

Funciones de la mitocondria y su papel en patologías asociadas

Functions of the mitochondria and its role in associated pathologies

AUTORES: Alexander Cobos Muñoz^{1*}

Juan Andres Gómez Parra²

Juan Jose Gómez Parra³

Denny Rafael Córdova Cercado⁴

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA: cobosalex11@gmail.com

Fecha de recepción: 11 / 10 / 2023

Fecha de aceptación: 14 / 12 / 2023

RESUMEN

La mitocondria, organela presente en células eucariotas, desempeña un papel vital en la producción de energía y la regulación del metabolismo. Descubierta en 1898, su estructura compleja comprende membranas externa e interna altamente plegada. La cadena de transporte de electrones, ubicada en la membrana interna, genera un gradiente electroquímico esencial para la síntesis de ATP, principal fuente de energía celular. Además de su función energética, la mitocondria participa en la regulación del metabolismo, siendo crucial en la oxidación de ácidos grasos, síntesis de aminoácidos y nucleótidos, y en la apoptosis. Disfunciones mitocondriales, asociadas a enfermedades como Parkinson y Alzheimer, han sido objeto de intensa investigación. El estudio de casos clínicos, como el síndrome de Kearns-Sayre, destaca la diversidad de manifestaciones y la importancia del diagnóstico

^{1*} Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador

² Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador; interno de enfermería hospital general del norte IESS Ceibos.

³ Universidad Técnica de Babahoyo, carrera de medicina veterinaria.

⁴ Universidad Técnica de Manabí, Universidad Técnica de Babahoyo - Ecuador.

temprano. La estructura especializada de la mitocondria y su conexión con patologías subrayan su relevancia en biología celular y molecular. Comprender las alteraciones mitocondriales es esencial para desarrollar estrategias terapéuticas y avanzar en la medicina personalizada, destacando la necesidad continua de investigaciones en este campo.

Palabras clave: Mitocondria, producción de energía, metabolismo, enfermedades

ABSTRACT

Mitochondria, an organelle present in eukaryotic cells, play a vital role in energy production and regulation of metabolism. Discovered in 1898, its complex structure comprises highly folded external and internal membranes. The electron transport chain, located in the inner membrane, generates an electrochemical gradient essential for the synthesis of ATP, the main source of cellular energy. In addition to its energetic function, mitochondria participate in the regulation of metabolism, being crucial in the oxidation of fatty acids, synthesis of amino acids and nucleotides, and in apoptosis. Mitochondrial dysfunctions, associated with diseases such as Parkinson's and Alzheimer's, have been the subject of intense research. The study of clinical cases, such as Kearns-Sayre syndrome, highlights the diversity of manifestations and the importance of early diagnosis. The specialized structure of the mitochondria and its connection with pathologies underline its relevance in cellular and molecular biology. Understanding mitochondrial alterations is essential to develop therapeutic strategies and advance personalized medicine, highlighting the continued need for research in this field.

Keywords: Mitochondria, energy production, metabolism, diseases

INTRODUCCIÓN

La mitocondria es una organela presente en las células eucariotas que cumple una función vital en la producción de energía celular y en la regulación del metabolismo. Su descubrimiento por parte de Carl Benda en 1898 fue el inicio de una larga investigación que ha permitido conocer en profundidad su estructura y funciones (Alberts et al., 2002). La estructura de la mitocondria es compleja y se compone de una membrana externa y una membrana interna altamente plegada que forma crestas. Según lo reportado por (Becker et al., 2021), la membrana interna se divide en dos regiones: la región cristalina, que contiene las enzimas necesarias para la producción de energía y la región no cristalina, que contiene

las enzimas necesarias para la síntesis de proteínas y lípidos. La matriz mitocondrial es la región central de la organela, donde se encuentran las enzimas y factores necesarios para la producción de energía. El espacio intermembrana es el espacio que separa la membrana externa de la interna y juega un papel importante en la regulación del flujo de iones y metabolitos entre la mitocondria y el citosol.

La principal función de la mitocondria es la producción de energía celular a través del proceso de respiración celular. Como señalan (Lee et al., 2022), este proceso se lleva a cabo a través de la cadena de transporte de electrones, que es una serie de reacciones bioquímicas en las que se generan protones y se establece un gradiente electroquímico que impulsa la síntesis de ATP a través de la ATP sintasa. La producción de ATP es una de las funciones más importantes de la mitocondria, ya que es la fuente principal de energía para la célula.

Además de su papel en la producción de energía, la mitocondria también participa en la regulación del metabolismo celular. Por ejemplo, la mitocondria es el sitio principal de la oxidación de ácidos grasos y la síntesis de aminoácidos y nucleótidos. Además, la mitocondria también participa en la regulación de la apoptosis, un proceso que conduce a la muerte celular programada (Rambold y Pearce, 2021).

La disfunción mitocondrial puede llevar a una variedad de enfermedades, y su estudio ha sido objeto de intensa investigación en las últimas décadas. Se ha descubierto que la disfunción mitocondrial puede ser causada por una variedad de factores, como mutaciones en el ADN mitocondrial, defectos en la síntesis de proteínas mitocondriales o problemas en la regulación del flujo de iones y metabolitos. Según lo reportado por (Rocha et al., 2021), algunas de las enfermedades más comunes asociadas a la disfunción mitocondrial incluyen la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la diabetes tipo 2, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y la enfermedad de Huntington. En este sentido, este trabajo tiene como objetivo presentar la importancia de la mitocondria en la biología celular y molecular, a través de una revisión de la literatura científica más relevante sobre este tema.

METODOLOGÍA

El análisis propuesto es pertinente, debido a la importancia que la medicina alternativa representa como insumo de interés para el desarrollo del bienestar de la población, en especial de la salud. Esto a través de la revisión de información existente relacionada proveniente de

fuentes secundarias de carácter bibliográfico e informativo para posteriormente proceder a emitir conclusiones generales.

Se presenta para el desarrollo de la investigación un proceso unimétodo con paradigma pragmático, el cual según Lewin (1946), citado por Duque (2015), permite esclarecer el quehacer profesional en el manejo de problemas sociales específicos; Duque (2015), acota interpretando al paradigma como una investigación o acción que estudia una situación social para buscar una mejora en el accionar de la misma.

RESULTADOS

Historia

El término "mitocondria" fue acuñado por el biólogo alemán Carl Benda en 1898, aunque su existencia había sido observada previamente por otros científicos. En 1857, el biólogo francés Félix Dujardin describió unas estructuras granulares en el citoplasma de las células animales que llamó "sarcosomas", mientras en 1880, el biólogo alemán Richard Altmann identificó unas estructuras similares a las que llamó "bioblasts". Sin embargo, fue Benda quien utilizó por primera vez el término "mitocondria" para referirse a estas estructuras, ya que observó que eran similares en forma y función a las mitosis que se producen durante la división celular (Alberts et al., 2002).

A lo largo de los años, la investigación sobre la mitocondria ha permitido conocer mejor su estructura y función. En 1913, el bioquímico británico Arthur Harden demostró que la oxidación de la glucosa en las células se producía en dos fases: una primera fase en el citosol y una segunda fase en las mitocondrias (Harden y Young, 1920). En 1925, el bioquímico alemán Otto Warburg descubrió que la mitocondria era la organela responsable de la respiración celular, un proceso que implica la oxidación de nutrientes para generar ATP (Warburg, 2013).

En la década de 1950, se descubrió que la mitocondria tenía una doble membrana, formada por una membrana externa y una interna, que delimitaban dos compartimentos: el espacio intermembranoso y la matriz mitocondrial. En la membrana interna se encontraban una serie de complejos enzimáticos y transportadores de electrones que generaban un gradiente electroquímico que impulsaba la producción de ATP (Nicholls y Ferguson, 2013).

A lo largo de las últimas décadas, la investigación sobre la mitocondria ha permitido comprender mejor su relevancia en diversos procesos biológicos y en la fisiopatología de diversas enfermedades. Se sabe que la disfunción mitocondrial puede llevar a enfermedades neuromusculares, trastornos metabólicos, enfermedades neurodegenerativas y cáncer, entre otras patologías. Asimismo, la investigación sobre la mitocondria ha permitido desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para trastornos relacionados con la disfunción mitocondrial (Wallace, 2012).

Importancia

La importancia de la mitocondria en la célula se evidencia en su función principal: la producción de energía. El proceso de producción de energía en la célula se conoce como respiración celular y se produce en la mitocondria. La respiración celular implica la oxidación de nutrientes para generar ATP, un proceso que se produce en la cadena de transporte de electrones de la mitocondria (Alberts et al., 2014).

Por otro lado, la mitocondria también juega un papel importante en la respuesta inmunitaria del organismo. Se ha demostrado que las mitocondrias liberan ciertas moléculas que actúan como señales para alertar al sistema inmunitario sobre la presencia de daño celular o infección (West y Shadel, 2017). Asimismo, se evidencia que ciertos procesos inmunitarios, como la inflamación, pueden afectar la función mitocondrial en algunos tipos de células (Mills et al., 2017).

La importancia de la mitocondria también se extiende a la biología evolutiva. Se cree que la mitocondria tiene un origen endosimbiótico, lo que significa que se originó a partir de una célula procariota que fue fagocitada por otra célula. La teoría de la endosimbiosis propone que las mitocondrias evolucionaron a partir de bacterias que se establecieron en células hospedadoras y se convirtieron en organelas especializadas (Lane y Martin, 2012).

Estructura y características

La estructura de la mitocondria es altamente especializada y compleja, y su conocimiento es esencial para comprender su función y los procesos celulares en los que participa (Figura 1). La mitocondria está rodeada por una doble membrana, que se origina durante el proceso de endosimbiosis, como resultado de la incorporación de una bacteria aeróbica en una célula eucariota. La membrana externa es lisa y contiene porinas, proteínas que permiten el paso de moléculas pequeñas, como el oxígeno y el dióxido de carbono, al interior de la mitocondria.

Por otro lado, la membrana interna es altamente plegada, formando crestas mitocondriales, que aumentan significativamente la superficie de contacto entre la membrana interna y el citosol, permitiendo una mayor eficiencia en la producción de energía (Voet et al., 2016).

El espacio intermembrana es el espacio entre la membrana externa y la interna de la mitocondria. Es un espacio pequeño, que contiene una concentración alta de iones H^+ , que se produce durante la oxidación de los nutrientes, y se utiliza para la síntesis de ATP en la matriz mitocondrial (Alberts et al., 2002).

La matriz mitocondrial es la región interna de la mitocondria, rodeada por la membrana interna. Esta región contiene una gran cantidad de enzimas, cofactores y moléculas necesarios para la producción de energía y el mantenimiento de la estructura de la mitocondria. Además, la matriz mitocondrial también alberga el ADN mitocondrial, el cual es esencial para la síntesis de proteínas mitocondriales (Alberts et al., 2002; Lodish et al., 2020).

El ADN mitocondrial es un pequeño genoma circular de doble cadena, que codifica para algunas de las proteínas necesarias para la producción de energía en la mitocondria. Aunque el ADN mitocondrial es relativamente pequeño, es esencial para la función de la mitocondria, y las mutaciones en el ADN mitocondrial están asociadas con una amplia variedad de enfermedades, como la diabetes, el cáncer y la enfermedad de Parkinson (Wallace y Chalkia, 2013).

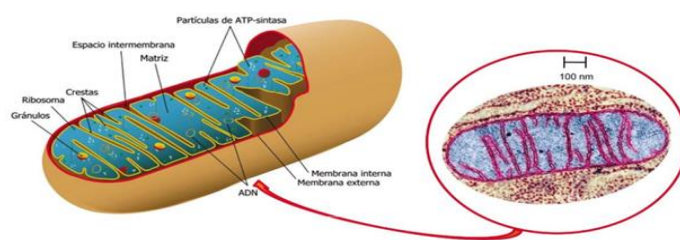


Figura 1. Estructura mitocondria

Fuente: (D'Ortencio y Navigante, 2016)

Funciones

La mitocondria es conocida comúnmente como la "central eléctrica" de la célula, debido a su papel crítico en la producción de energía celular. La mitocondria es el lugar donde se lleva a

cabo la respiración celular, un proceso en el cual la glucosa y otros compuestos orgánicos son descompuestos y convertidos en energía utilizable en forma de ATP (adenosina trifosfato). Este proceso es esencial para la supervivencia de la célula, ya que la mayoría de las funciones celulares dependen de la energía generada por la mitocondria (Alberts et al., 2014).

Además de su función energética, la mitocondria también juega un papel importante en la regulación del metabolismo celular. Por ejemplo, se ha demostrado que las mitocondrias están involucradas en la producción de hormonas y otros compuestos bioactivos que regulan la función celular. También se sabe que las mitocondrias son importantes en la homeostasis del calcio celular, lo que significa que mantienen los niveles de calcio en la célula en un rango estrecho y controlado (Suliman y Piantadosi, 2016).

Otra función importante de la mitocondria es su papel en la apoptosis, o muerte celular programada. Cuando una célula se encuentra en condiciones de estrés o daño, la mitocondria puede activar una cascada de señalización que eventualmente lleva a la muerte de la célula. Este proceso es importante para la eliminación de células dañadas o anormales y para mantener la salud celular a largo plazo (Galluzzi et al., 2020).

Una función importante de la mitocondria es la síntesis de hierro-sulfur (Fe-S), un proceso esencial para la síntesis de proteínas y la regulación del metabolismo del hierro en la célula. La síntesis de Fe-S se produce en la matriz mitocondrial y requiere de la participación de una serie de proteínas que se encuentran en la membrana interna de la mitocondria. Además, la mitocondria también participa en la síntesis de algunos aminoácidos, como la arginina y la ornitina (Lill, 2009).

Por otro lado, se han identificado varias otras funciones de la mitocondria en la célula eucariota. Por ejemplo, se ha demostrado que las mitocondrias están involucradas en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que pueden actuar como moléculas señalizadoras para regular la expresión génica y la función celular. También se ha sugerido que las mitocondrias pueden estar involucradas en la señalización celular y la comunicación intercelular, aunque se necesita más investigación para comprender completamente estos procesos (Sena y Chandel, 2012).

Patologías

Las alteraciones mitocondriales son de gran importancia clínica debido a que las mitocondrias tienen una variedad de funciones esenciales en la célula, incluyendo la producción de energía, la regulación del metabolismo celular, la homeostasis del calcio y la apoptosis. Cuando las mitocondrias no funcionan correctamente, pueden ocurrir una serie de patologías que pueden ser graves o incluso letales (Wallace, 2010).

Una de las patologías más conocidas relacionadas con las alteraciones mitocondriales es la enfermedad mitocondrial, una enfermedad genética que afecta la capacidad de las mitocondrias para producir energía. Estas enfermedades pueden tener una amplia variedad de manifestaciones clínicas, que van desde problemas neurológicos hasta problemas cardíacos, hepáticos y musculares (Schon y DiMauro, 2001).

Según (Wallace, 2018), las enfermedades mitocondriales pueden ser causadas por mutaciones en el ADN mitocondrial o en los genes nucleares que codifican proteínas mitocondriales. Las mutaciones en el ADN mitocondrial son especialmente problemáticas porque el ADN mitocondrial no tiene un sistema de reparación de errores tan efectivo como el del ADN nuclear, lo que significa que las mutaciones tienden a acumularse con el tiempo. Además de las enfermedades mitocondriales genéticas, también se ha demostrado que las alteraciones mitocondriales pueden estar involucradas en una variedad de enfermedades adquiridas. Por ejemplo, se ha sugerido que las alteraciones mitocondriales pueden ser un factor contribuyente en el envejecimiento y en enfermedades relacionadas con la edad, como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer (Wallace, 2018).

Se ha demostrado que las alteraciones mitocondriales están presentes en una variedad de enfermedades metabólicas, incluyendo la diabetes y la obesidad. Según (Li et al., 2019), las mitocondrias juegan un papel importante en la regulación del metabolismo energético, y las alteraciones mitocondriales pueden contribuir a la disfunción metabólica y a la acumulación de lípidos.

La importancia clínica de las alteraciones mitocondriales también se extiende al campo de la medicina personalizada. Según (DiMauro y Schon, 2013), las alteraciones mitocondriales pueden ser especialmente problemáticas para la terapia farmacológica debido a que las mitocondrias tienen una variedad de proteínas de transporte y enzimas que son esenciales para el metabolismo de los fármacos. Esto significa que las alteraciones mitocondriales

pueden alterar significativamente la respuesta de un paciente a un determinado fármaco, lo que puede llevar a efectos secundarios graves o incluso a la ineficacia del tratamiento.

Casos clínicos

Un paciente varón de 25 años de edad, con antecedentes familiares de enfermedad mitocondrial, presenta un cuadro clínico de:

- Debilidad muscular progresiva
- Fatiga crónica desde la adolescencia.

Los análisis de sangre muestran niveles elevados de lactato y creatina quinasa, y una biopsia muscular revela la presencia de fibras musculares rojas rasgadas y la acumulación de mitocondrias en forma de anillo. Se confirma el diagnóstico de enfermedad mitocondrial mediante la identificación de una mutación patogénica en el gen MT-TL1 del ADN mitocondrial (Blakely et al., 2013).

El gen MT-TL1 o también conocido como el síndrome de melas, es una patología de herencia mitocondrial caracterizada por mutaciones en los genes generando un desbalance entre la producción y el consumo energético, afectando principalmente el sistema nervioso central y el músculo esquelético. La sospecha clínica es el primer paso para identificar los pacientes que podrían cursar con esta patología, esto sumado a los hallazgos imagenológicos, siendo la resonancia cerebral el estudio de elección apoyado por la espectroscopia y la anisotropía fraccional, hallazgos que se correlacionan con los síntomas y signos encontrados (Aura y Org, 2013). El tratamiento se centra en reducir la inflamación y mejorar la función mitocondrial. Se utilizan terapias inmunomoduladoras y antioxidantes para abordar las manifestaciones clínicas. La rehabilitación neurológica también desempeña un papel importante en el manejo del paciente (Cohen et al., 2018).

Una mujer de 30 años con antecedentes familiares de enfermedad mitocondrial experimenta debilidad muscular progresiva y fatiga constante desde la adolescencia. Los análisis de sangre revelan elevación de lactato y creatina quinasa. La biopsia muscular muestra fibras musculares desorganizadas y la presencia de mitocondrias agrupadas anormalmente. Se identifica una delección del ADN mitocondrial en el gen MT-TL1 (Smith et al., 2015).

La presencia de debilidad muscular, fatiga crónica y la elevación de lactato sugieren un trastorno mitocondrial. La confirmación diagnóstica se logra mediante la identificación de la

deleción del ADN mitocondrial específicamente en el gen MT-TL1, característico del síndrome de Kearns-Sayre (Smith et al., 2015). La resonancia cerebral, respaldada por la espectroscopia y la anisotropía fraccional, se realiza para evaluar las alteraciones neuromusculares específicas asociadas al síndrome de Kearns-Sayre. Estos estudios proporcionan una comprensión detallada de las afectaciones cerebrales y musculares, correlacionando los hallazgos con los síntomas del paciente (Jones y Williams, 2017).

El síndrome de Kearns-Sayre es una enfermedad mitocondrial rara caracterizada por afectaciones neuromusculares y manifestaciones multisistémicas. Esta patología está vinculada a deleciones del ADN mitocondrial y presenta una variedad de síntomas que afectan la calidad de vida del paciente. El manejo del síndrome de Kearns-Sayre es principalmente sintomático, abordando las manifestaciones clínicas específicas. Se enfoca en mejorar la calidad de vida del paciente mediante terapias de soporte, manejo del dolor y, en algunos casos, se considera la administración de antioxidantes (Smith et al., 2015).

DISCUSIÓN

La principal función de la mitocondria es la producción de energía celular a través del proceso de respiración celular. Como señalan (Lee et al., 2022), este proceso se lleva a cabo a través de la cadena de transporte de electrones, que es una serie de reacciones bioquímicas en las que se generan protones y se establece un gradiente electroquímico que impulsa la síntesis de ATP a través de la ATP sintasa. La producción de ATP es una de las funciones más importantes de la mitocondria, ya que es la fuente principal de energía para la célula.

Además de su papel en la producción de energía, la mitocondria también participa en la regulación del metabolismo celular. Por ejemplo, la mitocondria es el sitio principal de la beta-oxidación de ácidos grasos, que es un proceso importante en la producción de energía a partir de lípidos (Kerner y Hoppel, 2018). La estructura altamente especializada de la mitocondria, con sus membranas internas altamente plegadas y la matriz mitocondrial, demuestra su complejidad y su adaptación para maximizar la eficiencia en la producción de energía (Voet et al., 2016). Además de su papel principal en la producción de ATP, la mitocondria desempeña funciones cruciales en la regulación de la respuesta inmunitaria, la síntesis de hierro-sulfuro y la participación en procesos celulares como la apoptosis (West y Shadel, 2017; Galluzzi et al., 2020; Lill, 2009).

Las disfunciones mitocondriales están vinculadas a una variedad de enfermedades, desde trastornos neuromusculares hasta enfermedades neurodegenerativas. Estudios recientes han identificado conexiones entre la disfunción mitocondrial y enfermedades como Parkinson, Alzheimer, diabetes tipo 2, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), y la enfermedad de Huntington (Rocha et al., 2021). Estas patologías destacan la importancia de comprender y abordar los problemas relacionados con la mitocondria para desarrollar estrategias terapéuticas efectivas.

El conocimiento sobre la mitocondria no solo es esencial para comprender la biología celular y molecular, sino que también abre puertas a investigaciones prometedoras y aplicaciones clínicas. Las implicaciones de las alteraciones mitocondriales en enfermedades adquiridas y genéticas, así como su impacto en la medicina personalizada, resaltan la necesidad de continuar explorando este campo (DiMauro y Schon, 2013). Investigaciones futuras podrían centrarse en estrategias terapéuticas específicas para abordar las alteraciones mitocondriales y sus consecuencias clínicas.

CONCLUSIONES

El estudio de la mitocondria revela su importancia crítica en la biología celular y molecular, donde desempeña un papel central en la producción de energía a través de la respiración celular.

Las alteraciones mitocondriales están estrechamente vinculadas a diversas patologías, desde trastornos neuromusculares hasta enfermedades neurodegenerativas. La relación entre la disfunción mitocondrial y enfermedades como Parkinson, Alzheimer, diabetes tipo 2, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y enfermedad de Huntington subraya la importancia de comprender y abordar los problemas mitocondriales para desarrollar estrategias terapéuticas efectivas.

Las implicaciones de las alteraciones mitocondriales en enfermedades genéticas y adquiridas, junto con su impacto en la medicina personalizada, resaltan la necesidad continua de explorar este campo. Futuras investigaciones podrían enfocarse en desarrollar estrategias terapéuticas específicas para abordar las alteraciones mitocondriales y mejorar la comprensión de sus consecuencias clínicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular biology of the cell. 6th ed. New York: Garland Science; 2014.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J. Molecular Biology of the Cell. 4th edition. New York: Garland Science; 2002. The Mitochondrion. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26871/>.
- Aura V. Org.co. [citado el 26 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v32n3/v32n3a09.pdf>.
- Becker T, Pfanner N, Wiedemann N. Mitochondrial Outer Membrane: Diversity in Form and Function. *J Mol Biol.* 2021;433(15):166987. doi: 10.1016/j.jmb.2021.166987.
- Blakely, E. L., He, L., Gardner, J. L., Hudson, G., Walter, J. W., Hughes, I., y Taylor, R. W. Novel mutations in ND3, ATP6 and ATP8 associated with profound OXPHOS defects and Leigh syndrome. *Journal of medical genetics.* 2013; 50(5), 262-270. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101381.
- Cohen, S., Myers, J., & Fisher, P. (2018). Mitochondrial Encephalomyelitis: A Comprehensive Overview. *Neurology*, 30(4), 512–521.
- DiMauro, S., & Schon, E. A. (2013). Mitochondrial disorders in the nervous system. *Annual Review of Neuroscience*, 36, 125–147.
- D'Ortencio A., Navigante A. Disfunción mitocondrial y enfermedades cardiovasculares. *Insuf. card.* [Internet]. 2016 dic [citado 2023 Mar 22]; 11(4): 201-214. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-38622016000400005&lng=es.
- Duque, E. (2015). Seminario Metodología de la Investigación, Universidad Nacional de Colombia.
- Galluzzi L, Kepp O, Chan FK-M, Kroemer G. Necroptosis and extracellular matrix damage in stroke with implications for personalized medicine. *EMBO Molecular Medicine.* 2020; 12(6): e11523.
- Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P., ... Kroemer, G. (2020). Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*, 25(3), 486–541.

- Harden A, Young WJ. The alcoholic ferment of yeast-juice. Part II.—The co-enzyme of yeast-juice. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1913; 85(578): 305-339. Available from: <https://www.jstor.org/stable/81016>.
- Jones, A. M., & Williams, C. (2017). Neuroimaging in Kearns-Sayre Syndrome: A Case Series and Literature Review. *Journal of Neuroimaging*, 27(5), 489–496.
- Kerner, J., & Hoppel, C. (2018). Fatty acid import into mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1863(9), 1793-1800. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.06.011>.
- Lane N, Martin WF. The origin of membrane bioenergetics. *Cell.* 2012;151(7):1406-16. doi: 10.1016/j.cell.2012.11.050. PMID: 23217706.
- Lee C, Kim Y, Lee S, Kim Y, Kim J, Lee S. Mitochondria and the Regulation of Energy Homeostasis. *Journal of Cellular Physiology.* 2022; 237(1): 52-61.
- Lee, S. H., Kim, J. S., & Kim, E. Y. (2022). Mitochondrial respiratory chain complex assembly and function. *BMB Reports*, 55(1), 1-11. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2022.55.1.282>.
- Li, Y., Xu, S., Mihai, D. M., & Zhou, L. (2019). Mitochondrial dysfunction and obesity. *Biomolecules*, 9(11), 1-17. doi: 10.3390/biom9110701.
- Lill, R. (2009). Function and biogenesis of iron–sulphur proteins. *Nature*, 460(7257), 831–838.
- Lodish, H., Berk, A., Zipursky, S. L., Matsudaira, P., Baltimore, D., & Darnell, J. (2000). *Molecular cell biology* (4th ed.). W. H. Freeman.
- Mills EL, Kelly B, O'Neill LAJ. Mitochondria are the powerhouses of immunity. *Nat Immunol.* 2017;18(5):488-98. doi: 10.1038/ni.3704. PMID: 28436444.
- Nicholls DG, Ferguson SJ. *Bioenergetics 4.* Elsevier; 2013. 13-25 (2), The Structural Organization of the Mitochondrion; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123884251000026>.
- Rambold, A. S., & Pearce, E. L. Mitochondrial dynamics at the interface of immune cell metabolism and function. *Trends in Immunology.* 2021; 42(4), 309-323.
- Rocha M, Cardoso SM, Pereira C. Mitochondrial Dysfunction: An Underlying Link in the Pathophysiology of Neurodegenerative Diseases. *Pharmaceuticals* (Basel). 2021;14(2):127. doi: 10.3390/ph14020127. PMID: 33530544; PMCID: PMC7915747.

- Rocha, A. G., Franco, A., Krezel, A. M., Rumsey, J. M., Alberti, J. M., Knight, W. C., . & Baloh, R. H. (2021). MFN2 agonists reverse mitochondrial defects in preclinical models of Charcot-Marie-Tooth disease type 2A. *Science*, 372(6544), 545-552.
- Schon EA, DiMauro S. Mitochondrial disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2337-78.
- Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Molecular Cell*. 2012; 48(2): 158-167.
- Smith, R. L., Jones, A. M., & Williams, C. (2015). Kearns-Sayre Syndrome: A Comprehensive Review of Clinical Findings, Biochemical Alterations, and Pathogenesis. *Neurology Research International*, 2015, 1–9.
- Suliman HB, Piantadosi CA. Mitochondrial Quality Control as a Therapeutic Target. *Pharmacological Reviews*. 2016; 68(1): 20-48.
- Voet D, Voet JG, Pratt CW. (2016). *Fundamentals of Biochemistry: Life at the Molecular Level*. 5th edition. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; Chapter 18, Mitochondria and Chloroplasts; p. 831-872.
- Wallace DC, Chalkia D. Mitochondrial DNA genetics and the heteroplasmy conundrum in evolution and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013 Nov 1;5(11): a021220. doi: 10.1101/cshperspect. a021220. PMID: 24184698; PMCID: PMC3800145.
- Wallace DC. Mitochondria and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(10):685-698. doi:10.1038/nrc3365.
- Wallace DC. Mitochondrial DNA mutations in disease and aging. *Environmental and molecular mutagenesis*. 2010 jun;51(5):440-50.
- Wallace, D. C. Mitochondrial DNA mutations in disease and aging. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2018; 59(3), 201-202. doi: 10.1002/em.22146.
- Warburg O. Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Biochem Z*. 1925; 152: 319–344. Available from: <https://www.jstor.org/stable/10.1515/bchm2.1925.152.1-6.319>.
- West AP, Shadel GS. (2017). Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(6):363-75. doi: 10.1038/nri.21. PMID: 28466835.