apoptosis, remoción de calcio y producción de calor. Las enfermedades mitocondriales son un factor de estudio de gran incidencia por su importancia funcional en el organismo. Tienen a menudo causas genéticas o están determinadas por mutaciones en el ADN que afectan su funcionamiento. Concluimos que la mitocondria es **esencial**, puede mutar su ADN debido a su cercanía al ROS afectando su producción ya que no tiene medio de **auto reparación**, en la actualidad se han estudiado estas enfermedades causadas por mutaciones. Investigaciones futuras podrían seguir este curso, y verificar si estas mutaciones buscan una evolución con respecto a otros mamíferos.

PALABRAS CLAVE: : división mitocondrial, enfermedades mitocondriales, biogénesis de mitocondrias, síntesis de mitocondrias.

INTRODUCCIÓN

Hace aprox. 2.000 millones de años la vida la componían multitud de bacterias diferentes, adaptadas a los diferentes medios. Las mismas debían poseer una alta capacidad de adaptación al cambiante e inestable ambiente de la Tierra en aquella época. La teoría de biosíntesis más aceptada actualmente es la formulada por Lynn Margulis en 1967, establece una relación simbiótica que favoreció el ingreso de la bacteria ,que con el paso del tiempo se convirtió en la actual mitocondria. El ADN mitocondrial sólo es transmitido por parte femenina, ya que el espermatozoide al ingresar al óvulo sus mitocondrias se desprenden junto con el flagelo, fusionándose su núcleo con el núcleo del óvulo.

Este ADN se fue transmitiendo de generación en generación partiendo desde África (Cuando los científicos buscan el posible origen del hombre (Homo sapiens) todo apunta a que este origen debió ser en el continente Africano, especialmente en la

región que ocupa Kenia, Tanzania, Somalia y Etiopía). Durante la evolución humana existió una Eva Mitocondrial que vivió hace 150.000 o 170.000 años, es la única humana de esa época cuyos descendientes siguen vivos hoy en día. Mucho más tarde, hace 60.000 o 50.000 años, los descendientes de ella abandonaron África y se extendieron por toda la tierra.

La Mitocondria es una organela funcional dentro de la célula eucariota, se volvió una parte fundamental de la célula eucariota y se convierte en la productora esencial de energía del organismo y fundamental en varios metabolismos que conllevan a esta función de producción de ATP, uno de ellos es el metabolismo de ácidos grasos por ejemplo.

Hasta hace poco, la información sobre la organización del genoma mitocondrial era escasa: secuencias completas del ADN de esta organela estaban poco disponibles, y el rango filogenético incluidos en estas ADNmts está bastante limitada, con fuerte sesgo hacia los animales, especialmente vertebrados. A partir de este conjunto de datos era muy difícil mucho sobre el genoma mitocondrial ancestral (lo que podríamos llamar genoma protomitocondrial) y para decidir que ADNmts contemporáneos se asemejan más al estado ancestral.

El ADN mitocondrial consiste en un cromosoma de 16.569 formando 27 genes, se usan para síntesis de proteínas; 22 para ARN de transferencia, 2 para ARN ribosomales y 13 para codificar ARN mensajeros.

Últimamente se han hecho varios descubrimientos de enfermedades relacionados a la mitocondrias como el de la sordera esto se da por un defecto en el ADN de las mitocondrias que producen proteínas deficientes para el desarrollo de las funciones fisiológicamente óptimas.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este proyecto se valoraron los trabajos que contienen y explican sobre los diversos factores que influyen sobre la multiplicación mitocondrial y su dinamismo.

Para esto se realizaron las búsquedas en diferentes buscadores como pubmed, scopus, revista science, revista scientific american, y materiales de la biblioteca de la UNC y de la cátedras histología, embriología y biología celular, como también de la cátedra de bioquímica y biología molecular de la Facultad de ciencias Médicas de la UNC.

Se realizaron contactos con los autores de algunos trabajos para nutrirnos de su experiencia sobre el tema y profundizar algunos conceptos.

Entre los criterios de búsqueda también valoramos los trabajos más recientes y pertinentes sobre este tema desde el 2005 hasta la actualidad.

RESULTADOS

Teoría de la evolución: La más aceptada actualmente es la endosimbiótica propuesta por Lynn Margulis en 1967. Trata de que hace 200 millones de años la célula eucariota en formación y la mitocondria diferían en que esta última era una alfa-proteobacteria y la célula eucariota era un fagosoma que por necesidades de adaptación al ambiente ya que se modificaron las condiciones de la tierra primitiva por esto se produjo una relación simbiótica en la cual la célula fagocitó la protomitocondria y la incorporó derivándole la función de producción de energía, está a cambio le otorga una protección frente a agentes externos y la variabilidad del ambiente.

La mayoría de los trabajos científicos hasta la fecha siguen aceptando esta teoría en el marco del abanico de posibilidades queremos destacar otra teoría que está en surgimiento desde el punto de vista revisionista de emergencia de evolución de la eucariota fue producto de una radiación masiva y simultánea en el árbol de las eucariotas, el cual llevo al surgimiento de la mitocondria conjuntamente con la eucariota esto confronta la teoría endosimbiótica ya que sugiere que ambas se formaron al unisón, esta teoría se fundamenta en que los genes que codifican las proteínas mitocondriales típicos por ejemplo las chaperoninas se rastrean hasta las principales células q tuvieron mitocondrias pero nuevos hallazgos encontraron estas proteínas mitocondriales en un organelo llamado hidrogenosoma que producía ATP anaeróbicamente produciendo hidrógeno como producto final del metabolismo final y que tienen un origen común entre la mitocondria y el hidrogenosoma.

Desempeño de la mitocondria: Estas funciones ya han sido demostradas y corroboradas con numerosas investigaciones lo único que se sigue estudiando es la actuación detalladamente de todos sus mecanismos

Apoptosis:

las mitocondrias se relaciona con la apoptosis por medio de un factor proapoptotico el cual se encuentra en el espacio intramembranoso de la mitocondria, dicho factor resulto ser el citocromo C cuya secuencia ha sido conservada con pocas modificaciones a lo largo de la evolución, el cual se libera al citoplasma cuando la membrana externa de la mitocondria se permeabiliza a través de los agentes oxidantes producidos por la propia célula, normalmente el citocromo C desactiva los radicales libres tomando los electrones libres de estos para la producción de agua en la etapa final de la cadena respiratoria.

Cuando existe una sobreproducción de radicales libres el citocromo C se desprende de la membrana interna de la membrana mitocondrial y utiliza la peroxidasa para descomponer el H₂O₂, este es otro producto de la descontrolada actividad celular. Si este mecanismo es sobrepasado la célula tiende a auto eliminarse por activación de un proceso APOPTOTICO.

El citocromo C en el citosol activa una forma sucesiva diversas caspasas y producen finalmente la desnaturalización del inhibidor de una ADNasa, la cual luego es liberada de su inhibidor y penetra al núcleo, donde degrada el ADN y provoca la muerte celular.

Formación del ATP:

La teoría más aceptada hasta la actualidad sobre la síntesis de ATP es la QUIMIO-OSMOTICA , enunciada por MITCHELL en 1961, se obtiene un transporte electrónico en la cadena respiratoria que produce transferencia de protones desde la matriz mitocondrial hacia el espacio exterior de la membrana interna, el transporte de electrones se acopla con el bombeo unidireccional de protones y acumula hidrogeniones en el lado externo de la membrana y crea un gradiente electroquímico el resultado sería la creación de un potencial protón-motriz que tiende a hacer regresar los protones hacia la matriz. Como la membrana interna es impermeable a los protones, estos solo pueden volver solo a través del canal de la pieza F₀-F₁ de la ATPsintasa, la corriente de regreso provee la energía que permite generar ATP a partir de ADP y fosfato.

Metabolismo:

Las mitocondrias son las únicas que poseen las enzimas responsables para la

formación de energía (adenina trifosfato) en células eucariotas, mediante el ciclo de ácidos tricarboxílicos. Este ciclo se caracteriza por ser una vía metabólica común en el cual pueden entrar, hidratos de carbono; ácidos grasos; aminoácidos; y todos los elementos capaces de generar intermediarios los cuales son aptos para ingresar a dicho ciclo, y poder metabolizarse; y en ella se produce la primera y tercera fase del metabolismo del hemo.

Localización:

Según la localización la mitocondria en la célula es más funcional mientras más este cerca de núcleo mientras más lejos tiene menos actividad creemos que por el trayecto que hacen los arn del núcleo hacia la mitocondria para sintetizar las sustancias necesarias para estas

Según los tejidos se encuentran más mitocondrias en los tejidos que más energía requieren como son los músculos esqueléticos o la cola del espermatozoide o en hepatocitos y menos en los q no requieren como los tejidos óseos.

Autofagia de Retículo Endoplasmico:

Se ha revelado como algo fundamental de la célula que la regula un conjunto bien ordenado, por lo que la célula por los errores deben ser eliminados, en una mitocondria un error daña mucho la célula y la contamina, si la autofagia falla a la célula le va peor.

Una célula que mucho falla se autofagosita evitando cáncer y crecimiento normal, ha sido demostrado en neuronas ya que consume más los recursos.

Cuando no ay energía fagocita sus propias organelas para producir organelas en principal la mitocondrias.

Producción de energía calórica:

En la membrana interna de mitocondria la proteína transportadora de H Termogenina permite el regreso de los hidrógenos a la matriz sin que se forme ATP produciendo calor, en consecuencia la energía protomotriz, al reaccionar los H con los electrones y el O en la formación de H₂O, se disipa como calor. Encontrándose en esta función fundamentalmente en grasa la grasa parda rica en mitocondrias.

Remoción de calcio del citosol:

Cuando hay exceso de calcio en célula se pone en marcha una Ca-ATPasa en la membrana interna que bombea Ca del citosol a la matriz mitocondrial reduciendo su concentración.

Morfología:

Las mitocondrias son generalmente cilíndricas miden 3 μm de largo y 0,5 μm y su cantidad varía según el requerimiento energético de los tejidos, suele desplazarse en citoplasma a zonas que necesitan más energía gracias a microtúbulos y proteínas asociadas a excepción de musculo y espermatozoide donde su ubicación es fija.

Posee 2 membranas una interna otra externa que delimitan el espacio intermembranario y la matriz mitocondrial.

La membrana externa es permeable a solutos favorecido por las porinas, proteínas

transmembranas, que regulan la entrada de moléculas hasta 5 kDa. Y encima internas pueden modificar el sustrato para que ingrese a la matriz.

El espacio intermembranoso su contenido de soluto es similar a la del citosol

Membrana interna se invagina o pliegan generando crestas que aumentan la superficie membranosa donde se localizan los complejos respiratorios. Esta membrana es asimétrica y posee: cardiolipina, proteínas transportadoras, cadena respiratoria (moléculas involucradas) y ATPsintasa

Matriz posee: complejo enzimático pirúvico deshidrogenasa, enzima de ciclo de Krebs, oxígeno, ADP, fosfato, las coenzima A, enzima que escinden ácidos grasos, gránulos compuestos probablemente en Ca, ADN circulares, 13 ADNm sintetizado por ADNmt, 2 tipos de ARNr que forman ribosomas, 22 ARNt.

GENETICA

LA REPLICACION ES UNIDIRECCIONAL Y ASIMETRICA

El modelo dice q se replican 2 hebras de forma continua desde los orígenes OL y OH donde comienza a replicarse la hebra H ahí mismo actúa un ARN cebador transcribiendo un fragmento a la hélice L.

Este proceso comienza por acción de la ARN polimerasa (activada por los factores recientemente descubiertos TFMB1 y 2) luego de que el factor mtTFA desenrolle el ADN. Allí la topoisomerasa I actúa relajando la estructura de este y la helicasa mt actúa rompiendo enlaces, mientras el factor mtSSB mantiene activos los factores replicadores y acelera su acción.

"La transición de RNA a DNA tiene lugar en el origen de replicación de la hebra H (OH) donde el cebador precursor se escinde por una endonucleasa procesadora del RNA mitocondrial (RNase MRP). La elongación de la hebra naciente de DNA se lleva a cabo por la DNA polimerasa gamma (DNAPol gamma - POLG) que consta de dos subunidades, una catalítica con actividades de polimerización 5'-3', y otra subunidad accesoria pequeña (b), que se une al DNA de doble hebra, incrementando la afinidad de la enzima por el DNA." (Julio Montoya. Rev. Real Academia de Ciencias. Zaragoza. 60: 7-28, (2005). Biogenesis y Patología Mitocondrial)

Esto se da en la hebra H y termina luego de 700 nucleótidos después de la secuencia TAS. La replicación provoca una estructura llamada D-loop que es cuando la hebra H neoformada se desplaza dos tercios con respecto a la parental y se une el tercio restante complementariamente con la hélice H parental sirviendo así de molde para la elongación de la hélice L gracias a la ADN primasa q coloca el cebador y la ARN polimerasa y extiende la hebra hasta que al final la topoisomerasa II hace que el ADN tome su estructura y se vuelva funcional.

Este modelo es idéntico al modelo de replicación del ADN nuclear en lo que difiere es en la estructura basal del ADNmt que es circular y en que este carece de fragmentos de Okasaki a diferencia del ADN nuclear, además se ha descubierto un nuevo modelo donde la replicación es simétrica y bidireccional aunque no se ha podido detallar el funcionamiento todavía.

TRANSCRIPCION:

El modelo tRNAs inicia el proceso por 2 promotores en la hélice H y uno en la L "que formarán a tres moléculas policistrónicas largas, luego se procesan por cortes

endonucleolíticos precisos delante y detrás de los tRNAs (actúan como señales de reconocimiento), adquiriendo la configuración en hoja de trébol en las cadenas nacientes de RNA, dan lugar a los rRNAs, tRNAs y mRNAs maduros. La cadena ligera se transcribe mediante una única unidad de transcripción que empieza en el lugar de iniciación L, cerca del extremo 5' del RNA 7S (poli(A)-RNA 18), dando lugar a 8 tRNAs y al único mRNA (ND6) codificado en esa cadena."

"La cadena pesada se transcribe mediante dos unidades de transcripción solapadas en la región de los rRNAs (19). La primera, que se transcribe muy frecuentemente, comienza en el lugar de iniciación H1, situado por delante del gen tRNAPhe, termina en el extremo 3' del gen para el rRNA 16S y es responsable de la síntesis de los rRNAs 12S y 16S, del tRNAPhe y del tRNAVal. Un factor de terminación (mTERF) actúa uniéndose en el gen del tARN ALeu en una secuencia inmediatamente posterior al gen del rRNA 16S (22-25). El segundo proceso de transcripción, mucho menos frecuente que el anterior, comienza en el punto de iniciación H2, cerca del extremo 5' del gen rRNA 12S, se extiende más allá del extremo 3' del gen rRNA 16S y produce un RNA policistronico que corresponde a casi la totalidad de la cadena pesada." (Julio Montoya. Rev. Real Academia de Ciencias. Zaragoza. 60: 7-28, (2005). Biogenesis y Patología Mitocondrial)

factores implicados la polimerasa h-mtRPOL sintetizada en ADN nuclear, los factores mtTFA y mtTFB y los factores de terminación mTERF, aquí se verifica la rigurosa regulación génica que está dada no solo por la síntesis de los factores en el ADN nuclear sino también por el factor de terminación mtTERF.

Productos: 2 ARNr, ARNt, 18 ARN donde la mayoría son ARNm maduros y 8 ARNt de la cadena ligera, el resto son de la cadena pesada.

Los ARN se caracterizan por su metilación, los ARNt citoplasmáticos y mitocondriales son homólogos y carecen de nucleótidos constantes variando los tamaños de los bucles, "el CCA del extremo 3', no codificado en el DNA, es la única región que ha conservado las características generales de los tRNAs es la región del anticodón" (Julio Montoya. Rev. Real Academia de Ciencias. Zaragoza. 60: 7-28, (2005). Biogenesis y Patología Mitocondrial)

Estos comienzan por el codón de iniciación ,carecen de extremo no codificante en el extremo 5' y no contienen capucha y en el extremo 3' sucede lo mismo que finalizan por una poliadenilacion para completar el codón de terminación.

TRASDUCCION:

Se da en mitocondrias por ribosomas internos especializados sintetizados por ADNn y ARNmt, ricos en proteínas que además cambian el significado de los codones.

Una vez elaborado el péptido se relaciona con el sistema OXPHOS dependiendo de la agudeza de la coordinación de la síntesis y eficacia del ADNn y ADNmt, las proteínas son marcadas para dirigir su destino, si son marcadas con la terminación 3'-UTR se dirigen a la mitocondria

Los polisomas son de origen o ascendencia procariota los ribosomas libres en cambio son eucariotas. En este simple sistema de síntesis de proteínas y de replicación se ve cierta similitud entre el sistema nuclear, pero la diferencia radica básicamente en que los factores mitocondriales necesarios son sintetizados por el ADN nuclear por lo que este sistema de replicación se ve controlado por la regulación del sistema nuclear en cuanto a la síntesis de estos factores, y otra gran diferencia radica en que hay elementos en el proceso mitocondrial que son sintetizados por el ADNmt y regulados

por esta lo que le da cierta independencia del núcleo y sus funciones tan esenciales y primordiales ya que la mayor parte de ese ADNmt es para la producción de compuestos para los sistemas OX.

El sistema genético de la mitocondria es bastante similar al del material genético nuclear utilizan los mismo mecanismos para sintetizar sus productos lo que varía es en que los factores de la mitocondrias son sintetizadas en núcleo y mitocondria y además en mitocondrias es polisincrónicas en cambio la transcripción del núcleo es solo del gen.

PATOLOGIAS

Se ha descubierto que la herencia mitocondrial no es mendeliana ya que se heredan de la madre y por la heteroplasmia mitocondrial, que es el hecho de que cada una tiene moléculas independientes de adn mitocondrial. Es muy posible que las mutaciones mitocondriales adquiridas con la edad sea uno de los factores que contribuyen el proceso de envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas.

Gran parte del daño de las adn mitocondrial se debe a los ROS (a las especies reactivas de oxígeno)

La Epilepsia miocronica asociada con fibras rojas rasgadas (MERF) enfermedad hereditaria por mutación de ARNt mitocondrial, caracterizada por disminución de síntesis de proteínas que se requiere para transporte de electrones y producción de ATP.

Síntomas: debilidad muscular, trastornos cardiacos y epilepsia, siendo los más afectados tejidos muscular y neuronales que utilizan más energía.

Lesión mitocondrial: ocurre cuando se daña la membrana mitocondrial y esto libera agentes degradantes hacia el interior de la célula. Uno de los mecanismos es la apertura de un poro llamado poro de transición de la permeabilidad mitocondrial que produce fracaso en la fosforilacion oxidativa y perdida del potencial de la membrana mitocondrial que lleva a la necrosis celular. Otro mecanismo es la falla en la retención de proteínas que desencadenan la acción de las caspasas que desencadenan la apoptosis.

Homeostasis de calcio: el calcio es un importante factor de lesión celular ya que su aumento en el citosol indica ruptura de membrana celular y ocasiona cierto defecto por ejemplo condiciona la apertura del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial ,además su aumento puede activar lipasas, proteasas , endonucleasas y ATP asas que degradan las células y pueden inducir apoptosis

Una relación entre los ros y la vida útil de la mitocondrias, quizás pueda aceptar proceso de división en base a Trabajos de revisión que encontramos en estos patrones.

Tabla I: Problemas Asociados a las Citopatías Mitocondriales

SISTEMA ÓRGANOS	PROBLEMAS POSIBLES
Cerebro	Retraso en el desarrollo, retardo mental, demencia, convulsiones, desórdenes neuro-psiquiátricos, parálisis cerebral atípica, migrañas, infartos
Nervios	Debilidad (que puede ser intermitente), dolor neuropático, ausencia de reflejos, problemas gastrointestinales (reflujo gastroesofágico, vaciedad gástrica retrasada, constipación, pseudo obstrucción), desmayos, ausencia de sudor, exceso de sudor relacionados con problemas de regulación de la temperatura
Músculos	Debilidad, hipotonía, calambres, dolor muscular
Riñones	Desgaste proximal renal tubular que provoca pérdida de proteínas, magnesio, fósforo, calcio y otros electrolitos
Corazón	Defectos en los conductos cardiacos (bloqueos del corazón), cardiomiopatía
Hígado	Hipoglicemia (niveles de azúcar bajos en la sangre), falla del hígado
Ojos	Pérdida de visión y ceguera
Oídos	Pérdida auditiva y sordera
Páncreas	Diabetes y falla pancreática exocrina (incapacidad para generar enzimas digestivas)
Sistémico	Incapacidad para subir de peso, corta estatura, fatiga, problemas respiratorios incluyendo sofocamientos intermitentes

DISCUSIÓN

El presente trabajo permitió llegar a la conclusión de la gran importancia que tiene conocer los procesos llevados a cabo por las mitocondrias, ya que esto lleva a un gran avance en cuanto a la resolución de patologías relacionadas, suponiendo un tratamiento más acertado.

hemos visto aquí todo el dinamismo mitocondrial, lo cual permite plantear (nos permite a nosotros plantearnos) varias interrogantes, como por ejemplo: cuales son los factores ambientales y de calidad de vida que influyen en el daño mitocondrial a distintos niveles, ya que es la organela productora de energía por excelencia, y también más vulnerable a mutaciones debido a su cercanía con las ROS, por lo cual es de suponer que cualquier noxa que agreda al ADN nuclear o que aumente la producción de ROS tendrá como efecto una degeneración más rápida de la mitocondria, y una mayor probabilidad de enfermedades relacionadas. También es interesante (desde nuestro punto de vista) el hecho de que el ADNmt no se organiza en forma de cromosoma en comparación con el nuclear, (se cree que esto le puede dar una ventaja evolutiva al no producirse aberraciones cromosómicas y así obtiene menos probabilidad de generarse una mutación más dañina a la vez de que resulta más fácil de autorepararse.

En la actualidad los estudios están dirigidos no hacia la evolución o la investigación de

las funciones de las mitocondria sino al defecto que pueden llegar a generar en el organismo ya sea como patologías o deficiencias subclínicas que desarrolle un individuo.

Al hacer este trabajo verificamos que las próximas vías de incursión puede darse hacia el área poco explorada de la teoría del hidrogeno y comprensión de los mecanismo para aplicarlos en la resolución de enfermedades de cara a la aplicación de la nanotecnología en la medicina, también verificar si las mutaciones no son procesos evolutivos que se estén dando en las organelas en comparación con otras especies mamíferas. Además encontramos un gran progreso en las recientes investigaciones de las enfermedades mitocondriales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mirta A. Valencia, R. Olga Calderon. Evolución de las fuentes de energía y su transformación. En: Einard, Valentich, Rovasio. Histología y Embriología del ser humano bases celulares y moleculares. 4ª Edición.
2. Antonio Blanco. Oxidaciones biológicas Bioenergética. En: Antonio Blanco, Gustavo Blanco. Química Biológica. 9ª Edición. Buenos Aires. El Ateneo. 2011. pag 165-188.
3. Antonio Blanco. Apoptosis. En: Antonio Blanco, Gustavo Blanco. Química Biológica. 9ª Edición. Buenos Aires. El Ateneo. 2011. pag 699-702.
4. Robbins y Cotran. Kumar. Abbas. FASTER. Austo. capitulo 1. En: Robbins y Cotran. Kumar. Abbas. FASTER. Austo. Patología estructural y funcional. 8ª Edición. Barcelona. Ed Elsevier saunders 2010.
5. Carlos Saavedra, MSc. Y Ximena Diaz, Ntr. "Bioquímica aplicada a los mecanismos de adaptación al ejercicio físico", Laboratorio De metabolismo energético. 2005.
6. El equipo de Jodi Nunnari, "Hallazgo inesperado sobre cómo se dividen las mitocondrias"[solociencia]. Universidad de California en Davis. <http://www.solociencia.com/biologia/11102103.htm>
7. Twig G, et al. (2008) Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy, EMBO J 27:433-446.
8. Laskowski, Wolfgang; Pholit, Wolfgang. Biofisica. Ediciones Omega S.A. Casanova, 220. Barcelona. 1976
9. Frenzel M, Rommelspacher H, Sugawa MD, Dencher NA (2010) Ageing alters the supramolecular architecture of OxPhos complexes in rat brain cortex. Exp Gerontol 45:563-572
10. Prieto-Martín, A, Montoya, J, Martínez-Azorín, F: 2001 "A study on the human mitochondrial RNA polymerase activity points to existence of a transcription factor B-like protein". Febs Lett 503, 51-55.
11. Magnetic nanoparticles supported ionic liquids for lipase immobilization: Enzyme activity in catalyzing esterification, Yangyang Jiang, Chen Guoh, Hansong Xia, Iram Mahmood, Chunzhao Liu, Huizhou Liu. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic 58 (2009) 103-110
12. Nozaki H., H. Takano, O. Misumi, K. Terasawa, M. Matuzaki, Maruyama S., et al. (2007) Los primeros 100% secuencias completas del genoma de eucariotas a partir de la alga roja *Cyanidioschyzon merolae* 10D. BMC Biol.. 5 ,28.

13. Clay Montier LL, Deng JJ, Bai Y (2009) Number matters: Control of mammalian mitochondrial DNA copy number. *J Genet Genomics* 36:125–131.
14. Axel Kowalda, Tom B. L. Kirkwoodb. Evolution of the mitochondrial fusion–fission cycle and its role in aging. *Pnas*. 2011.108: 10237-10242
15. José A. Enríquez, Patricio Fernández-Silva, Nuria Garrido-Pérez, Manuel J. López-Pérez, Acisclo Pérez-Martos, Julio Montoya. Direct Regulation of Mitochondrial RNA Synthesis by Thyroid Hormone
Mol. Cell. Biol. 1999. 19.1 657-670
- 16 Nishida, K., Takahara, M., Miyagishima, S., Kuroiwa, H., Matsuzaki, M. and Kuroiwa, T. (2003) Dynamic recruitment of Dynamin for final mitochondrial severance in a red alga. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 2146–2151
- 17 Montoya, Julio. *Rev. Real Academia de Ciencias. Zaragoza.* 60: 7–28, (2005). *Biogenesis y Patología Mitocondrial*