

RESEARCH

Mitocondrias anormales en el tejido muscular

Julia Del Río Toledo^{*}
, Javier Méndez Parrilla
, Juan Jesús Rus Muñoz
and Benjamín Cortés Fernández

^{*}Correspondence:
juliadelrio2003@uma.es
ETSI Informática, Universidad de
Málaga, Málaga, España
Full list of author information is
available at the end of the article

Abstract

Keywords: sample; article; author

1 Introducción

Las mitocondrias, además de ser la principal fuente de ATP, desempeñan funciones esenciales en la regulación del metabolismo celular, incluyendo la catabolización de nutrientes y la gestión de la homeostasis redox [1]. A lo largo de la evolución eucariota, su forma y comportamiento se adaptaron para garantizar la transmisión precisa de su genoma y responder a las demandas celulares [2]. En tejidos de alta demanda energética como el músculo esquelético, las mitocondrias juegan un papel crucial en la flexibilidad metabólica y la adaptación a estímulos como el ejercicio [3, 4]. La disfunción mitocondrial contribuye a diversas patologías [5], neurodegenerativas, cancerígenas [6] o musculoesqueléticas [7].

La relación entre las mitocondrias y el músculo esquelético es fundamental para comprender el metabolismo energético y la adaptación muscular. La biogénesis mitocondrial y la captación de glucosa estimulada por contracción son procesos clave que se ven influenciados por factores como el óxido nítrico [8] o el OPA1 (Optic Atrophy 1) [9]. Además, el ejercicio regular desencadena adaptaciones moleculares que optimizan el rendimiento muscular y la salud mitocondrial [10, 11]. Sin embargo, con el envejecimiento, la dinámica mitocondrial y la capacidad de mitofagia pueden verse comprometidas, afectando así la funcionalidad muscular [12, 13].

La mitofagia es el proceso mediante el cual las mitocondrias dañadas se eliminan selectivamente. Los defectos en dicho proceso pueden llevar a la acumulación de mitocondrias disfuncionales, afectando aún más la salud muscular. [13] La disfunción mitocondrial [14] en estos tejidos se ha asociado con varias patologías relacionadas con la edad, incluidas la insuficiencia cardíaca y la sarcopenia [15]. La reducción de la función mitocondrial en el músculo esquelético contribuye a la pérdida de masa muscular y fuerza, lo que afecta significativamente la movilidad y la calidad de vida. Otro factor determinante que provocan las mitocondrias disfuncionales es el aumento de ROS (especies reactivas de oxígeno), provocando daño oxidativo en músculos y otros tejidos. [16]

Además, la disrupción en la dinámica mitocondrial (fusión y fisión) contribuye a la atrofia muscular, con un aumento de mitocondrias hinchadas y fragmentadas. Estas alteraciones son comunes en enfermedades como la distrofia muscular, donde

la pérdida de proteínas estructurales agrava los efectos negativos de la disfunción mitocondrial en el tejido muscular.

En concreto, este estudio, examinará los genes vinculados a la patología HP:0008316 (mitocondrias anormales en el tejido muscular) mediante técnicas de biología de sistemas. Nuestro objetivo es investigar, construir y analizar redes biológicas para identificar las vías y procesos relacionados con las enfermedades asociadas a esta condición.

2 Materiales y métodos

2.1 Materiales

El estudio se basó en una lista de genes que se obtuvo de la base de datos NCBI (National Center for Biotechnology Information). Esta lista, en formato de texto plano, contenía información relevante sobre los genes relacionados con la función mitocondrial y su expresión. La lista incluía dos columnas:

ID: Un identificador único del gen en la base de datos NCBI, en el formato NCBIGene :{número}. Nombre: El nombre correspondiente del gen, que describe su función o tipo.

Ejemplo de las primeras entradas de los datos utilizados:

id name7 NCBIGene:10939 AFG3L2

NCBIGene:55572 FOXRED1

NCBIGene:4508 MT-ATP6

NCBIGene:4512 MT-CO1

...

2.2 Herramientas Utilizadas

Para la implementación del análisis de los datos y la visualización de la red se utilizó Python.

Las bibliotecas utilizadas fueron Pandas (manipulación de los datos), Requests (para realizar solicitudes HTTP a la API de STRINGdb y obtener datos de interacciones proteicas), Networkx (para crear, manipular y visualizar grafos de interacciones) y Matplotlib (para la visualización gráfica de los datos en forma de red).

2.3 Métodos

2.3.1 Obtención de datos y construcción de la red de interacciones

El análisis comenzó con la recopilación de genes asociados a nuestro fenotipo (HP:0008316 (mitocondrias anormales en tejido muscular)). Desarrollamos un script en Python que interactuaba con la API de la Ontología del Fenotipo Humano (**HPO**) para extraer dichos genes. El script utilizaba la biblioteca *requests* para realizar solicitudes GET a la API y guardaba la lista de genes en un archivo de texto.

La lista obtenida se procesó para analizar sus interacciones proteicas utilizando la API de **STRINGdb**. Se definieron los siguientes parámetros para la solicitud:

- Especie: Homo sapiens (código NCBI: 9606).
- Umbral de confianza: 0.8 para incluir solo las interacciones de alta fiabilidad.

- Tipo de red: *confidence* para enfocarse en interacciones respaldadas por evidencia experimental y predictiva.

La respuesta de la API se convirtió en un DataFrame usando *pandas* y se construyó un grafo con *NetworkX*, donde los nodos representaban genes y las aristas, las interacciones proteicas. Las aristas fueron ponderadas de acuerdo a la puntuación de confianza.

La visualización del grafo se realizó con *matplotlib*, mostrando la red de interacciones y etiquetando las aristas con sus puntajes de interacción.

2.3.2 *Análisis de la red y visualización avanzada*

El análisis detallado de la red se llevó a cabo en **R** usando la biblioteca **iGraph**. En primer lugar, se importaron los datos correspondientes a los nodos y aristas de la red desde archivos CSV generados previamente a partir del análisis con STRINGdb. Estos datos incluían información sobre las conexiones entre los genes y las características asociadas a cada nodo.

Una vez cargados, se generó un grafo dirigido utilizando la función *graph_from_data_frame()*, que permitía establecer la red con la dirección de las interacciones y asignar atributos a los nodos y aristas. Este grafo fue visualizado con diversas configuraciones para explorar las características de la red de forma más profunda. Se realizaron múltiples pruebas de visualización, ajustando parámetros como el tamaño y el color de los nodos, de manera que reflejaran atributos específicos, tales como el grado de conectividad o la pertenencia a una comunidad.

El análisis de conectividad fue un paso clave en la evaluación de la red, ya que permitió identificar los genes con mayor número de conexiones, conocidos como “hubs”. Estos genes tienen una relevancia significativa en la red biológica, ya que suelen estar asociados con funciones críticas y pueden actuar como puntos de control en los procesos celulares. Para visualizar la distribución del grado de los nodos, se construyeron histogramas que mostraban cómo se distribuían las conexiones en la red y se creó un mapa de calor que representaba el peso de las aristas, proporcionando una vista global de la intensidad de las interacciones.

La representación gráfica de la red se llevó a cabo utilizando la función *plot()* de iGraph, ajustando parámetros visuales como el tamaño de los nodos, la curvatura de las aristas y la disposición de los nombres de los genes en el gráfico. En algunos casos, se emplearon paletas de colores específicas para resaltar comunidades de genes, utilizando el método de detección de comunidades basado en algoritmos como la propagación de etiquetas. Este enfoque permitió no solo visualizar la red, sino también identificar subgrupos de genes con patrones de interacción similares, lo que facilitó la comprensión de posibles agrupaciones funcionales en la red de interacciones proteicas.

2.3.3 *Análisis de enriquecimiento funcional*

El análisis de enriquecimiento funcional se realizó en Python utilizando herramientas para determinar los procesos biológicos y las vías metabólicas sobrerrepresentadas en los genes de la red. Los resultados se exportaron a archivos CSV y se visualizaron mediante gráficos para facilitar la interpretación.

3 Resultados

4 Discusión

5 Conclusiones

Abreviaciones

Indicar lista de abreviaciones mostrando cada acrónimo a que corresponde

Disponibilidad de datos y materiales

[Enlace al proyecto en GitHub](#)

Contribución de los autores

Usando las iniciales que habéis definido al comienzo del documento, debeis indicar la contribución al proyecto en el estilo: J.E : Encargado del análisis de coexpresión con R, escritura de resultados; J.R.S : modelado de red con python y automatizado del código, escritura de métodos; ... OJO: que sea realista con los registros que hay en vuestros repositorios de github.

Author details

ETSI Informática, Universidad de Málaga, Málaga, España.

References

- Spinelli, J.B., Haigis, M.C.: The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism (2018). doi:[10.1038/s41556-018-0124-1](#)
- Friedman, J.R., Nunnari, J.: Mitochondrial form and function (2014). doi:[10.1038/nature12985](#)
- Memme, J.M., Erlich, A.T., Phukan, G., Hood, D.A.: Exercise and mitochondrial health. *Journal of Physiology* **599** (2021). doi:[10.1113/JP278853](#)
- Smith, J.A.B., Murach, K.A., Dyar, K.A., Zierath, J.R.: Exercise metabolism and adaptation in skeletal muscle (2023). doi:[10.1038/s41580-023-00606-x](#)
- Quintana-Cabrera, R., Scorrano, L.: Determinants and outcomes of mitochondrial dynamics (2023). doi:[10.1016/j.molcel.2023.02.012](#)
- Chan, D.C.: Mitochondrial dynamics and its involvement in disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* **15** (2020). doi:[10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032711](#)
- Liu, S.Z., Marcinek, D.J.: Skeletal muscle bioenergetics in aging and heart failure. *Heart Failure Reviews* **22** (2017). doi:[10.1007/s10741-016-9586-z](#)
- McConell, G.K., Wadley, G.D.: Potential role of nitric oxide in contraction-stimulated glucose uptake and mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. In: *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, vol. 35 (2008). doi:[10.1111/j.1440-1681.2008.05038.x](#)
- Noone, J., O’Gorman, D.J., Kenny, H.C.: OPA1 regulation of mitochondrial dynamics in skeletal and cardiac muscle (2022). doi:[10.1016/j.tem.2022.07.003](#)
- Hargreaves, M., Spriet, L.L.: Skeletal muscle energy metabolism during exercise (2020). doi:[10.1038/s42255-020-0251-4](#)
- Egan, B., Zierath, J.R.: Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation (2013). doi:[10.1016/j.cmet.2012.12.012](#)
- Hood, D.A., Memme, J.M., Oliveira, A.N., Triolo, M.: Maintenance of Skeletal Muscle Mitochondria in Health, Exercise, and Aging (2019). doi:[10.1146/annurev-physiol-020518-114310](#)
- J, L.-G.: Mitochondrial dynamics and mitophagy in skeletal muscle health and aging. *International Journal of Molecular Sciences* **22** (2021). doi:[10.3390/ijms22158179](#)
- Chen, T.H.: Mitochondrial dysfunction as an underlying cause of skeletal muscle disorders. *International Journal of Molecular Sciences* **23** (2022). doi:[10.3390/ijms232112926](#)
- Boengler, K.: Mitochondria and ageing: role in heart, skeletal muscle and adipose tissue. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* **8** (2017). doi:[10.1002/jcsm.12178](#)
- Javadov, S.: Mitochondria-targeted antioxidant preserves contractile properties and mitochondrial function of skeletal muscle in aged rats. *Oncotarget* **6** (2015). doi:[10.18632/oncotarget.5783](#)