

Artículo de revisión

Enfermedades de herencia mitocondrial que cursan con sordera. I. Antecedentes evolutivos y moleculares

Juan E. Domínguez Aburto López,* Fabiola Huesca Hernández*

Resumen

Recientemente el estudio de las mitocondrias humanas llamó el interés de la comunidad científica por varios motivos: se usan como marcador antropológico molecular para rastrear o estudiar movimientos migratorios, evolutivos o ambos; se implican en varias enfermedades genéticas de tipo metabólico, así como neurodegenerativas o trastornos de ansiedad y en procesos carcinogénicos o apoptóticos. Con herencia mitocondrial se relacionan 37 rasgos, de ellos 16 son enfermedades, como las de Alzheimer y Parkinson, diabetes y sordera. Las enfermedades de origen mitocondrial son un grupo heterogéneo clínica, bioquímica y genéticamente, difíciles de diagnosticar por varias razones: a) expresión clínica variable: casi siempre cursan como conjunto de síntomas no explicables, neurológicos o extraneuromusculares, que afectan a órganos no relacionados entre sí; b) el doble control genético (nuclear y mitocondrial) de los complejos que constituyen la cadena de transporte electrónico favorece su complejidad: aunque son enfermedades hereditarias en ocasiones aparecen como casos esporádicos, no hay antecedentes familiares; c) no tienen tiempo de aparición establecido, puede ser al nacimiento o en la vejez, y d) las pruebas de laboratorio para confirmarlas son especializadas y la tecnología, sofisticada y compleja. Se presentan conceptos básicos de biología, genética y evolución de la mitocondria, para conocer y entender que las alteraciones en la cadena respiratoria celular tienen consecuencias multisistémicas; a fin de contribuir a entender sus causas y factores relacionados. Aún no hay tratamiento para los síndromes mitocondriales, sólo paliativos, quizá pronto puedan resolverse con tratamiento génico.

Abstract

Recently, studies of human mitochondria caught attention of scientific community, for many reasons: they've been used as molecular anthropologic markers, useful for screening or research migratory and/or evolutionary movements; they've been implicated in many metabolic type genetic diseases, as well as in neurodegenerative diseases or anxiety disorders, and in carcinogenic or apoptotic processes. Thirty-seven traits are associated with hereditary mitochondria, 16 of them are pathologies like Alzheimer and Parkinson diseases, and diabetes or deafness. Mitochondrial-caused diseases are a group of clinical, biochemical and genetic heterogenic entities, with complex diagnose due to several reasons: a) variability of clinic presentation: almost always associated with unexplained symptoms, neurological or extraneuromuscular, affecting unrelated organs; b) double genetic control (nuclear and mitochondrial) of electronic transportation chain constitutive complexes favor diseases' complexity: even being hereditary diseases, occasionally emerge as sporadic cases, without familiar history; c) they haven't established onset, can be neonatal or aged pathologies, and d) laboratory tests required to confirm them are specialized, and its technology sophisticated and complex. Here we present some basic concepts of biology, genetics and evolution of mitochondria, to better know and understand that its respiratory cell chain alterations have multi-systemic health consequences. We hope to contribute to understand its etiology and related factors. Until now there isn't a therapy for mitochondrial syndromes, only palliative treatments. Perhaps they soon can be resolved through genetic therapy.

Palabras clave:

enfermedades de herencia mitocondrial,
sordera.

Key words:

mitochondrial hereditary diseases,
deafness.

*Laboratorio de genética de la comunicación humana. División de investigación, subdirección de enseñanza e investigación, Instituto Nacional de Rehabilitación, SS, México.

Correspondencia: Dr. Juan E. Domínguez Aburto López. División de investigación, Subdirección de Enseñanza e Investigación, Instituto Nacional de Rehabilitación. Calzada México Xochimilco 289, colonia Arenal de Guadalupe, CP 14389, México, DF. Tel. 5599-1000, ext. 19215. E-mail: jedal@salud.gob.mx

Mitocondrias

Las mitocondrias son orgánulos celulares móviles y plásticos con diámetro entre 0.5 y 1 μm , compuestos por dos membranas, interna y externa, que engloban una matriz densa con múltiples enzimas del metabolismo intermediario, que constantemente cambian de forma e incluso se fusionan entre ellas y se vuelven a separar. Se desplazan por el citoplasma gracias a su relación con los microtúbulos, lo que les confiere su distribución y orientación característica en cada tipo celular. Son responsables de suministrar la energía necesaria para el funcionamiento de la célula; además intervienen en los procesos de desdoblamiento y síntesis de carbohidratos, grasas y aminoácidos.

Al interior de su matriz tienen lugar los siguientes procesos: a) oxidación β ; b) ciclo de Krebs; c) fosforilación oxidativa, y d) transporte electrónico a través de la cadena respiratoria.¹

Una de sus particularidades es la de poseer un sistema genético propio con toda la maquinaria necesaria para su expresión, es decir, para replicar, transcribir y traducir la información genética que contiene.

Los caracteres moleculares básicos y peculiares del sistema genético mitocondrial se descubrieron a principios del decenio de 1980²⁻⁴ y en 1988 se encontraron las primeras mutaciones relacionadas con enfermedades: como neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL),⁵ miopatía⁶ o síndrome de Kearns-Sayre.⁷

Origen simbiótico

Dentro de la célula de cualquier eucarionte (organismo cuyas células tienen núcleo) se puede encontrar ADN sólo en dos lugares: el núcleo, donde se encuentra la mayor parte del ADN, y las mitocondrias, por el origen simbiótico propuesto por Margulis y col.⁸ Debido a varias características, la teoría endosimbiótica propone que estos orgánulos evolucionaron a partir de bacterias que fueron endocitadas hace millones de años, lo que permitió a los huéspedes anaerobios supervivir a la creciente concentración de oxígeno atmosférico.

Las características indicativas del origen filogenético de la mitocondria son: a) aunque se encuentren en el exterior de la célula, durante corto tiempo, mantienen su aparato genético, incluido el propio ADN, ARNm, ARNt y los ribosomas encerrados en las membranas mitocondriales; b) al igual que el ADN bacteriano, el suyo tampoco está compactado en forma de cromosoma eucarionte, sino que es circular; c) a diferencia del cromosoma que se encuentra en el núcleo de la célula en que vive, no está recubierto por histona alguna; d) las mitocondrias ensamblan proteínas en ribosomas que son muy semejantes a los ribosomas de las bacterias; e) los ribosomas de las mitocondrias y los de las bacterias respiradoras suelen ser sensibles exactamente a los mismos antibióticos, por ejemplo la estreptomycinina; f) como la mayor parte de las bacterias, y a diferencia de la complicada

reproducción del resto de las células nucleadas, las mitocondrias se dividen en dos para reproducirse, normalmente en momentos distintos cada una e independientes de la reproducción del resto de la célula. Además realizan transferencia genética no sistemática que caracteriza el sexo bacteriano.

Las secuencias de genes mitocondriales permiten rastrear los orígenes de las mitocondrias hacia un ancestro de los miembros de la subdivisión de las rickettsias, a la cual pertenecen parásitos intracelulares obligados de los géneros *Rickettsia*, *Anaplasma* y *Ehrlichia*.^{9,10} Una hipótesis alternativa, la del hidrógeno, sugiere que los eucariontes se originaron por la asociación metabólica entre una proteinobacteria α anaerobia facultativa que generaba hidrógeno y bióxido de carbono como productos de desecho, y una *Archaea* metanogena anaerobia estricta y autotrófica cuyo metabolismo dependía del hidrógeno. Esta propuesta explica las posibles presiones evolutivas que favorecieron el establecimiento de la endosimbiosis (figura 1).^{11,12}

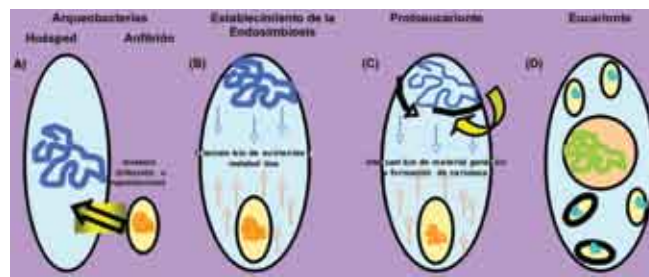


Figura 1. Origen simbiótico de las mitocondrias. A) Evolución de dos arqueobacterias para formar el primer organismo eucarionte, con núcleo y mitocondrias. En principio una relación parasitoide se torna en una endosimbiosis, donde ambos organismos obtienen beneficios, intercambiando nutrientes y metabolitos (B). El incremento metabólico trae como consecuencia una acidificación del medio que rodea al ADN del huésped, lo que es tóxico, por lo que para defenderse comienza a invaginarse la membrana celular (C), misma que no es suficiente, por lo que pone una doble membrana que da por resultado una pared dura o carioteca que es la parte visible del núcleo. A la par de este fenómeno, se realiza un intercambio de genes entre las células huésped y anfitriona, con lo que se estrecha la interdependencia y finalmente el ADN del anfitrión no sólo se pierde, sino que muta, por lo que deja de poder vivir fuera de la célula.

Se supone que el ancestro debió ser un feroz depredador, quizá parecido a las bacterias depredadoras modernas gramnegativas como *Bdellovibrio*, *Paracoccus*¹³ o *Rickettsia*.¹⁴ Debió ser un microorganismo capaz de respirar oxígeno o supervivir en ausencia de él. Los antepasados de las mitocondrias invadían otras bacterias y se reproducían en su interior. Al principio los huéspedes invadidos apenas podían mantenerse vivos, pero con el tiempo la hostilidad se convirtió en intercambio. Finalmente, algunas de las presas desarrollaron tolerancia a sus depredadores aerobios, que entonces permanecieron vivos y en perfectas condiciones en el interior rico en nutrientes del hospedador. Los dos tipos de microorganismos utilizaban los productos del metabolismo del contrario, lo que estableció la simbiosis (relación en la cual dos organismos tienen benefi-

cios mutuos), que llegó a ser permanente pues se asociaron y complementaron las carencias del otro, uno biotransforma el oxígeno que amenaza al anfitrión y otro aporta seguridad física y es fuente de alimento para su huésped. Esta relación, que les reporta beneficios mutuos, aumenta paulatinamente la interdependencia y se consolida con tres procesos:

- **Primero:** cuando el anfitrión se vuelve por completo dependiente del metabolismo aerobio para asegurar su viabilidad.
- **Segundo:** cuando el huésped pierde más de 90% de su genoma (de 3,000 o 4,000 genes iniciales pasa a unas docenas, en el caso de las mitocondrias humanas 37 genes), parte del cual es adquirido por el anfitrión. Lo que explica que los genes reguladores de las mitocondrias estén ubicados en el ADN nuclear (ADNn), y también la existencia de un aparato primitivo, sintetizador de proteínas (ADN, ribosoma y ciertas enzimas) en las actuales mitocondrias. El mismo proceso ocurre en los cloroplastos de las células vegetales, con lo que el huésped se convierte en protomitocondria, que depende única y exclusivamente de los nutrientes del hospedador, que se convierte en protoeucarionte.

- Tercero y fin del proceso: el ADN mitocondrial (ADNm) no sólo se pierde sino que además muta y queda incapacitado para ser autosuficiente fuera de la célula hospedadora.

Los productos de la mitocondria y la actividad metabólica aumentada amenazan con dañar el patrimonio genómico del protoeucarionte, así que crea una barrera o pared para protegerlo y delimitarlo, estructura que conocemos como carioteca, la parte más visible del núcleo, en un principio por la invaginación de la pared celular, que terminó por rodear completamente el material genético.

Al proporcionar la energía que requiere la célula y tener ADN propio, las mitocondrias pueden duplicarse independientemente de la célula, por lo que su número y disposición pueden variar según el tipo de célula y sus requerimientos energéticos.

Genoma mitocondrial

El genoma mitocondrial tiene las siguientes características:

- Se constituye por un cromosoma (molécula circular de ADN circular) como el de las bacterias, aunque éste es doble o de cadena doble. Estas cadenas son complementarias con proporción muy dispar de bases nitrogenadas de citosina-guanina, porque tienen peso molecular muy distinto, lo que las distingue: una es cadena pesada o H (*heavy*, con peso de 5.17 megadaltons), y otra, ligera o L (*light*, con peso molecular de 5.06 megadaltons). Sin intrones y ambas con igual número de bases (figura 2).
- Tiene disposición continua de genes, sin nucleótidos intermedios que separen un gen de otro, ni intrones.
- Tiene poliploidismo, esto es, alto número de copias de ADN en cada mitocondria, entre 2 y 10 moléculas, que proporciona caracteres genéticos que los diferencia del ADN nuclear.

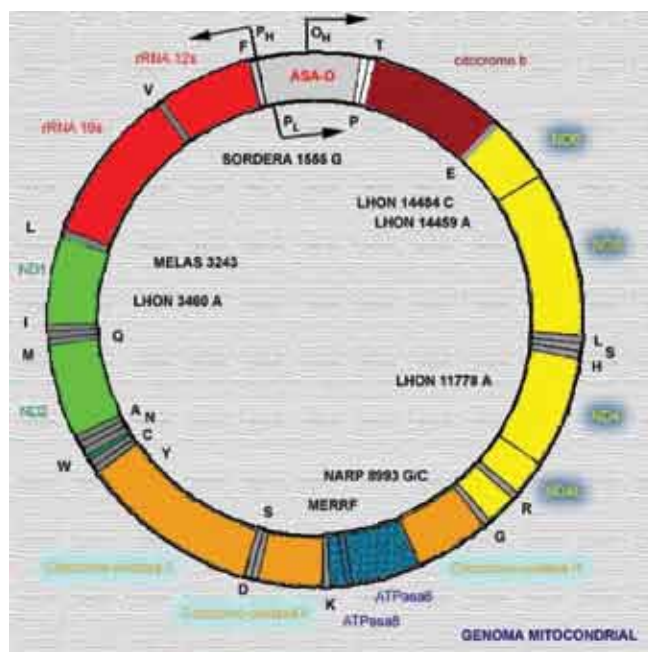


Figura 2. Cromosoma mitocondrial. Se muestran la ubicación de los principales genes y las enfermedades mitocondriales.

- La longitud del ADNm tiene un total de 16,569 bases que involucran a 5,523 codones, que fue la primera mitocondria secuenciada o secuencia de Cambridge,¹⁵ considerablemente más pequeño que el genoma de una levadura, y unas 8,000 veces menor que un cromosoma promedio.¹⁶ Aunque existen otras muestras secuenciadas, todas giran alrededor de este número, bajo el supuesto de que son variaciones étnicas.
- Tiene un total de 37 genes, que se pueden agrupar por sus productos: 13 genes que codifican para ARN mensajeros y por lo tanto para 13 proteínas; 22 genes que codifican para 22 ARN de transferencia (ARNt), y dos genes que codifican para dos ARN ribosómicos (ARNr) mitocondriales.
- En la cadena H tiene 28 de los genes mitocondriales, que se dividen en: a) 12 para proteínas, que son las seis subunidades de la NADH deshidrogenasa, las tres subunidades del citocromo oxidasa, las dos subunidades de la ATPasa y el citocromo B; b) las dos subunidades del ARNr, y c) 14 genes codificadores del ARNt.
- La cadena L codifica los nueve genes restantes del patrimonio mitocondrial, esto es, una subunidad de la NADH deshidrogenasa y ocho de ARNt.
- Es de herencia estrictamente materna con patrón vertical no mendeliano. La madre transmite su ADNm a todos sus hijos, pero sólo sus hijas lo transmitirán a todos los miembros de la siguiente generación y así sucesivamente, porque al momento de la fecundación del ovocito sólo se tienen las mitocondrias de éste. Las del espermatozoide, que se encuentran en el cuello, son desechadas porque sólo entra el pronúcleo masculino, las

pocas que logran entrar son eliminadas mediante un proceso activo (figura 3).^{17,18}

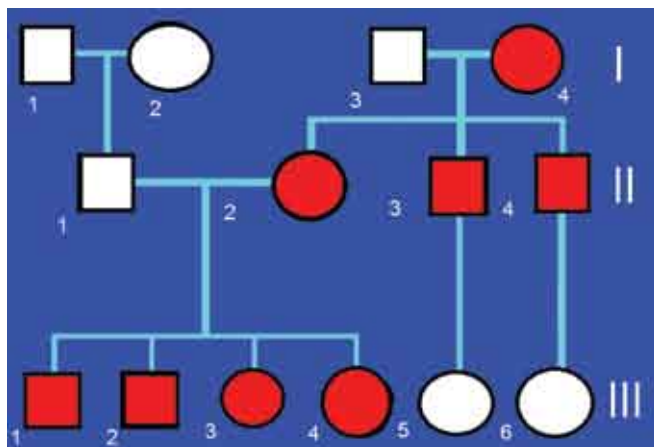


Figura 3. Árbol genealógico de herencia mitocondrial que muestra que la enfermedad (en color rojo) inicia con la mujer (círculo) I-4 y la trasmite a sus tres hijos, II-2, II-3, II-4. Mientras que II-2 transmite a todos sus hijos la enfermedad, los hijos varones (cuadrados), es decir II-3 y II-4, no tienen hijos afectados por la enfermedad. Esto se debe a que las mitocondrias son heredadas de la rama materna.

- Posee alta tasa de mutación espontánea, como en las bacterias, 10 veces superior a la del ADNn. Esto podría deberse a que continuamente se producen radicales de oxígeno, como consecuencia de la oxidación final de los compuestos carbonatados, es decir el transporte de electrones, que pueden dañar el ADN no protegido ya sea por proteínas histónicas o nucleosomas, o mecanismos de reparación. Por eso existe variación muy grande de secuencias entre individuos de la misma especie, de hasta 70 nucleótidos.¹⁸

- Se propuso que las mutaciones se acumulan sobre todo en los tejidos senescentes, porque en ellos, y por las propias mutaciones, disminuye la capacidad respiratoria, lo que afecta la fosforilación oxidativa. Este mecanismo se propone como responsable, al menos en parte, de enfermedades degenerativas como las de Alzheimer y Parkinson, además del envejecimiento.^{19,20}

- Tiene el fenómeno de heteroplasma, es decir, que pueden convivir, en un individuo, líneas celulares con mitocondrias normales y mutadas, e incluso ambas en una misma célula, cuyas proporciones pueden variar a lo largo del tiempo. Este fenómeno complica la expresión clínica de una enfermedad y con ello su diagnóstico (figura 4).

- Durante la mitosis, experimentalmente se ha demostrado que sí existen diferentes tipos de ADNm en las células de los padres, la proporción de estas poblaciones puede variar mucho durante subsecuentes generaciones de células mitóticamente activas, lo que genera un espectro distribuido al azar.²¹ Cuando el ADNm mutado aumenta paulatinamente su porcentaje hasta sobrepasar un umbral determinado, se manifestará un fenotipo



Figura 4. Heteroplasma en células. Hay heteroplasma, esto es, que en una sola célula pueden existir o coexistir mitocondrias normales, mutadas o ambas; más aún, pueden haber distintas "concentraciones" a lo largo de los distintos tejidos de un individuo. Por lo anterior, se dificulta relacionar *a priori* un cuadro clínico con las mutaciones en el ADN mitocondrial, más aún el desarrollo de las células con mitocondrias mutadas o heteroplasma, y todavía más si las células padecen enfermedad, lo que se conoce como umbral.

patogénico (lo que se conoce como *efecto umbral*), similar al que se observa en la herencia multifactorial, con el que poco a poco el grado de producción de ATP está por debajo de los mínimos necesarios para el funcionamiento correcto de los tejidos, y se produce la enfermedad.²²

Ciclo de Krebs y fosforilación oxidativa

El conocimiento del ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa es imprescindible para conocer la posible función de la mitocondria en distintas enfermedades genéticas, así como en el cáncer, la apoptosis y en enfermedades neurodegenerativas.

El ciclo de Krebs actúa como vía común final de la oxidación de la glucosa, los ácidos grasos y aminoácidos, y libera los equivalentes de hidrógeno, el sustrato que será oxidado en la cadena de transporte de electrones (o cadena respiratoria) donde son generados los ATP.

Este proceso, conocido como fosforilación oxidativa, tiene como fin la fosforilación de ADP a ATP, con el poder reductor del NADH y FADH₂, para generar el gradiente quimiosmótico que por último conduce a la fosforilación de ADP.

El piruvato de la glucólisis se convierte en acetil-CoA por el complejo de la piruvato deshidrogenasa en la matriz mitocondrial; luego el acetil-CoA se condensa con el oxalacetato, por la citrato sintetasa, para rendir citrato; luego el citrato se isomeriza a isocitrato por la acetilcolinesterasa, el citrato es descarboxilado oxidativamente a cetoglutarato α , con liberación de CO₂ y formación de un NADH; el cetoglutarato α se descarboxila por la cetoglutarato α deshidrogenasa, donde se libera una molécula de CO₂ y se forma otro NADH, que rinde succinil-CoA; la energía del enlace tioéster del succinil-CoA se conserva en un enlace fosfato de alta energía (GTP) y se forma succinato, por la acción de la succinil-CoA sintetasa, este succinato se convierte en fumarato por la succinato deshidrogenasa, que rinde un FADH₂, que dona sus electrones en la coenzima-Q de la cadena respiratoria; luego la fumarasa hidrata al fumarato para rendir malato, que rinde de nuevo oxalacetato, por acción de la malato deshidrogenasa, con la formación de un NADH, así el oxalacetato está listo para nueva reacción de condensación con el acetil-CoA.

Se han formado entonces tres moléculas de NADH y una de FADH₂. Las de NADH donan sus electrones a la cadena respiratoria en NADH-Q reductasa, el FADH₂ lo hace en la coenzima Q (o ubiquinona). El flujo neto de electrones por la cadena respiratoria es como sigue:

NADH-Q reductasa → coenzima Q → citocromo reductasa → citocromo C → citocromo oxidasa → O₂ (aceptor final de electrones).

Según la hipótesis quimiosmótica, la más aceptada en la actualidad, el transporte de electrones por la cadena respiratoria genera un gradiente de iones H⁺ en el compartimiento intermembranoso, este gradiente de protones es el que finalmente lleva a la fosforilación de ADP. Se forman tres ATP por molécula de NADH y dos ATP por molécula de FADH₂.

En resumen, la cadena respiratoria mitocondrial, que es capaz de transferir electrones de nucleótidos piridina y flavina al oxígeno, es un sistema altamente organizado localizado en la membrana interna mitocondrial.

Las entidades de origen mitocondrial se deben a la deficiencia de la fosforilación oxidativa, ocasionada por las mutaciones, hereditarias o espontáneas, en el ADN_m o el ADN_n, ya que la fosforilación oxidativa está mediada por cinco complejos enzimáticos intramitocondriales (complejos I a V) responsables de la producción del ATP necesario para las células. Estas enzimas son codificadas por ADN_n y ADN_m.^{23,24}

Esta membrana puede tratarse con detergentes para liberar los cinco complejos que conjuntamente completan los sistemas de la cadena respiratoria fosforilante:

- Complejo I o NADH-coenzima Q reductasa;
- Complejo II o succinato-coenzima Q reductasa;
- Complejo III o coenzima Q H₂-citocromo C reductasa;
- Complejo IV o citocromo C oxidasa; y
- Complejo V o ATP sintetasa.

Cada uno de estos complejos consiste en múltiples péptidos y algunos polipéptidos, excepto los del complejo II, que son codificados parcialmente por el ADN_m.²⁵

Origen génico de los complejos mitocondriales de la fosforilación activa

Complejo I

Complejo I (NADH deshidrogenasa o NADH-coenzima Q reductasa): se encuentra al inicio y en él la NADH generada en el ciclo de Krebs se reduce a NAD⁺ por la NADH-coenzi-

ma Q reductasa. Está constituido por 43 subunidades, de las cuales siete son producidas por el ADN_m y 36 codificadas por el ADN_n.²⁶

El funcionamiento deficiente de este complejo es una de las causas más frecuentes de alteraciones de la cadena respiratoria. Se considera la causa inicial de la neuropatía óptica hereditaria de Leber,^{27,28} y de la enfermedad de Parkinson.²⁹ En lactantes se manifiesta como macrocefalia progresiva mortal, miocardiopatía hipertrófica y acidosis láctica.^{30,31}

Complejo II

Complejo II (succinato deshidrogenasa o succinato-coenzima Q reductasa): es un complejo enzimático importante tanto en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos como en la cadena respiratoria aerobia de la mitocondria, en las células eucariontes y en organismos procariontes. El complejo II mitocondrial tiene cuatro subunidades, en orden decreciente por peso molecular son la flavoproteína, la proteína hierro sulfurosa y dos proteínas integrantes de la membrana: el citocromo B o subunidad C (cybL) y el citocromo cybS o subunidad D. De los cinco complejos mitocondriales, éste es el único en el que sus subunidades no son codificadas por el ADN_m, sino sólo por el ADN_n. La succinato deshidrogenasa es la única enzima no soluble.

Se informa de pacientes con deficiencia del complejo II en los que hubo encefalomiopatía progresiva con demencia, lesiones mioclónicas y corta estatura, así como debilidad muscular generalizada y fatiga. Las biopsias musculares mostraron agregados mitocondriales y exceso de lípidos. No hubo fibras rojas rasgadas. El defecto se encontraba entre la succinato deshidrogenasa y la coenzima Q de este complejo.^{32,33}

Complejo III

El citocromo B (MTCYB) es la única subunidad codificada por el ADN_m del complejo III, ubiquinol:ferrocitocromo C oxidoreductasa o complejo citocromo BC1. El complejo III se localiza en la membrana mitocondrial interna y es la segunda enzima en la cadena de transporte electrónico de la fosforilación oxidativa. Cataliza la transferencia de electrones del ubiquinol (coenzima Q10 reducida a citocromo C) y utiliza la energía para translocar los protones del interior al exterior de la membrana interna mitocondrial.

El complejo III bovino tiene 11 polipéptidos (designados I a XI), y sus tres primeras subunidades incluyen a la parte medular de las proteínas I y II, el citocromo B (que es la subunidad III) y el citocromo C1 (o subunidad IV); tiene un dominio globular dispuesto hacia el lado citoplásmico de la membrana, anclado en la misma a través del extremo carboxilo terminal, la proteína con centro Fe-S conocida como proteína de Rieske, subunidad V, que es similar al citocromo

C1 aunque se encuentra anclada en la membrana por el extremo amino terminal. En el dominio globular contiene un centro (2Fe-2S) unido al péptido mediante dos residuos de cisteína y dos de histidina, y varios polipéptidos pequeños. Las subunidades III, IV y V son las mayores proteínas de reducción-oxidación (redox) en el complejo y están en el radio molar 2:1:1. Los núcleos de las proteínas I y II son esenciales para ensamblar y para la correcta asociación de los centros redox en el complejo III, entre ellos no contienen centros redox.³⁴⁻³⁶

Complejo IV

El citocromo C oxidasa subunidad I (COI o MTCO1) es una de las tres subunidades codificadas por el ADNm, el MTCO1, el MTCO2 y el MTCO3 del complejo respiratorio IV. Este complejo se localiza en la membrana interna de la mitocondria y es la tercera enzima y final de la cadena de transporte de electrones de la fosforilación oxidativa. Colecta los electrones del citocromo C reducido y los transfiere el oxígeno cedido por el agua. La energía liberada se usa para transportar a los protones a través de la membrana mitocondrial interior. El complejo se compone de 13 polipéptidos. Las subunidades I, II y III (o MTCO1, MTCO2 y MTCO3, respectivamente) son codificadas por el ADNm, mientras que las IV, Va, Vb, VIa, VIb, VIc, VIIa, VIIb, VIIc y VIII son codificadas por el ADNn.²⁴

El funcionamiento deficiente de este complejo ocasiona la alteración de la cadena respiratoria descrita con mayor frecuencia en la edad pediátrica, de dos formas: la encefalo-miopática y la miopática.³⁷

Complejo V

El complejo V (o ATP sintetasa) se compone de 10 a 16 subunidades codificadas por el ADNn y dos subunidades (ATPasa 6 y ATPasa 8) codificadas por el ADNm. La subunidad 6 de la ATP sintetasa es codificada por los nucleótidos 8527-9207 del ADNm.

Está constituido por la enzima ATPasa, que actúa en forma reversible y aprovecha la energía generada por la translocación de protones en los complejos I, III y IV para sintetizar ATP, el objetivo final de todo el mecanismo. Esta forma de actuar reversible permite a la ATPasa, a su vez, hidrolizar el ATP para bombear, contra gradiente, electrones desde el espacio intermembranas hacia la membrana, o sea el mecanismo inverso que se verificaba en los complejos I, III y IV.^{1,38,39}

En pacientes con mal funcionamiento de la ATP sintetasa se informa asfixia perinatal (aunque no neonatal) y posteriormente retraso mental, ataxia sin retinitis pigmentosa y concentraciones elevadas de ácido láctico en sangre y fluido

cerebroespinal, se supuso que las mutaciones ocurrieron en la ovogénesis.⁴⁰

Lo que significa que los complejos que regulan la respiración celular son controlados tanto por el ADNm como por el ADNn.

Referencias

1. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, et al. Molecular biology of the cell. 3rd ed. New York: Garland, 1995.
2. Anderson S, Bankier AT, Barrell BC, de Bruijn MHL, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981;290(5806):427-65.
3. Montoya J, Christianson T, Levens D, Rabinowitz M, et al. Identification of initiation sites for heavy-strand transcription in human mitochondrial DNA. *Proc Natl Acad Sci* 1982;79(23):7195-9.
4. Montoya J, Ojala D, Attardi G. Distinctive features of the 5'-terminal sequences of the human mitochondrial mRNAs. *Nature* 1981;290(5806):465-70.
5. Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988;242(4884):1427-30.
6. Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JS. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988;38(6158):1339-46.
7. Zeviani M, Moraes CT, DiMauro S, Nakase H, et al. Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 1998;51(6):1525-33.
8. Margulis L, Schwartz KV. Cinco reinos. Guía ilustrada de los phyla de la vida en la Tierra. Barcelona: Labor, 1985.
9. Andersson SGE, Karlberg O, Canbäck B, Kurland CG. On the origin of mitochondria: a genomics perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;358(1429):165-79.
10. Lang BF, Gray MW, Burger G. Mitochondrial genome evolution and the origin of eukaryotes. *Annu Rev Genet* 1999;33:351-97.
11. Martin W, Muller M. The hydrogen hypothesis for the first eukaryote. *Nature* 1998;392(6671):37-41.
12. Martin W, Russell MJ. On the origins of cells: a hypothesis for the evolutionary transitions from abiotic geochemistry to chemoautotrophic prokaryotes, and from prokaryotes to nucleated cells. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;358(1429):59-85.
13. Baker SC, Ferguson SJ, Ludwig B, Page MD, et al. Molecular genetics of the genus *Paracoccus*: metabolically versatile bacteria with bioenergetic flexibility. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998;62(4):1046-78.
14. Emelyanov VV. Mitochondrial connection to the origin of the eukaryotic cell. *Eur J Biochem* 2003;270(8):1599-618.
15. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MH, et al. Sequence organization of the human mitochondrial

- genome. *Nature* 1981;290(5806):457-65.
16. Passarge E. Color atlas of genetics. 1st ed. New York: Thieme, 1995.
 17. Sutovsky P, Moreno RD, Ramalho-Santos J, Dominko T, et al. Ubiquitin tag for sperm mitochondria. *Nature* 1999;402(6760):371-2.
 18. Wallace DC. Diseases of the mitochondrial DNA. *Annu Rev Biochem* 1992;61:1175-212.
 19. Michikawa Y, Mazzucchelli F, Bresolin N, Scarlato G, et al. Aging-dependent large accumulation of point mutations in the human mtDNA control region for replication. *Science* 1999;286(5440):774-9.
 20. Miquel J. An update on the oxygen stress-mitochondrial mutation theory of aging: genetic and evolutionary implications. *Exp Gerontol* 1998;33(1-2):113-26.
 21. Wallace DC. Mitotic segregation of mitochondrial DNAs in human cell hybrids and expression of chloramphenicol resistance. *Somat Cell Mol Genet* 1986;12(1):41-49.
 22. Zhang D, Ezekiel UR, Chang SW, Zassenhaus HP. Gene expression profile in dilated cardiomyopathy caused by elevated frequencies of mitochondrial DNA mutations in the mouse heart. *Cardiovasc Pathol* 2005;14(2):61-9.
 23. Frerman Fe, Goodman SI. Defects of electron transfer flavoprotein and electron transfer flavoprotein-ubiquinone oxidoreductase: glutaric acidemia type II. In: Scriver CR, Williams SS, Childs B, Beaudet AL, et al. The metabolic & molecular basis of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001;pp:2357-66.
 24. Shoffner JM. Oxidative phosphorylation diseases. In: Scriver CR, Williams SS, Childs B, Beaudet AL, et al. The metabolic & molecular basis of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001;pp:2367-424.
 25. Munnich A, Rötig A, Cormier-Daire V, Rustin P. Clinical Presentation of Respiratory Chain Deficiency. In: Scriver CR, Williams SS, Childs B, Beaudet AL, et al. The metabolic & molecular basis of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001;pp:2261-74.
 26. Triepels RH, Van Den Heuvel LP, Trijbels JM, Smeitink JA. Respiratory chain complex I deficiency. *Am J Med Genet* 2001;106(1):37-45.
 27. Man PY, Turnbull DM, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet* 2002;39(3):162-9.
 28. Robinson BH. Human complex I deficiency: clinical spectrum and involvement of oxygen free radicals in the pathogenicity of the defect. *Biochim Biophys Acta* 1998;1364(2):271-86.
 29. Grasbon-Frodl EM, Mehraein P. Sequence analysis of two nuclear encoded subunits (10 and 51 kDa) of mitochondrial complex I in Parkinson disease. *Neurogenetics* 2002;4(1):55-7.
 30. Dionisi-Vici C, Ruitenbeek W, Fariello G, Bentlage H, et al. New familial mitochondrial encephalopathy with macrocephaly, cardiomyopathy, and complex I deficiency. *Ann Neurol* 1997;42(4):661-5.
 31. Pitkanen S, Feigenbaum A, Laframboise R, Robinson BH. NADH-coenzyme Q reductase (complex I) deficiency: heterogeneity in phenotype and biochemical findings. *J Inher Metab Dis* 1996;19(5):675-86.
 32. Arpa J, Campos Y, Gutierrez-Molina M, Cruz-Martinez A, et al. Benign mitochondrial myopathy with decreased succinate cytochrome C reductase activity. *Acta Neurol Scand* 1994;90(4):281-4.
 33. Riggs JE, Schochet SS Jr, Fakadej AV, Papadimitriou A, et al. Mitochondrial encephalomyopathy with decreased succinate-cytochrome c reductase activity. *Neurology* 1984;34(1):48-53.
 34. Legros F, Chatzoglou E, Frachon P, Ogier de Baulny H, et al. Functional characterization of novel mutations in the human cytochrome b gene. *Europ J Hum Genet* 2001;9(7):510-8.
 35. Keightley JA, Anitori R, Burton MD, Quan F, et al. Mitochondrial encephalomyopathy and complex III deficiency associated with a stop-codon mutation in the cytochrome b gene. *Am J Hum Genet* 2000;67(6):1400-10.
 36. Andreu AL, Checcarelli N, Iwata S, Shanske S, et al. A missense mutation in the mitochondrial cytochrome b gene in a revisited case with histiocytoid cardiomyopathy. *Pediatr Res* 2000;48(3):311-4.
 37. Castro-Gago M, Gonzalez-Conde V, Fernandez-Seara MJ, Rodrigo-Sáez E, et al. Encefalopatía mitocondrial precoz por deficiencia aislada del complejo IV compatible con el síndrome de Alpers-Huttenlocher: a propósito de dos observaciones. *Rev Neurol* 1999;29(10):912-17.
 38. Saraste M. Oxidative phosphorylation at the fin de siècle. *Science* 1999;283(5407):1488-93.
 39. Karp G. Biología celular y molecular. 1^a ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1998.
 40. De Coo IFM, Smeets HJM, Gabreels FJM, Arts N, et al. Isolated case of mental retardation and ataxia due to a de novo mitochondrial T8993G mutation. (Letter) *Am J Hum Genet* 1996;58: 636-38.