

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

2.1.1 *Programas*

R es un lenguaje de programación y un entorno estadístico muy utilizado en bioinformática, análisis de datos y ciencia de datos. Sirve para realizar análisis estadísticos complejos, visualización de datos y manipulación de datos biológicos, como análisis de expresión genética para lo que lo estamos utilizando en este caso. Fue desarrollado por Robert Gentleman y Ross Ihaka en la Universidad de Auckland, Nueva Zelanda, y es un proyecto de código abierto mantenido por la comunidad R.

Python es un lenguaje de programación, conocido por su simplicidad, versatilidad y eficiencia a la hora de programar. Se utiliza en análisis de datos, desarrollo de modelos, análisis bioinformático, y en el manejo y procesamiento de grandes volúmenes de datos biológicos. Fue creado por Guido van Rossum y ha crecido hasta convertirse en uno de los lenguajes más populares, con una comunidad activa que proporciona múltiples herramientas y bibliotecas.

2.1.2 *Bases de Datos*

HPO (Human Phenotype Ontology) es una base de datos que proporciona una clasificación estándar de los términos fenotípicos humanos, cada uno con un identificador único. En el contexto de la investigación genética, HPO permite relacionar los fenotipos observables ("mitocondrias anormales en el tejido muscular", identificado por HP:0008316) con genes y enfermedades específicas. Esto facilita el análisis y busca de datos genéticos en función de características fenotípicas. Es mantenido por la comunidad científica, específicamente por el equipo de Monarch Initiative, para mejorar la precisión en los estudios de fenotipos y genética humana.

StringDB es una base de datos que contiene información sobre interacciones proteína-proteína (PPI), recopilada de diversas fuentes como experimentos, bases de datos públicas y predicciones computacionales. Esta base de datos permite investigar redes de proteínas interconectadas, facilitando el análisis de cómo las proteínas interactúan en diferentes contextos biológicos, algo esencial en estudios genéticos como los relacionados con HPO. Desarrollada por un consorcio de investigadores y está disponible como un recurso en línea gratuito para la comunidad científica.

El **NCBI** (National Center for Biotechnology Information) es un centro de investigación en biotecnología de Estados Unidos que proporciona acceso a una vasta

colección de bases de datos biológicas y genómicas. Es utilizado para acceder a datos sobre genes, proteínas y secuencias genómicas, y proporciona herramientas de análisis. Nosotros lo utilizamos junto a HPO, para facilitar la correlación entre genes específicos y fenotipos. Fue fundado por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos y es un recurso fundamental para la investigación genética y bioinformática.

2.1.3 Bibliotecas

Igraph es una biblioteca para el análisis y la visualización de redes complejas, desarrollada en múltiples lenguajes, incluyendo Python y R. En bioinformática, se usa para construir y analizar redes de interacciones biológicas, como redes de proteínas o genes, ayudando a visualizar cómo las proteínas relacionadas con un fenotipo específico pueden interactuar entre sí. Desarrollado por una comunidad internacional de programadores y científicos.

Pandas es una biblioteca en Python que facilita la manipulación y el análisis de datos mediante estructuras de datos como DataFrames. En estudios bioinformáticos, pandas se utiliza para manejar y procesar grandes volúmenes de datos, como los obtenidos de bases de datos genéticas. Es útil para organizar los datos de HPO y facilitar su análisis. Fue creada por Wes McKinney y es ahora una biblioteca ampliamente adoptada en el ámbito de la ciencia de datos.

Requests es una biblioteca de Python que permite realizar solicitudes HTTP de forma sencilla. Es utilizada para acceder a APIs y extraer datos de bases de datos en línea, como HPO o StringDB, permitiendo automatizar la obtención de datos relevantes para el estudio de fenotipos y genes. Fue desarrollada por Kenneth Reitz y es una de las bibliotecas más populares para trabajar con APIs en Python.

Networkx es una biblioteca en Python para la creación, manipulación y análisis de redes complejas. Se utiliza para modelar y analizar redes de interacciones genéticas o de proteínas. Por ejemplo, en el análisis de datos de StringDB, networkx permite estudiar las relaciones entre proteínas de forma visual y cuantitativa. Es una biblioteca de código abierto mantenida por la comunidad, utilizada ampliamente en estudios de redes biológicas y sociales.

Matplotlib.pyplot es una biblioteca de Python que permite crear gráficos y visualizaciones de datos de forma detallada y personalizada. Lo utilizamos para representar datos biológicos y resultados de análisis de manera visual, lo cual facilita la interpretación de datos complejos, como los patrones de interacción entre proteínas o genes relacionados con un fenotipo específico. Fue desarrollada por John D. Hunter y es mantenida por la comunidad científica y de datos.

2.2 Métodos

2.2.1 Obtención de datos y construcción de la red de interacciones

El análisis comenzó con la recopilación de genes asociados 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.

2.2.2 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.

2.2.3 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](#)