Evolución y enfermedad: cómo se generan las variantes genéticas en los tRNAs y su influencia en la aparición de las patologías mitocondriales

29/04/2011

PLos Genetics Featured Article - 29 de abril de 2011

La prestigiosa revista PLOS Genetics, una de las de mayor relevancia en su campo, acaba de publicar un trabajo realizado por el grupo de excelencia GENOXPHOS (dirigido por el catedrático José A. Enríquez) entre el CNIC y el Dpto.de Bioquímica y Biología Molecular y Celular de la Universidad de Zaragoza. En dicho trabajo, cuya primera autora es la Dra. Moreno-Loshuertos, se estudia una mutación en el genoma mitocondrial de ratón como modelo de mutaciones similares causantes de enfermedades humanas.

El Sistema de Fosforilación Oxidativa (OXPHOS) localizado en la membrana interna mitocondrial interviene en las últimas etapas de la producción de energía y sus alteraciones producen alguna de las denominadas patologías mitocondriales. Dentro de estas patologías se encuentran alteraciones cardiovasculares en las que el grupo del Dr. Enriquez está especialmente interesado.

El hecho de que las mitocondrias tengan su propio genoma contribuye a la complejidad de las alteraciones causadas por sus mutaciones. El ADN mitochondrial (mtDNA) codifica 13 proteínas que componen las subunidades del sistema OXPHOS y se sintetizan dentro de la mitocondria por su propios ribosomas. En los mamíferos, el ARN necesario para que estos ribosomas sinteticen las proteínas está también codificado por el mismo ADN mitocondrial.

Sorprendentemente, la mitad de las mutaciones de este ADN mitocondrial que causan patologías ocurren en uno de el tRNA (ARN de transferencia) que sólo representa el 10% de la secuencia total. Para aumentar la complejidad, estas mutaciones patológicas pueden darse de forma homoplásmica (todas las copias de ADN mitocondrial tienen esta mutación) y, sin embargo, tener un impacto en la salud del individuo tan variado que va desde la enfermedad severa a la ausencia de patología.

Recientemente el grupo del Dr. Enriquez había descrito en modelo de ratón como la célula es capaz de adaptar la biogénesis del sistema OXPHOS cuando se producen variaciones en el ADN mitocondrial que afectan a su eficacia. Así mismo, habían demostrado que este mecanismo se activaba por diferencias en el nivel basal de especies reactivas del oxígeno (ROS). Estas especies se forman de manera natural como subproducto del metabolismo normal del oxígeno y tienen un importante papel en la señalización celular aumentando cuando se produce estrés ambiental. La implicación de las consecuencias de esta biogénesis mitocondrial mediada por ROS se había subestimado y podría tener gran relevancia en modulación de las mutaciones patogénicas y su significado el grado de aparición de las patologías.

El trabajo de investigación que ha dado lugar a la publicación ha estudiado las consecuencias a nivel molecular de este tipo de mutaciones y los mecanismos de adaptación celulares, permitiendo una mejor comprensión de los hallazgos clínicos asociados a estas patologías. Los resultados se han corroborado también en líneas celulares humanas procedentes de pacientes y aportadas por colaboradores italianos del grupo. De este modo el estudio ha permitido proponer una explicación el hecho de que individuos portadores de la mutación patológica puede sufrir en unos casos una enfermedad devastadora que les conduce a la muerte, mientras en otros no manifiestan signos severo de enfermedad y desarrollan una vida normal.

Por otra parte, el estudio tiene implicaciones en el campo de la evolución al proponer una nueva hipótesis para explicar cómo se pueden generar las variantes genéticas en los RNA de transferencia, importantes moléculas que participan en la síntesis de las proteínas celulares. Estos hallazgos han

sido tan significativos para el campo que la revista ha decidido destacarlo en su página web (featured article).

Evolution Meets Disease: Penetrance and Functional Epistasis of Mitochondrial tRNA Mutations - PLos Genetics Featured Article

Source URL:https://www.cnic.es/en/noticias/evolucion-enfermedad-como-se-generan-variantes-geneticas-trnas-su-influencia-aparicion