

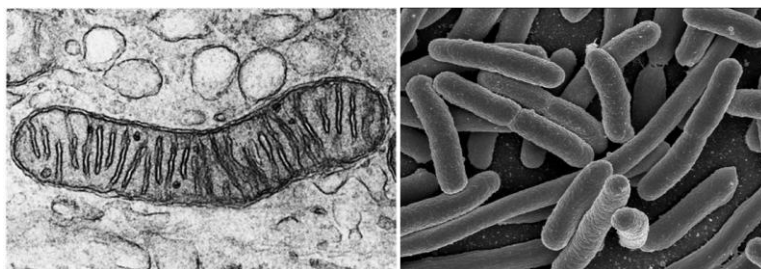
Indagant en l'origen dels mitocondris

Alejandro Martorell Riera

Actualment hi ha pocs grups d'investigació que es dediquin a l'estudi de l'origen dels mitocondris. Totes les aportacions que es donen a la teoria endosimbiòtica o la teoria que apunta que els mitocondris provenen d'una especialització del reticle endoplasmàtic, provenen del treball elaborat per tal de comprendre diferents aspectes d'aquests orgànuls. Aquests poden ser l'estudi de nous fàrmacs contra el càncer, la recerca de teràpies alternatives contra malalties neurodegeneratives o la simple investigació de la pròpia mitocòndria per comprendre la seva genètica i biologia molecular.

A la Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona trobem diversos grups que treballen amb els mitocondris, alguns d'ells estan dirigits per el Dr. Manuel Reina/Dr. Francesc Soriano, Dr. Eduardo Soriano i el Dr. Francesc Villarroya, entre altres.

Aquest article va dirigit a totes les persones que, amb moltes hores de dedicació i esforç invertit, van aportant, a poc a poc, els seus granets de sorra que ajuden a que la comunitat científica es dibuixi un llenç sobre l'origen evolutiu dels mitocondris.



Comparació entre la forma d'una mitocondri (esquerra) amb els bacteris (dreta)

Què són els mitocondris ?

Si tanquem els ulls i pensem en les mitocòndries , inevitablement tendirem a imaginar una estructura en forma de mongeta amb cert aspecte bacterià , concretament semblant a un bacil. Aquesta imatge no s'allunya gens de la realitat ja que és exactament com les veiem al microscopi. De fet , l'origen de la paraula mitocondri prové de l'alemany '*Fadenkörper*' (cossos de fils) i del grec '*mitos*' (fils) i '*chondrion*' (grans petits), sent aquest últim el que va arrelar en la comunitat científica. Concretament va ser encunyat en 1898 pel microbiòleg Carl Benda, referint-se al aspecte que presentaven les mitocòndries observades durant l'espermatogènesi, mecanisme encarregat de la producció d'espermatozoides .

Els mitocondris són, potser, els orgànuls més fascinants de la cèl·lula i també els que ens plantegen encara moltes preguntes per resoldre. Formen una vasta xarxa intracel·lular que està en perpètua comunicació amb el nucli, el reticle endoplasmàtic, el citosquelet, els peroxisomes, entre d'altres estructures. Els mitocondris no són ens marginats, sinó que el seu

estat és contínuament avaluat i corregit quan és necessari. De fet, estan permanentment fusionant-se i fissionant-se. Aquests processos s'estan estudiant amb gran cura i reben el nom de dinàmica mitocondrial. La comprensió de la maquinària involucrada en el bon funcionament d'aquests orgànuls, ajudarà a comprendre moltes malalties afectades directament per l'estat de les mitocondries.

Història i interès mèdic

El seu aspecte no ha estat l'únic que ens ha atret sobre aquests orgànuls tan característics. Durant els últims 150 anys, la investigació de les mitocondries ha influenciat en nombroses disciplines científiques. El 1890, el patòleg i històleg alemany Richard Altmann va ser el primer a atrevir-se a descriure les mitocondries com '*elementary organism*' que vivien dins de les cèl·lules i eren responsables de certes funcions vitals. L'estudi d'aquests orgànuls va ser enfocat des d'una perspectiva fisiològica a través de la qual es va anar comprenent quin paper ocupaven les mitocondries en les cèl·lules eucariotes. Les primeres funcions bàsiques en descriure van ser el cicle de Krebs (ruta metabòlica que forma part de la respiració cel·lular), la fosforilació oxidativa (procés metabòlic que acaba produint ATP, la principal molècula d'intercanvi d'energia de la cèl·lula), el metabolisme de certs aminoàcids i la β -oxidació dels àcids grassos (dues vies involucrades en l'obtenció final d'ATP). Les primeres imatges sobre la seva estructura aparèixer en els anys cinquanta amb l'ús del microscopi electrònic. Aquests van ser els treballs desenvolupats pel biòleg romanès George Palade i el físic i històleg suec Fritiof Sjöstrand en què van observar diferents elements estructurals d'aquests orgànuls com la membrana externa, la membrana interna i les crestes mitocondrials (**Figura 1**). A diferència del microscopi convencional que utilitza llum per funcionar, els microscopis electrònics utilitzen electrons. El seu funcionament es basa en un canó d'electrons que expulsa electrons que són accelerats per un alt voltatge i focalitzats sobre la mostra que vols observar mitjançant lents magnètiques. Deu anys després de Palade i Sjöstrand, el 1960, es va descobrir l'ADN mitocondrial, el que va impulsar un interessant debat ja iniciat anys enrere sobre l'origen dels

mitocondris. Finalment, altres descobriments com la importació de proteïnes des del citoplasma a les mitocondries i el paper d'aquests orgànuls en el control de l'apoptosi (mort cel·lular programada), han promogut de forma considerable l'interès cap a la seva investigació.

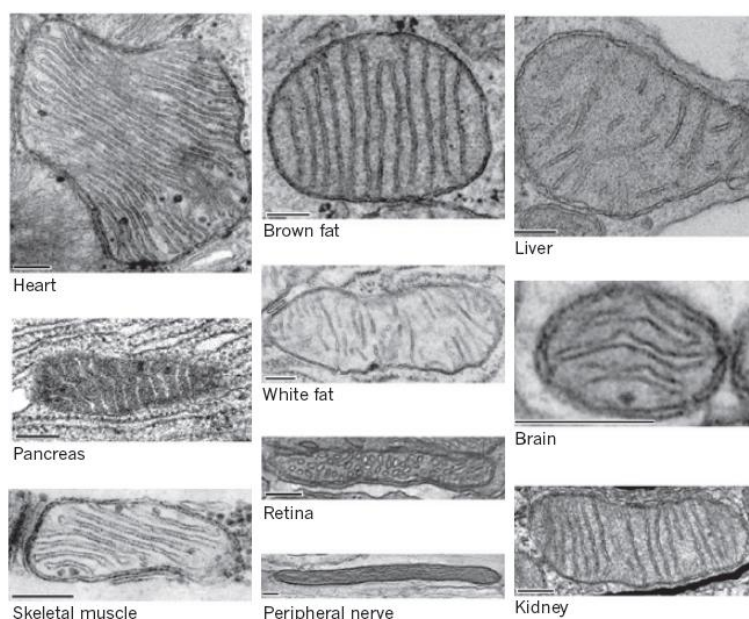


Figura 1. Heterogeneïtat mitocondrial en diferents teixits (Vafai SB, and Mootha VK, 2012).

La tècnica del *live cell imaging* és l'estudi de cèl·lules vives a temps real. És a dir, s'utilitza un cert tipus de microscopi que van equipats amb un incubador que manté la temperatura a 37° C i a un 5% de CO₂, les condicions idíl·liques per a la majoria de tipus cel·lulars. Mentre mantens el cultiu viu, pots estudiar diferents aspectes com el comportament de les mitocondries sota l'efecte d'un cert component. Els avenços en aquesta tècnica han ajudat a comprendre que els mitocondris són orgànuls complexos que s'organitzen formant xarxes interconnectades entre elles. Formen un sistema extremadament dinàmic que s'adapta segons les necessitats cel·lulars. L'equilibri bioenergètic de la cèl·lula està estretament relacionat amb la bona disposició i regulació de la xarxa mitocondrial.

L'interès en l'estudi i la comprensió de les mitocondries des d'una perspectiva mèdica va començar el 1959 quan Rolf Luft, un endocrinòleg suec, va descriure el cas d'una dona jove amb un metabolisme accelerat, que es caracteritza per sudoració profusa i pèrdua de pes al costat de un alt consum de calories. Les proves van demostrar un desacoblament dels mitocondris en el pacient. Actualment es coneixen més de 150 síndromes genètiques diferents relacionats amb les mitocondries. En els últims anys s'ha relacionat la mala regulació de la dinàmica mitocondrial amb múltiples patologies d'índole molt diversa com malalties neurodegeneratives cròniques (Alzheimer, Parkinson, Huntington i ELA) i agudes (ictus, atacs epilèptics i traumatismes cranials), trastorns multifactorials comuns (diabetis), càncer, sida, etc.

Teoria endosimbiòtica

Vestigis d'una Terra ancestral

Remuntem-nos al passat. Ens trobem en una Terra "semblant" a l'actual, amb tres parts d'aigua i una de massa terrestre formada per grans masses continentals. Fa més de 1000 milions d'anys el nostre planeta era testimoni del canvi atmosfèric esdevingut per la massiva acumulació d'oxigen.

A mesura que l'oxigen atmosfèric augmentava, van aparèixer bacteris no fotosintètics que respiraven i que depenien completament de l'oxigen per al seu metabolisme. Aquests bacteris aeròbics de vida lliure, que tenien mecanismes respiratoris semblants a les mitocondries, varen establir associacions amb organismes anaeròbics més grans. Aquestes associacions primer van ser casuals, després es van tornar més estables i, finalment, permanents. Aquesta permanència va ser deguda a l'èxit que es va establir entre ambdós organismes. De tal manera que, en l'actualitat, una cèl·lula eucariota, passant pels llevats i les nostres pròpies cèl·lules, no podrien viure sense aquests orgànuls i, de forma inversa, els mitocondris no serien capaços de sobreviure sense l'aixopluc d'un hoste.

Principis d'evolució

El treball de síntesi de Darwin ens va demostrar que l'evolució de la vida a la terra està governada per causes que són comprensibles per a la ment humana. Gràcies a ell ara sabem que tota aquesta diversitat no va aparèixer de cop i que no és deguda simplement a l'atzar, sinó que és principalment el resultat d'un procés gradual d'adaptació dels éssers vius a la diversitat de mitjans que es troben a la natura.

Jean-Baptiste-Pierre-Antoine de Monet, Cavaller de Lamarck o popularment conegut com Lamarck (1744 - 1829) va ser el primer evolucionista recordat com a tal. Sempre se li presenta i recorda com el científic equivocat i com el dolent de la pel·lícula. Per l'altre costat apareix Charles Robert Darwin (1809 - 1882), l'heroi. Segons Lamarck, hi ha una tendència innata en tots els organismes per fer-los més complexos. Una tendència regida per les condicions locals de l'ambient que indueixen canvis o adaptacions. En la seva obra *Filosofia zoològica* exposa que quan l'ambient canvia, aquest produeix canvis coordinats en els animals, que es tradueixen en alteracions de la seva 'activitat, esforç i costums'. De forma resumida es coneix com la teoria de l'herència dels caràcters adquirits. Darwin, basant-se en la hipòtesi del uniformitarisme de James Hutton (1726 - 1797) va arribar a la conclusió que les variacions dins de cada espècie eren més que petits ajustaments adaptatius a les condicions locals. D'aquí va sostroure els principis de descendència i modificació amb els que va defensar que les espècies actuals eren les descendents de les fòssils, les quals, al llarg del temps, s'havien modificat per adaptar-se a les condicions canviants del medi.

Sembla que el que més s'assembla a la realitat són les teories de Darwin. En certa manera tenia raó: la selecció natural és una veritat fundada en sòlids pilars d'experimentació. Per això

s'obliden les teories de Lamarck. Realment, l'obra de Darwin és un excel·lent treball de síntesi on es recullen totes les idees de l'època i es barregen amb harmonia per extreure la teoria de la qual tots hem sentit a parlar. Tot i això, cal no oblidar totes les altres personalitats (molt poques han estat citades aquí) que van aportar tot el seu saber. Una d'elles va ser Alfred Wallace (1823 - 1913) qui, encara que sembli increïble, va deduir el mecanisme de la selecció natural en 1858 i ho va comunicar a Darwin per manuscrit. Aquest es trobava per la meitat del seu ara famós llibre *Sobre l'origen de les espècies mitjançant la selecció natural* (1859); que en realitat és un resum del que pensava escriure. El curiós és que tots dos van publicar un article sobre això a la revista de la Societat Linneana aquest mateix any.

El lamarckisme, per tant, s'equipara amb l'error. Però els corrents científics han canviat. Cada vegada més s'està comprovant que la unificació de sinergies entre disciplines estan afavorint la investigació i aporten moltes més dades que abans. Un exemple d'això és l'estudi de les mitocondries i la seva increïble relació i adaptació a la cèl·lula. En defensa de tot l'anterior es vol destacar el que la biòloga Lynn Margulis al costat del seu fill Dorian Sagan reflectir en el seu llibre *Captant genomes* que ens faria de fer pensar si la pel·lícula sobre l'evolució incloïa dos protagonistes bons en comptes d'un vilà i un heroi :

"Jean-Baptiste Lamarck tenia raó: l'herència de característiques adquirides passa, però tan sols aquestes característiques que estan determinades pels genomes d'organismes adquiribles. Charles Darwin tenia també raó: les noves espècies apareixen quan els organismes novament adquirits són Integrats, deixen descendència i són perpetuats per la selecció natural. L'origen simbiogenètic de les espècies es basa fermament en el treball de tots dos, Darwin i Lamarck"

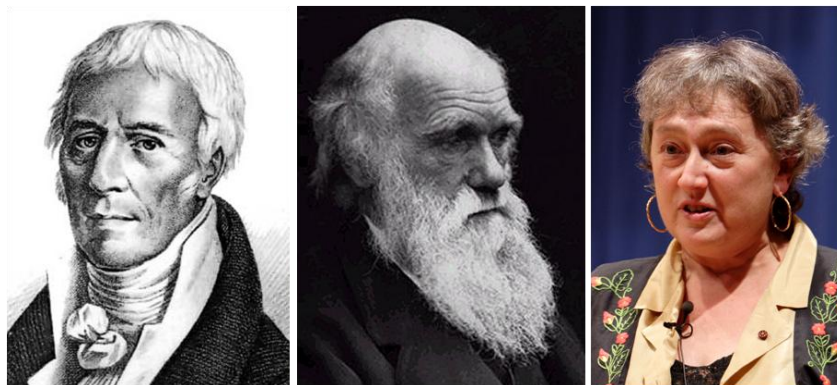


Figura 2. Lamarck, Darwin i Margulis, en aquest ordre.

Al llarg de la història sabem que l'atzar ha jugat un paper crucial en l'evolució, donant lloc a mutacions o variacions que han promogut l'adquisició de nous caràcters, tant d'índole metabòlica com adaptacional, suscitant la selecció natural.

És possible que l'aparició de les mitocondries també s'hagi regit per aquests principis. En la introducció s'ha comentat com Altmann descrivia amb les seves paraules l'origen simbiòtic de les mitocondries classificant-los com '*elementary organism*'. De fet, més endavant altres investigadors com el rus K. S. Mereskovski (1909), el francès P. Portier (1919) i l'americà I. Wallin (1927), es van arriscar a afirmar una teoria complicada en terreny pantanós. No va ser fins 80 anys després Altmann que Lynn Margulis publicqués el seu revelador article que va

impactar a tota la comunitat científica assentant, d'una vegada per totes, els principis teòrics sobre la simbiosi de les mitocondries i també els cloroplasts.

Margulis defensa l'herència dels caràcters adquirits postulada per Lamarck, però a diferència d'aquest, considera que no són trets el que s'hereten, sinó genomes o conjunts de genomes adquirits en vida pels individus a causa de la simbiogènesi. No són les mitocondries, per tant, un exemple d'evolució per caràcters adquirits? En el següent apartat es tornarà a parlar sobre aquest concepte i es destacarà el paper de la Genòmica per treure llum al possible origen dels mitocondris i la transferència d'informació al nucli.

La Genòmica en defensa de la simbiosi

Els mitocondris són uns orgànuls semi-autònoms i semblen retenir molts vestigis dels seus possibles ancestres bacterians. Milers de milions d'anys d'evolució expansiva i reductiva han ancorat les mitocondries dins de les cèl·lules eucariotes d'una forma molt eficient. Les principals similituds són les següents:

- La mida dels mitocondris mesura micròmetres (μm), 1 metre són 1 milió de micròmetres, és molt semblant al dels bacteris.
- Els mitocondris es divideixen i fusionen creant una complexa xarxa interconnectada, també com fan certs tipus de bacteris.
- A la cèl·lula hi ha uns complexos moleculars encarregats de sintetitzar proteïnes a partir de la informació genètica anomenats ribosomes. Aquests es troben per tot el citoplasma o interior de la cèl·lula i estan formats de proteïnes i ARN ribosòmic (ARNr). Quan la informació genètica abandona el nucli en forma d'ARN missatger (ARNm), aquest és captat pels ribosomes i, amb la participació de l'ARN de transferència (ARNt), se sintetitzen les proteïnes seguint un codi preestablert, el famós codi genètic. El codi va ser descrit pel bioquímic nord-americà Marshall Nirenberg al costat dels seus col·legues Har Khorana i Robert Holley. Les seves investigacions van ser compensades amb el Premi Nobel de Medicina el 1968. Ells van establir que el codi genètic representava com la informació del nostre ADN podia traduir-se a proteïnes. Com la seqüència de l'ADN es compon de quatre tipus diferents de molècules anomenades bases nitrogenades (A, T, C i G), van veure que cada grup de tres d'aquestes molècules (anomenat codó) donaven lloc a un aminoàcid, la molècula més simple que, encadenada, forma l'estructura de les proteïnes (**Figura 3**). Aquesta traducció ocorre en els ribosomes de la cèl·lula però, com s'ha comentat en la introducció, el 1960 es va descobrir que les mitocondries tenien el seu propi ADN. Les investigacions van permetre descobrir que també tenen els seus propis ribosomes que són d'una mida pràcticament igual que el dels bacteris i més petits que els del citoplasma cel·lular. A més, els ribosomes mitocondrials són sensibles als mateixos antibiòtics que s'utilitzen per inhibir els ribosomes de certs tipus de bacteris que causen malaltia .

		Segunda base				
		U	C	A	G	
P r i m e r a b a s e	U	UUU } Fen	UCU } Ser	UAU } Tir	UGU } Cis	T e r c e r a b a s e
		UUC } Fen	UCC } Ser	UAC } Tir	UGC } Cis	
		UUA } Leu	UCA } Ser	UAA } Alto	UGA } Alto	
		UUG } Leu	UCG } Ser	UAG } Alto	UGG } Trp	
C	C	CUU } Leu	CCU } Pro	CAU } His	CGU } Arg	
		CUC } Leu	CCC } Pro	CAC } His	CGC } Arg	
		CUA } Leu	CCA } Pro	CAA } Glu	CGA } Arg	
		CUG } Leu	CCG } Pro	CAG } Glu	CGG } Arg	
A	A	AUU } Ile	ACU } Tre	AAU } Asn	AGU } Ser	
		AUC } Ile	ACC } Tre	AAC } Asn	AGC } Ser	
		AUA } Met inicio	ACA } Tre	AAA } Lys	AGA } Arg	
		AUG } Met inicio	ACG } Tre	AAG } Lys	AGG } Arg	
G	G	GUU } Val	GCU } Ala	GAU } Asp	GGU } Gli	
		GUC } Val	GCC } Ala	GAC } Asp	GGC } Gli	
		GUA } Val	GCA } Ala	GAA } Glu	GGA } Gli	
		GUG } Val	GCG } Ala	GAG } Glu	GGG } Gli	

Figura 3. Representació del codi genètic. Cada tres bases es forma un codó que dóna lloc a un tipus d'aminoàcid.

- Una altra similitud a destacar és que les mitocondries, en tenir el seu propi ADN, també tenen les seves pròpies ADN polimerases, unes proteïnes que intervenen en el procés de replicació o còpia de l'ADN. Les polimerases mitocondrials, a diferència de les que es troben en el nucli de la cèl·lula, s'assemblen a un avantpassat viral.

El genoma o ADN mitocondrial (ADNmt) més petit que es coneix té una mida d'uns 6 kb, és el de les mitocondries del *Plasmodium falciparum*. Només codifica per 3 proteïnes, 2 ARNr i cap ARNt. En contrapartida, hi ha moltes espècies de plantes terrestres on l'ADNmt s'ha expandit en grandària i arriben a una mitjana de 200 kb. El ADNmt més gran que es coneix, amb una grandària superior als 11000 kb, correspon a *Silene conica*, una espècie de planta amb flors de la família de les cariofil·làcies.

En humans, l'ADNmt és d'origen matern i només codifica 13 proteïnes, 22 ARNt i els 2 ARNr requerits per a la traducció. S'ha calculat que els gens de la resta del proteoma mitocondrial, és a dir, el conjunt total de proteïnes que componen i es troben a la mitocondria (unes 1100), s'han transferit al nucli de la cèl·lula. No és, sens dubte, un exemple clar de transferència de caràcters, tal com defensava Lynn Margulis, sent aquests els gens mitocondrials passats al nucli de la cèl·lula?

El fil històric per explicar l'origen d'aquestes 1100 proteïnes és força complex. Per a això hem de centrar-nos en els múltiples treballs desenvolupats per MW Gray i els seus col·legues que queden resumits en un article de 2012. La bioinformàtica és una nova disciplina de fa pocs anys que ha promogut la sinergia o unificació de la biologia i la informàtica. S'han desenvolupat multitud de software diferent capaç de processar quantitats ingents d'informació. El primer genoma que es va seqüenciar va ser del bacteri *Haemophilus influenzae*, el causant de la meningitis, la pneumònia i altres infeccions. Seqüenciar és una tècnica que permet conèixer tot el material genètic d'un individu lletra per lletra (A, T, G i C). Des de l'any 2001 comptem amb la primera seqüència del Genoma Humà i després d'aquesta han anat venint la de moltes espècies més com fongs, plantes, bacteris i animals. A més de seqüenciar l'ADN genòmic, és a dir, el que es troba en el nucli de la cèl·lula, també es poden seqüenciar tots els tipus d'ARN. S'han creat bases de dades enormes on es pot tenir accés a tota la informació que s'ha codificat i obtingut. Arran d'això, han aparegut potents programes que permeten establir connexions entre seqüències i estudiar el grau de similitud entre elles. Per exemple, si un laboratori seqüencia l'ADN genòmic d'un bacteri recollit en una mostra

d'aigua, li interessa saber si aquesta seqüència ja s'ha obtingut amb anterioritat per altres científics o, per contra, és nova. Per a això, agafen la seva nova seqüència i gràcies a aquests programes, la comparen amb totes les bases de dades existents de seqüències d'ADN. En uns segons pot saber el resultat. El que va fer Gray i els seus companys va ser utilitzar eines bioinformàtiques per a l'alineament de les seqüències dels ARNr mitocondrials elucidant d'aquesta manera la similitud d'aquests amb el domini Bacteri, concretament s'ha apuntat a les α -Proteobacteries, i no amb el Arquea o el Eucariota.

El sistema de classificació de tots els organismes en tres dominis (Bacteri, Arquea i Eucariota), va ser establert pel microbiòleg nord-americà Carl Woese el 1977 (**Figura 4**). Per a aquesta classificació es va basar justament en les diferències trobades en la seqüència de l'ARN ribosòmic. El domini Bacteria són microorganismes unicel·lulars procariotes, els bacteris comuns. Els bacteris que pertanyen al domini Arquea se les considera un grup independent causa de la seva història evolutiva i les seves moltes diferències bioquímiques que tenen en comparació amb el domini Bacteria. Les arqueobacteris són, en general, més properes a les cèl·lules dels organismes del domini Eucariota (on som nosaltres mateixos). La principal característica de les arqueobacteris amb tots els altres organismes, és que poden sobreviure en ambients extrems d'altres o baixes temperatures, grans concentracions de sal o certs metalls, etc.

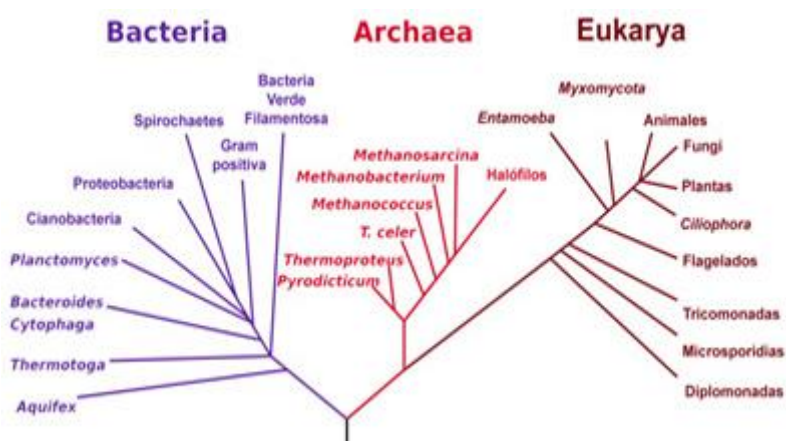


Figura 4. Arbre filogenètic de la vida on es representen els tres dominis (Bacteri, Arquea i Eucariota).

Posteriorment van ser els responsables d'assenyalar fins i tot que l'espècie bacteriana més semblant a les mitocòndries és *Rickettsia prowazekii*. Els bacteris del gènere *Rickettsia* són paràsits intracel·lulars obligats i contenen un petit genoma que transcriu 834 gens. Per això es va utilitzar com a candidat per seqüenciar i alinear amb l'ADNmt dels protozoous *Reclinomonas americana* (el genoma mitocondrial considerat més bacterià). Les conclusions dels estudis han arribat a assenyalar que, de les 1100 proteïnes mitocondrials, unes 400 tenen un origen proteobacterià relacionat amb *R. prowazekii*. Al voltant d'altres 400 proteïnes van haver de ser adquirides d'altres organismes bacterians (estimat per estudis d'homologia de seqüències amb altres procariotes). La resta, 300 proteïnes, no presenten cap homologia amb cap genoma bacterià seqüenciat fins al dia d'avui i es creu que són gens innovats pel propi hoste per poder albergar el simbiote. Malgrat les moltes similituds a nivell funcional que presenten els mitocondris i *R. prowazekii*, lògicament hi ha aspectes discordants entre una i altra derivats

dels diferents camins evolutius que han seguit fins al dia d' avui, de manera que l'estudi segueix obert.

En el regne de les plantes ens trobem amb un panorama una mica més complex. S'han descrit moltes diferències que afecten al nombre i a les característiques mitocondrials. Per exemple, anàlisi proteòmic de mitocondris aïllats van demostrar variacions entre òrgans i diferents tipus de teixits.

Els peroxisomes són un altre tipus d'òrgans de la cèl·lula que contenen un cert tipus de proteïnes enzimàtiques encarregats del metabolisme dels lípids. Els cloroplasts, d'altra banda, només es troben a l'interior de les cèl·lules eucariotes de plantes i certes algues. Són els òrgans encarregats de la fotosíntesi, la reacció química que utilitzen aquests organismes per convertir la matèria inorgànica en matèria orgànica gràcies a l'energia que aporta la llum. Els cloroplasts són els encarregats de donar la tonalitat de color verd a les plantes i les algues per la clorofil·la que contenen, una família de pigments. A més, igual que les mitocondries, els cloroplasts també tenen el seu propi material genètic i, per tant, es creu que també van aparèixer per endosimbiosi. A la **Figura 5** es representa l'estructura de peroxisomes i un conjunt de cèl·lules vegetals plenes de cloroplasts.

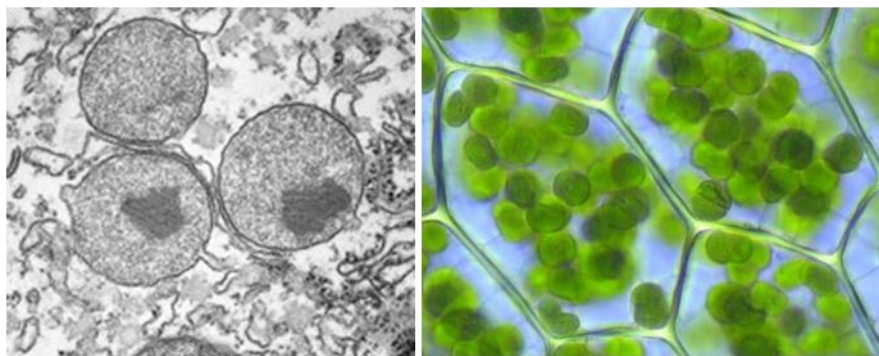


Figura 5. A la fotografia de l'esquerra es representen peroxisomes observats pel microscopi electrònic i a la dreta diverses cèl·lules de planta plenes de cloroplasts.

En relació amb l'anterior cal recalcar que en les últimes dècades s'ha demostrat que una certa varietat de proteïnes són compartides entre mitocondris i els peroxisomes (20 proteïnes) i amb els cloroplasts (100 proteïnes). Aquestes proteïnes engrossirien les 1100 codificades en el nucli. En plantes, aquesta direcció dual de proteïnes és realment important en la biogènesi mitocondrial durant la germinació ja que el significat biològic és que moltes d'aquestes proteïnes estan involucrades en el metabolisme de l'ADN i l'ARN d'ambdós òrgans. S'ha observat que durant la germinació, el creixement i la divisió dels cloroplasts i els mitocondris estan tenint lloc al mateix temps. Concretament, es va veure que en les primeres fases de la germinació, tant els mitocondris com els cloroplasts presenten mides petites i disminueixen en nombre, i cap al final de la germinació són alhora més nombrosos i més grans, recuperant les seves morfologies característiques. Per tant, un paper que s'atribueix a aquestes proteïnes compartides és que poden coordinar la biogènesi d'ambdós òrgans durant el desenvolupament de la planta.

Composició lipídica de les mitocòndries i la seva similitud amb bacteris

El 2006 es va descriure per primera vegada el paper d'un enzim fosfolipasa en la regulació de les mitocòndries. Es tracta de la fosfolipasa D mitocondrial (MitoPLD), una proteïna de membrana d'aquests orgànuls que promou l'adherència de les membranes de dues mitocòndries mitjançant la hidròlisi de la cardiolipina per generar àcid fosfatídic. L'anàlisi filogenètica va revelar que MitoPLD és un membre divergent i ancestral més similar a la família de la cardiolipina sintasa bacterianes i a Nuc, una endonucleasa bacteriana que també és membre de la superfamília de PLD. Els lípids cardiolipina són bacterians, però també es troben en les membranes dels mitocòndries. Novament es posa l'accent en l'origen simbiòtic d'aquests orgànuls.

La importància d'aquestes fosfolipases d'origen bacterià o MitoPLD és que si s'elimina la seva expressió es promou que les mitocòndries es fragmentin, mentre que la seva sobre-expressió genera una xarxa de mitocòndries sobre-fusionades. A més, s'ha detectat que MitoPLD ha d'interaccionar amb la principal proteïna de fusió mitocondrial, mitofusina 2, per dur a terme la seva funció.

Per entendre aquest apartat, el bàsic que hem de conèixer sobre dinàmica és que els mitocòndries són uns orgànuls que contínuament s'estan fusionant i fissionant. L'equilibri en aquesta xarxa és molt important per al bon funcionament tant de l'orgànul com de la cèl·lula. Les principals proteïnes són les mitofusines (MFN) que duen a terme la fusió de les membranes externes de les mitocòndries i Drp1, que s'encarrega de fissionar/dividir les mitocòndries. La funció d'aquestes dues proteïnes s'ha comparat amb altres successos que ocorren en la cèl·lula i s'han trobat similituds. Les mitofusines duen a terme la fusió d'una forma molt similar als complexos proteics anomenats SNARE que s'encarreguen de fusionar membranes en, per exemple, l'exocitosi (el procés cel·lular pel qual les vesícules del citoplasma de la cèl·lula s'alliberen a l'exterior). D'altra banda, Drp1 treballa de forma anàloga a les dinamines cel·lulars que s'encarreguen dels processos d'endocitosi (mecanisme pel qual la cèl·lula introdueix molècules recobrint amb una vesícula).

Com s'ha esmentat anteriorment, la cardiolipina es troba exclusivament en els mitocòndries. En concret, el 10-20 % d'aquest lípid es troba a la membrana externa dels orgànuls, particularment en els punts on les membranes externa i interna estan més pròximes, donant a pensar en la seva importància per al procés de fusió. En cèl·lules COS7 (fibroblasts de ronyó de mico), s'ha calculat que cada 24 minuts es genera una fusió i 1,3 minuts després té lloc una fissió. Això demostra que alguna cosa que ocorre durant el procés de fusió ha d'induir o promoure poc després un procés de fissió.

Es creu que aquesta regulació ha de residir en la senyalització dels lípids de membrana. La microscòpia electrònica revela que l'efecte de la immobilització o acostament mitocondrial crea una interfície en la qual els mitocòndries adjacents estan separades per 16 nm. La sobre-expressió de MitoPLD també genera una juxtaposició de les mitocòndries. No obstant això, en aquest cas les mitocòndries estan separades per només 6 nm. Per tant, es va proposar que l'esdeveniment impulsat per la unió de les MFN fa que MitoPLD produeixi PA en les

membranes externes mitocondrials estrenyent la juxtaposició entre dos mitocondris, el que provoca un acostament encara més estret de les membranes per facilitar l'activitat de fusió de les mitofusines. Finalment, com el PA és convertit a DAG mitjançant l'acció de uns enzims específics anomenades lipines, el procés de fusió promogut per PA s'interromp i es creu que promou la fissió.

Models de simbiosi

Actualment es barregen dos possibles models teòrics per explicar el procés de simbiosi (**Figura 6**). Aquests són el *symbiogenesis scenario* i el *archezoan scenario*. El primer d'ells inclouria una cèl·lula arqueja hoste que albergaria per simbiosi a una α -Proteobacteria que generaria les mitocòndries. Al llarg de l'evolució apareixerien els diferents compartiments cel·lulars i el nucli per donar lloc a la cèl·lula eucariota que tots coneixem. El segon escenari faria referència a una cèl·lula eucariota primitiva que faria de l'hotel d'un proto-mitocondri.

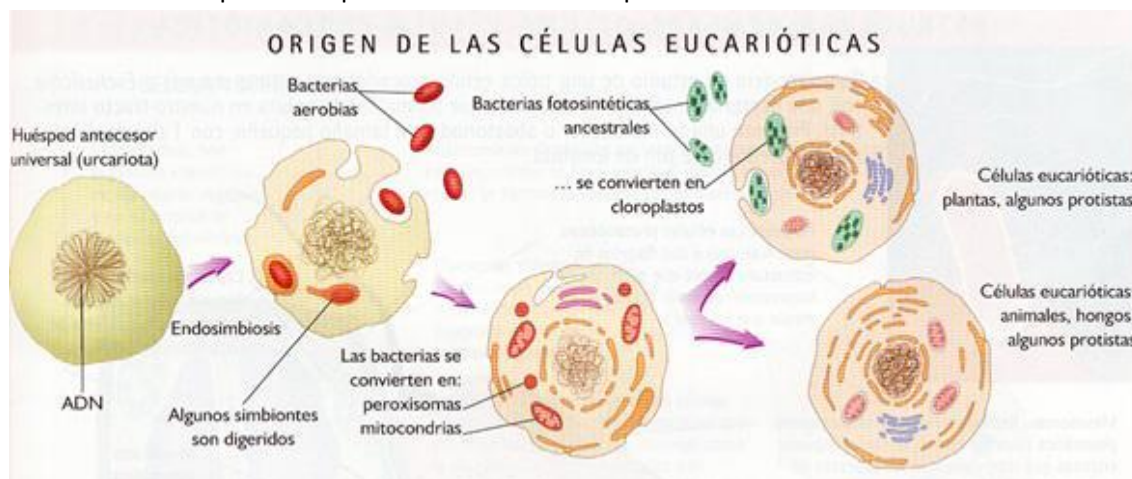


Figura 6. Esquema resum del procés de simbiosi que va donar lloc a les cèl·lules eucariotes actuals amb mitocondris i cloroplasts, aquest últim en el cas de plantes i algues.

El *archezoan scenario* es recolza en les anàlisis comparatives de seqüències que han revelat que algunes de les maquinàries moleculars claus dels eucariotes, i no només els que estan directament involucrats en el processament de la informació, poden ser derivades d'ancestres arqueja. De totes maneres, la comunitat científica sembla declinar més pel *symbiogenesis scenario*. Per començar, al *archezoan scenario*, no hi ha força selectiva plausible darrere de l'evolució del nucli i, en particular, l'elaborada estructura del complex del porus nuclear. Aquest complex proteic permet la comunicació entre l'interior i exterior del nucli cel·lular. Per contra, la hipòtesi del *symbiogenesis scenario* ofereix un factor selectiu plausible: la defensa contra la invasió del genoma hoste, una característica típica i abundant en les α -Proteobacterias, que podria haver estat desencadenat com a conseqüència de l'exposició del genoma de l'hoste arquea a l'ADN del endosimbiont bacterià.

Per acabar aquest apartat, el gener de 2014 li vaig preguntar al Dr. Toni Gabaldón, investigador del Centre de Regulació Genòmica (CRG) de Barcelona, quina és la seva opinió sobre el possible origen evolutiu de les proteïnes apoptòtiques i què ens ha mostrat l'estudi dels genomes i els proteomes sobre l'origen endosimbiont dels mitocondris. Agraint enormement

la seva aportació, va contestar el següent basat en els seus anys de professionalitat i estudi sobre aquests orgànuls :

“Las mitocondrias juegan un papel central en la apoptosis. El origen evolutivo de algunas de las proteínas implicadas puede trazarse hasta el ancestro bacteriano de estos orgánulos. Por otro lado, las investigaciones más recientes nos muestran que la muerte celular programada también aparece en varios organismos unicelulares. Todo esto sugiere que los mecanismos más básicos de muerte celular programada existían en organismos bastante primitivos y que el origen de la multicelularidad resultó en una complejización de las rutas de señalización por medio de la diversificación y la duplicación de componentes existentes y reclutamiento de nuevos”

Biografia i interessos científics del Dr. Toni Gabaldón:

1997-2001 Investigador en el departament de Biologia Molecular i Bioquímica de la Universitat de València.

2001-2005 Doctorat en Bioinformàtica, en els centres CMBI i NCMLS en la Universitat de Nijmegen (Països Baixos).

2005-2007 Beca Postdoctoral EMBO al Departament de Bioinformàtica del CIPF a (València).

2007-2008 Contractat com investigador FIS en el Departament de Bioinformàtica del CIPF a (València).

Des de setembre 2008 Cap de Grup en el Programa de Bioinformàtica i Genòmica, al CRG.

L' interès de la investigació principal del grup és entendre les complexes relacions entre les seqüències del genoma i els fenotips i com aquestes dues característiques es desenvolupen a través d'espècies. En general, utilitzen enfocaments filogènia de gran escala que permeten mirar l'evolució dels genomes des de la perspectiva de la totalitat dels seus gens, i s'apliquen aquestes anàlisis a una varietat de qüestions biològiques relacionades amb l'evolució i la funció dels orgànuls, les vies, i les famílies de proteïnes. Tenen un especial interès en la comprensió dels processos relacionats amb la patogènesi humana (aparició de malalties infeccioses i malalties genètiques relacionades orgànul).

Teoria origen eucariota

Lynn Margulis va tenir una visió polèmica sobre com funciona l'evolució, posant l'accent en la importància de les relacions simbiòtiques i de cooperació sobre la competència. Aquest concepte de l'evolució inspirar el que avui es reconeix com la més notable idea, la noció que les mitocondries eucariotes van ser adquirides en virtut d'un succés d'endosimbiosi. Però no és l'única teoria vigent.

El 2010, Nick Lane i Bill Martin van publicar a la revista *Nature* un estudi on explicaven que la transició de procariotes a eucariotes és impossible sense una gran quantitat d'energia ja que es tractava del major esdeveniment d'adquisició de gens de la història de la vida a la Terra. Els bacteris per si mateixos, no van poder aportar tal quantitat d'energia.

Un dels principals arguments que s'utilitzen per l'endosimbiosi és que el genoma dels mitocondris és circular. Malgrat aquesta generalitat, s'han trobat casos en què els mitocondris eucariotes tenen genomes lineals amb telòmers eucariotes. En el cas dels cromosomes lineals, els enzims ADN polimerasa són incapaços de replicar fins al final del cromosoma. Això vol dir que la transició de la circularitat genòmica a la linealitat ha de succeir en concert amb l'evolució d'un mecanisme per evitar l'escurçament cromosòmic progressiu. Defensen que tal transició evolutiva està lluny de ser trivial.

Generalment s'afirma amb freqüència que la doble membrana dels mitocondris proporciona evidències del seu origen endosimbiòtic. Tot i això, hi ha certes diferències entre elles. Els mitocondris no presenten cap vestigi de paret bacteriana i sembla pràcticament impossible canviar tots els trets fonamentals de la membrana bacteriana i reemplaçar sense perdre la integritat d'ella mateixa. Les diferències entre les membranes dels mitocondris i les parets cel·lulars dels bacteris fan la teoria endosimbiòtica mecànicament difícil.

L'extensa transferència de gens que es necessita en la teoria endosimbiòtica causaria estralls en un genoma complex, ja que la inserció de peces a l'atzar d'ADN mitocondrial podria pertorbar les funcions existents causant mutacions. Perquè la transferència de gens sigui satisfactori, cal que es compleixin certs punts: els gens necessiten ser moguts al nucli, el codi genètic dels mitocondris és diferent, els gens han de ser expressats correctament i les proteïnes han de poder-se tornar a importar al mitocondri per tal de ser funcionals.

Els científics seguidors d'aquesta teoria apunten que els mitocondris provenen d'una llarga i costosa especialització del reticle endoplasmàtic. Per això, la comunicació entre ambdós orgànuls és tan íntima i està implicada en tants processos.

Entrevistes

Per a les entrevistes s'ha comptat amb la participació del Dr. Guillermo López i el Dr. Román Serrat .

Guillermo López va fer el doctorat en el laboratori del Dr. Eduardo Soriano al Parc Científic de Barcelona (PCB). Va començar el curs 2003/2004 i va acabar el 2009. Prèviament va estar dos anys com a alumne intern en aquest laboratori quan encara estudiava Bioquímica. Del treball de tesi es van publicar dos articles sobre les proteïnes Alex i la dinàmica mitocondrial. Quan va defensar la tesi es va quedar un any i mig més en el mateix laboratori i després, a principis de 2011, es va anar a Londres on encara segueix. Aviat portarà tres anys al laboratori del Dr. Josef Kittler on continua investigant sobre el trànsit i la dinàmica mitocondrial, aquesta vegada amb les proteïnes Miro en el punt de mira.

Román Serrat també va realitzar la seva tesi doctoral al laboratori del Dr. Eduardo Soriano. Va obtenir una beca FPU que li va permetre realitzar tant el projecte del Màster de Neurociències com la mateixa tesi des de gener de 2007 fins a desembre de 2010. Al final d'aquest període va tenir l'oportunitat de realitzar una estada de 4 mesos al laboratori de Carlos Lois a la *University of Massachusetts Medical School* i en tornar es va quedar un temps més al laboratori durant els quals va finalitzar la tesi doctoral. En l'actualitat i des de juliol de 2013, es troba al laboratori de Giovanni Marsicano a l'*Institut national de la santé et de la recherche médicale* de Bordeus on aprofundeix en la relació del receptor dels cannabinoides CB1 amb les mitocòndries.

Pregunta (P): La teoria de l'endosimbiosi és la més recolzada en l'actualitat. Esteu d'acord amb ella o creieu que ha d'haver alguna cosa més?, Us sembla incompleta o il·lògica?

Guillermo López (GL): A nivell personal, la teoria endosimbiòtica em sembla vàlida. És coherent amb moltes de les particularitats dels mitocondris, encara que per descomptat jo no sé si amb totes.

Román Serrat (RS): Per a mi, la grandesa de la teoria endosimbiòtica radica a haver sabut explicar de manera acceptable l'origen dels mitocondris. Fins a la data és la més recolzada i permet explicar moltes de les peculiaritats d'aquest orgànul com és la presència de ADN circular o l'estructura de doble membrana. La causa de l'origen primerenc de les mitocòndries en la cèl·lula eucariota, durant la nostra investigació no ens trobem amb aspectes il·lògics en acceptar aquesta teoria.

P: Penseu que una teoria que diu que l'origen dels mitocondris prové del reticle endoplasmàtic és un disbarat ?

GL: D'altra banda, una teoria que situï al reticle endoplasmàtic (RE) com a origen dels mitocondris no em semblaria un disbarat en absolut, de fet el RE i les mitocòndries estan molt íntimament lligades, tant estructural com funcionalment.

Estic interessat en aspectes funcionals de les mitocòndries i com aquests aspectes estan integrats en un context cel·lular, el que puc dir és que les coses funcionen per un motiu i aquest motiu és que donen una avantatge. Si alguna cosa és inútil no es conserva. I em pregunto quantes coses no hauran desaparegut des de l'inici de l'evolució, sense deixar cap pista, i que faran que el tenir una pel·lícula perfecta (fotograma a fotograma) de tota l'evolució sigui quelcom del tot impossible. Així que al meu entendre, sí, les dues teories em semblen vàlides i mereixedores de consideració, totes dues són coherents amb els sistemes biològics i amb les bases de la biologia cel·lular, però jo tindria molt present que ambdues tindran punts febles i llacunes difícils de solucionar simplement perquè no pot un anar al laboratori i experimentar amb milions d'anys d'evolució.

RS: Tampoc es pot considerar fora de lloc ni incoherent un origen a partir del RE, entre altres coses a causa de l'alta interconnexió d'aquests dos orgànuls, encara que segur haurà d'enfrontar amb certes dificultats i també tindrà els seus punts febles que han d'aclarir si vol ser àmpliament acceptada.

P: Un dia qualsevol, quan us acosteu al microscopi de fluorescència o confocal i fixeu la vostra mirada en les mitocòndries d'algun tipus cel·lular, què se us passa pel cap?, us recorden bacteris?

RS: En treballar amb cultius primaris de neurones en ocasions et trobes amb alguna contaminació bacteriana. Per descomptat per la seva grandària i per la seva forma pots arribar a pensar que aquestes són mitocòndries movent-se lliurement com ho fan els mitocondris a l'interior de l'axó (sense contaminació, és clar). No obstant això, quan canvies de model cel·lular i observes intricades xarxes mitocondrials, t'adones de les grans diferències que existeixen en l'actualitat ja que la mitocòndria s'ha convertit en una estructura altament especialitzada. Tant si queda alguna cosa d'un bacteri o d'un possible origen del RE sembla difícil que es puguin encaixar totes les peces després de tant de temps i per això ambdues teories poden, almenys, ser possibles.

P: En el vostre treball demostreu la implicació dels gens *Armcx* i la proteïna *Alex3* en la regulació de la motilitat mitocondrial, com podria *Alex3* estar promovent l'agregació de mitocondris?, es coneix algun homòleg a nivell gènic o proteic de *Armcx* i *Alex3*, respectivament, en bacteris?, per què els gens *Armcx* són exclusius dels mamífers placentaris?

GL: Sobre *Alex3* no, no hi ha homòleg en bacteris. Els gens *Alex* apareixen en mamífers placentaris a partir de duplicacions repetides d'una retrotransposició del gen *Armc10* al cromosoma X. *Armc10* és una proteïna de dominis armadillo i un podria pensar que totes les proteïnes amb aquests dominis tenen un origen comú. Desconec si en bacteris hi ha proteïnes amb dominis armadillo, o per ser més correcte amb alguna cosa que fos l'ancestre d'un domini armadillo, però podria ser. De tota manera, *Alex3* és d'origen nuclear i és, funcionalment

parlant, cosa que la cèl·lula utilitza per regular la distribució dels seus mitocondris, així que dubto que un bacteri tingui alguna cosa funcionalment similar ja que no té aquesta necessitat.

RS: Quant a les proteïnes Alex, ens va cridar molt l'atenció que només es trobessin en mamífers placentaris doncs això pot indicar noves regulacions de la dinàmica mitocondrial en aquest tipus d'organismes. Durant l'estudi de la família Alex, també identifiquem que l'ancestre d'aquesta família, Armc10, també es troba en les mitocòndries. En aquest cas aquesta proteïna està present en tots els animals vertebrats que investiguem. De la mateixa manera, proteïnes de dominis armadillo com les Alex s'han descrit en animals invertebrats (com ara el homòleg de beta - catenina), però en aquest cas la seva implicació amb dinàmica mitocondrial seria indirecta. Si hi ha un homòleg d'aquestes proteïnes en bacteris ho desconec però la seva funció em semblava, en tot cas, molt diferent.

P: Què penseu sobre la motilitat mitocondrial i els seus orígens evolutius, li trobeu algun significat o explicació?

GL: Sobre l'origen evolutiu de la motilitat mitocondrial, les coses apareixen (i es mantenen/seleccionen) quan compleixen una funció. La cèl·lula és una estructura enormement dinàmica al seu interior i jo diria que la motilitat intracel·lular (vegeu qualsevol tipus de motilitat: vesícules, endosomes, RE, nucli, etc.) va ser una de les primeres característiques que va adquirir una eventual protocèlula ja que va permetre la comunicació entre els seus diferents components. Seria com construir les carreteres d'un país. La motilitat mitocondrial aparèixer quan les mitocòndries aparèixer, sigui per l'associació amb bacteris intracel·lulars o per l'adquisició d'un reticle endoplasmàtic especialitzat.

RS: A les cèl·lules eucariotes unicel·lulars primitives, la motilitat mitocondrial possiblement seria bastant senzilla (encara que no inexistent) entre altres raons perquè aquests organismes no tindrien la complexitat i compartimentalització de per exemple cèl·lules neuronals i la simple difusió d'ATP podria ser suficients per a molts dels processos d'aquestes cèl·lules.

Bibliografia :

- Altmann, R. (1890) Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. Veit, Leipzig.
- Andersson, SG. et al. (1998) The genome sequence of *Rickettsia prowazekii* and the origin of mitochondria. *Nature*, 396:133-140.
- Barona, T. et al. (2005) Diacylglycerol induces fusion of nuclear envelope membrane precursor vesicles. *J Biol Chem*, 280:41171-41177.
- Benda, C. (1898) *Arch. Anal. Physiol.* 393-398.
- Bossard, C. et al. (2007) Dimeric PKD regulates membrane fission to form transport carriers at the TGN. *J Cell Biol*, 179:1123-1131.
- Carrie, C. et al. (2009) Protein transport in organelles: dual targeting of proteins to mitochondria and chloroplasts. *FEBS J*, 276:1187-1195.
- Carrie, C. et al. (2013) How do plants make mitochondria? *Planta*, 237:429-439.
- Chan, DC. (2012) Fusion and fission: interlinked processes for mitochondrial health. *Annu Rev Genet*, 46:265-287.
- Cockcroft, S. (2009) Phosphatidic acid regulation of phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinases. *Biochem Biophys Acta*, 1791(9):905-912.
- Choi, SY. et al. (2006) A common lipid links Mfn-mediated mitochondrial fusion and SNARE-regulated exocytosis. *Nat Cell Bio*, 8(11):1255-1262.
- Ernster, L. and Schatz, G. (1981) Mitochondria: a historical review. *J. Cell Biol*, 91:227s-255s.
- Feagin, JE. (2000) Mitochondrial genome diversity in parasites. *Int J Parasitol*, 30:371-390.
- Fontdevila, A. and Moya A. (2003) Evolución: origen, adaptación y divergencia de las especies. Editorial Síntesis.
- Gao, Q. and Frohman, MA. (2012) Roles for the lipid-signaling enzyme MitoPLD in mitochondrial dynamics, piRNA biogenesis and spermatogenesis. *BMB reports*, 45(1):7-13.
- Gray, MW. (1998) *Rickettsia*, typhus and the mitochondrial connection. *Nature*, 396:109-110.
- Gray, MW. et al. (2001) The origin and early evolution of mitochondria. *Genome Biology*, 2(6):1018.1-1018.5.
- Gray, MW. (2012) Mitochondrial evolution. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 4:a011403.
- Guo, T. et al. (2007) A signal from inside the peroxisome initiates its division by promoting the remodeling of the peroxisomal membrane. *J Cell Biol*, 177:289-303.
- Huang, H. and Frohman, MA. (2009) Lipid signaling on the mitochondrial surface. *Biochim Biophys Acta*, 1791(9):839-844.
- Koonin, EV. (2010) The origin and early evolution of eukaryotes in the light of phylogenomics. *Genome Biology*, 11:209.
- Koshiba, T. et al. (2004) Structural basis of mitochondrial tethering by mitofusin complexes. *Science*, 305:858-862.
- Lane, N. and Martin, W. (2010) The energetic of genome complexity. *Nature*, 467:929-934.
- Law, SR. et al. (2012) Nucleotide and RNA metabolism prime translational initiation in the earliest events of mitochondrial biogenesis during *Arabidopsis* germination. *Plant Physiol*, 158:1610-1627.
- Lee, CP. et al. (2008) Heterogeneity of the mitochondrial proteome for photosynthetic and non-photosynthetic *Arabidopsis* metabolism. *Mol Cell Proteomics*, 7:1297-1316.
- Lee, CS. et al. (2006) The phox homology domain of phospholipase D activates dynamin GTPase activity and accelerates EGFR endocytosis. *Nat Cell Biol*, 8:477-484.
- Liu, JH. et al. (2003) Phospholipid scramblase 3 controls mitochondrial structure, function and apoptotic response. *Molecular Cancer Research*, 1:278-284.
- Martin, W. and Koonin, EV. (2006) Introns and the origin of nucleus-cytosol compartmentation. *Nature*, 440:41-45.
- Martin, W. and Koonin, EV. (2006') A positive definition of prokaryotes. *Nature*, 442:868.
- Margulis, L. et al. (1967) On the origin of mitosing cells. *J. Theor. Biol.*
- Margulis, L. (1970) Origin of eukaryotic cells. Yale University Press, New Haven, CT.
- Margulis, L. and Sagan, D. (2003) Captando genomas. Editorial Kairós.
- Margulis, L and Dolan, MF. (2006) Els inicis de la vida. Edicions Bromera, Càtedra de Divulgació de la Ciència, Universitat de València – Servei de Publicacions.

- Monod, J. (1981) El azar y la necesidad. Editorial Tusquets.
- Pagliarini, DJ. et al. (2008) A mitochondrial protein compendium elucidates complex I disease biology. *Cell*, 134:133-140.
- Peters, K. et al. (2012) Complex I-complex II ratio strongly differs in various organs of *Arabidopsis thaliana*. *Plant Mol Biol*, 79:273-284.
- Rycovska, A. et al. (2004) Linear versus circular mitochondrial genomes: intraspecies variability of mitochondrial genome architecture in *Candida parapsilosis*. *Microbiology*, 150(5):1571-1580.
- Sharma, MR. et al. (2003) Structure of the mammalian mitochondrial ribosome reveals an expanded functional role for its component proteins. *Cell*, 115:97-108.
- Shutt, TE. and Gray, MW. (2006) Bacteriophage origins of mitochondrial replication and transcription proteins. *Trends Genet*, 22:90-95.
- Sloan, DB. et al. (2012) Rapid evolution of enormous, multichromosomal genomes in flowering plant mitochondria with exceptionally high mutation rates. *Plos Biol*, 10:e1001241.
- Stuckey, JA. and Dixon, JE. (1999) Crystal structure of a phospholipase D family member. *Nature Struct. Biol*, 6:278-284.
- Vafai, SB. and Mootha, VK. (2012) Mitochondrial disorders as Windows into an ancient organelle. *Nature Review*, 491:374-383.
- Vitale, N. et al. (2004) Phospholipase D1: a key factor for the exocytotic machinery in neuroendocrine cells. *EMBO J*, 20:2424-2434.
- Yang, D. et al. (1985) Mitochondrial origins. *Proc Natl Acad Sci*, 82:4443-4447.
- Yutin, N. et al. (2009) The origins of phagocytosis and eukaryogenesis. *Biol Direct*, 4:9.

Bibliografia de figures:

- **Figura portada:** <http://jindetres.blogspot.com.es/2011/09/la-mitocondria-que-te-pario-o-quien-era.html> i <http://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria>
- **Figura 1:** Vafai SB, and Mootha VK, 2012.
- **Figura 2:** <http://bibliotecadeinvestigaciones.wordpress.com/biologia/>, <http://www.4a.uchile.cl/citasanimalistas/charlesdarwin.htm> i <http://ca.wikipedia.org/wiki/Mitocondri>
- **Figura 3:** http://www.educa.madrid.org/web/cc.nsdelasabiduria.madrid/Ejercicios/2b/Biologia/Genetica/codigo_genetico.htm
- **Figura 4:** http://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81rbol_filogen%C3%A9tico
- **Figura 5:** <http://ies.rayuela.mostoles.educa.madrid.org/deptos/dbiogeo/recursos/Apuntes/ApuntesBioBach2/3-MorfoCelular/Peroxisoma.htm> i <http://ies.rayuela.mostoles.educa.madrid.org/deptos/dbiogeo/recursos/Apuntes/ApuntesBioBach2/3-MorfoCelular/Cloroplasto.htm>
- **Figura 6:** <http://www.biologiasur.org/apuntes/base-fisico-quimica/organizacion-y-fisiologia-celular/celula-procariotica-y-eucariotica.html>