

Papel de la función mitocondrial en las enfermedades neurodegenerativas

Mayela Rodríguez-Violante^{1,2}, Amin Cervantes-Arriaga^{1,3}, Steven Vargas-Cañas^{1,4}, Teresa Corona¹

RESUMEN

La mitocondria tiene la función primordial de la respiración celular. En años recientes se ha incrementado el estudio de la participación de la mitocondria en el envejecimiento y fisiopatogenia de enfermedades generándose nuevos conocimientos tanto en modelos animales como en el ser humano. *Objetivo:* en esta revisión se presenta una breve descripción de la mitocondria, su DNA y su participación en el envejecimiento normal y en particular en enfermedades neurodegenerativas. *Material y métodos:* a lo largo de esta revisión se cubre el papel de la función y disfunción mitocondrial en entidades neurodegenerativas diversas entre las que se incluyen enfermedades como Huntington, Parkinson, Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica; entre otras, haciendo hincapié en conocimientos recientes. *Conclusión:* la mitocondria tiene un papel muy relevante en la fisiopatogenia de diversas enfermedades neurodegenerativas y el entendimiento de los mecanismos involucrados da la oportunidad de desarrollar nuevas estrategias de intervención terapéutica.

Palabras clave: mitocondria, DNA mitocondrial, disfunción mitocondrial, neurodegeneración.

.....

Role of mitochondrial function in neurodegenerative diseases

ABSTRACT

Mitochondria main function is cellular respiration. In recent years the study of the role of the mitochondria in ageing and disease pathophysiology has increased providing new knowledge in animal models as well as in human beings. *Objective:* in this review we present a brief description of the mitochondria, its DNA and its role in ageing and in particular in neurodegenerative diseases. *Method:* along the review we cover the mitochondrial function and dysfunction in neurodegenerative diseases such as Huntington, Parkinson, Alzheimer and amyotrophic lateral sclerosis emphasizing on recent advances. *Conclusion:* the mitochondria plays a relevant role in the pathogenesis of various neurodegenerative diseases, the understanding of the cellular mechanisms involved would allow the development of new therapeutic interventions.

Key words: mitochondria, mitochondrial DNA, mitochondrial dysfunction, neurodegeneration.

Recibido: 7 octubre 2009. Aceptado: 25 octubre 2009.

¹Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas. ²Clínica de Movimientos Anormales. ³Medicina Interna. ⁴Clínica de Nervio y Músculo, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México. Correspondencia: Mayela Rodríguez-Violante. Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Insurgentes Sur # 3877, Col. La Fama, 14269, México D.F. E-mail: mayelarv@hotmail.com

La mitocondria su estructura y función caracterizadas para un número importante de enfermedades puramente mitocondriales, recién, se ha propuesto un papel relevante en las enfermedades neurodegenerativas y envejecimiento cerebral¹.

Históricamente la primera descripción de la mitocondria se realizó durante el siglo IX; en 1929 Karl

Lohmann descubre el adenosín-trifosfato o ATP² cuya producción es una función determinante de la mitocondria. A mediados de los cincuenta con el advenimiento de la microscopia electrónica se identificó plenamente esta estructura y se le relacionó como sitio de oxidación comenzando el estudio de la cadena respiratoria. Para la década de los sesentas se detalla el DNA mitocondrial, se describen a la ubiquinona (o coenzima Q10) y al citocromo C como parte de la cadena respiratoria. Entre 1962 y 1970 se formula la denominada *Hipótesis quimiosmótica* que explica la síntesis de ATP mediante el movimiento de iones hidrógeno³. En los ochentas se completa la secuencia del DNA mitocondrial identificándose algunos genes, se describe la replicación del mismo y se establece la primera identificación molecular de las enfermedades mitocondriales. Entre 1961 y 1997 Paul Boyer y John Walker; comparten el Premio Nobel por las funciones enzimáticas. En la década de los noventas se adquiere interés por mitocondria y apoptosis, estructuras de los complejos III, IV y actividad complejo V.

La mitocondria

Es un organelo celular cuya función primordial es la de obtener energía tras el proceso oxidativo que ocurre sobre distintos metabolitos (fosforilación oxidativa). Estructuralmente posee dos membranas: una externa y otra interna. La membrana externa esta conformada por una bicapa lipídica y está en contacto con el citoplasma constituyendo un *saco cerrado*; la membrana interna se caracteriza por invaginaciones denominadas crestas, mismas que penetran en la matriz mitocondrial y cuenta con un espacio intermembranas o espacio intercrestal el cual contiene un líquido denominado hialoplasma. En esta membrana interna se encuentran mecanismos de la cadena transportadora de electrones y de la ATP-sintasa, que permiten la transformación de la energía de oxidación en ATP. Por último, la matriz mitocondrial contiene DNA mitocondrial, mitoribosomas y RNA mitocondrial. En su interior se llevan a cabo reacciones de vital importancia como el ciclo de Krebs y beta-oxidación de ácidos grasos.

Herencia mitocondrial

Las mitocondrias son heredadas de la madre debido a que en el gameto masculino las mitocondrias se localizan predominantemente en la cola del espermatozoide no participando en la fertilización, recién se ha propuesto la ubiquitinación como mecanismo de degradación^{4,5}; aunque existen reportes en moluscos de transmisión mitocondrial paterna⁶. Las consecuencia hereditarias de lo anterior son que las madres afectadas con alguna mitocondropatía herederán el carácter a toda su descendencia mientras que

los padres afectados simplemente no la transmitirán.

La mitocondria posee un DNA circular propio (mtDNA), de un tamaño de 16,569 pares de bases o 16 kilobases⁷, conteniendo un pequeño número de genes, distribuidos entre la cadena H y L. Codifica para unos 37 genes: 13 para subunidades de los complejos respiratorios I, III, IV y V, 22 para RNA de transeferencia (tRNA) y 2 para RNA ribosomal (rRNA). Las dos cadenas del mtDNA reciben el nombre de cadena L (*light*) y H (*Heavy*) de acuerdo a su coeficiente de sedimentación. La región no codificante del mtDNA se conoce como D-Loop o lazo D y aloja los promotores de replicación de la cadena H y L, el sitio de unión de factores de transcripción y secuencias asociadas con la terminación, entre otras. Existen algunos términos de relevancia en lo referente a la herencia mitocondrial; poliplasmia se refiere al número de copias de mtDNA por célula que por lo general oscila alrededor de 10, heteroplasmia es la presencia de mas de un tipo de mtDNA en una mitocondria de un sólo individuo en oposición a la homoplasmia.

La tasa de mutaciones en el mtDNA es de a 5 a 10 veces mayor que en el DNA nuclear⁸, siendo la región control (CR) la mas afectada, esto a su vez ha dado herramientas importantes para estudios evolutivos⁹.

Función mitocondrial

Dentro de las funciones que realiza la mitocondria la más importante es la cadena respiratoria; dicha cadena esta compuesta de cinco complejos que se describirán brevemente y cuyo conocimiento es indispensable para el entendimiento de las consecuencias de sus alteraciones¹⁰.

Complejo I: también conocido como NADH deshidrogenasa (ubiquinona oxidoreductasa) es un nucleótido con electrones de alta energía proveniente del ciclo del ácido cítrico. El complejo I transfiere electrones del NADH a la ubiquinona o coenzima Q (CoQ) y luego al succinato, siguiente paso en la cadena de transporte. Al pasar de un transportador al siguiente, los electrones liberan energía que es utilizada por el complejo para bombear protones (H⁺) de la matriz al espacio intermembrana. Esto genera un gradiente transmembrana que termina activando a la enzima ATPsintetasa o ATPasa.

Complejo II: succinato-ubiquinona reductasa o succinato deshidrogenasa; en este complejo se transfiere electrones del succinato a la CoQ. En esta etapa no se produce traslocación de protones a través de la membrana; por lo tanto, el complejo II es un simple transportador entre los complejos I y III.

Complejo III: citocromo bc₁, en este complejo se transporta electrones de la CoQ al citocromo C. En esta etapa hay traslocación de protones.

Complejo IV: constituido por la enzima citocromo C oxidasa que utiliza al citocromo C (Cit C) como sustrato. La

enzima toma cuatro electrones del citocromo c y los transfiere a dos moléculas de oxígeno formando agua. Esta es la única circunstancia en que el oxígeno (que por su estructura atómica sólo puede tomar uno o a lo sumo dos electrones a la vez), adquiere en forma simultánea cuatro electrones. En esta etapa hay traslocación de protones.

Complejo V: Constituido por la enzima ATPasa (ATP sintasas) que funciona en forma reversible. La enzima aprovecha la energía generada por la translocación de protones en los complejos I, III y IV para sintetizar ATP que es el objetivo final de todo este mecanismo. Actuando en forma reversible, la ATPasa puede a su vez, hidrolizar el ATP para bombear, contra gradiente, protones desde el espacio intermembrana hacia la membrana, o sea el mecanismo inverso que se verificaba en los complejos I, III, y IV.

Mitocondria y muerte celular

Conocemos dos mecanismos de muerte celular: necrosis y apoptosis, los cuales tienen mecanismos distintos tanto histológicos como bioquímicos. La muerte celular por necrosis se da por una lesión; isquémica traumática, esta ocurre en áreas muy afectadas, presenta un colapso bioquímico que genera radicales libres y excitotóxicas. Dentro de los hallazgos histológicos que presentan son: disolución de organelos y edema nuclear y mitocondrial, ruptura nuclear y de las membranas citoplásmicas y degradación DNA¹¹.

La apoptosis o muerte celular programada se considera un mecanismo fisiológico de muerte, que se desencadena por diversas señales, las cuales pueden ser fisiológicas, o por estimulaciones exógenas ambientales¹². En este tipo de muerte se presenta una cascada bioquímica que activa proteasas y destruye moléculas requeridas para la supervivencia de la célula mediante un programa de suicidio celular. Hay una alteración en el transporte de electrones y del metabolismo energético, el daño se produce por estrés oxidativo y redox celular; así como, por permeabilidad del poro mitocondrial. Durante la apoptosis el citoplasma se condensa, hay agregación las mitocondrias y ribosomas, condensación nuclear, agregación de la cromatina, reducción del potencial de membrana mitocondrial, acidificación intracelular generación de radicales libres y exteriorización de residuos de fosfatidilserina. La cascada bioquímica comentada con antelación incluye proteínas como Bcl-2, Bax y Apaf-1, caspasas como caspasa 3-, caspasa-7 y caspasa-9; así como otros mecanismos de fagocitosis^{13,14}.

Desde el punto de vista de la mitocondria la disfunción y disregulación de la misma se ha implicado en enfermedades como cáncer, en particular en la neurodegeneración y al parecer la RC modula la apoptosis¹⁵. Fisiológicamente el papel de la mitocondria en la apoptosis, y también en la muerte celular necrótica, se relaciona

con una transición de permeabilidad mitocondrial (*MPT*, *membrane permeability transition*) lo que lleva a edema mitocondrial y ruptura de la membrana externa¹⁶.

Caspasas: son las proteínas encargadas de ejecutar el programa apoptótico. Se han identificado 14 miembros de la familia, de las cuales 11 están presentes en humanos. De forma directa e indirecta dirigen cambios morfológicos de la célula durante la apoptosis. Esta familia de proteasas existe como precursores latentes y al activarse, inician la muerte programada destruyendo componentes claves de la infraestructura celular y activan factores que median el daño celular¹⁷. Las caspasas 2, 8, 9 y 10 son iniciadoras de la apoptosis y las caspasas 1, 4, 5, 11, 12 y 13 están involucradas en la activación de las citocinas. Las caspasas 3, 6 y 7 son efectores de apoptosis y la 14 de la maduración de las citocinas. Las caspasas ejecutoras actúan por dos mecanismos, destrucción y activación¹⁸.

Procaspasas: son una familia de cisteín-proteasas compuestas de subunidades p10 y p20 y un dominio N-terminal. Las caspasas activas son heterotetrámeros constituidos por dos subunidades p10 y p20 derivadas de dos moléculas procaspasas. Se categorizan como iniciadores (*upstream*) y ejecutores (*downstream*)¹⁹.

Las iniciadoras son activadas por una señal de muerte celular (TNF- α , por ejemplo), estas activan a las ejecutoras quienes directamente median los eventos. Las caspasas iniciadoras se subclasifican en dos grupos de acuerdo a las moléculas que modulan su activación; las procaspasas 1, 2, 4, 5, 9, 11 y 13 tienen un dominio largo N-terminal llamado dominio reclutante de caspasas (CARD) y las caspasas 8 y 10 tienen un dominio llamado dominio efector de muerte (DED). Se requiere una molécula específica para unir CARD/DED y dar como resultado la activación.

Citocromo C: es un miembro de la cadena mitocondrial transportadora de electrones, requerido para la formación de ATP, es un importante desencadenante de la cascada de las caspasas. En el citoplasma el citocromo c junto con Apaf-1 forman el apoptosoma, compuesto molecular consistente en citocromo c, Apaf-1, ATP y procaspasa 9. Este apoptosoma activa la caspasa 9 que es iniciador de la apoptosis²⁰.

Familia Bcl-2: esta familia protéica esta conformada tanto por proapoptóticos (Bax) como antiapoptóticos (Bcl-2 y Bcl-xL). Bcl-xL, BCL-2 y BAX destacan debido a que son capaces de formar poros en membranas artificiales²¹. En particular Bcl-2 y Bcl-xL juegan un papel relevante en la inhibición dependiente de mitocondria de las vías de muerte celular; la sobre-expresión de Bcl-2 inhibe la apoptosis pero también la muerte celular no apoptótica^{22,23}.

Especies reactivas de oxígeno (ROS): la mitocondria tiene un nexo crucial con la producción de las ROS y estos han sido implicados en el proceso de envejecimiento. El estrés oxidativo se produce por desequilibrio entre la

producción de radicales libres y la habilidad de la célula para defenderse de ellos. Los elementos *blanco* de los radicales libres son proteínas, lípidos y membranas. Los radicales libres pueden actuar mediante peroxidación de las membranas lipídicas, inactivación de enzimas mediante oxidación y grupos sulfhidrilo, despolimerización de polisacáridos, y disrupción de los ácidos nucleicos^{24,25}.

Los sistemas de defensa antioxidante previenen o regulan la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Estas incluyen la superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GSH-Px), catalasa (CAT) y otros *barredores* de radicales libres, como la glutatión reducida (GSH), ácido ascórbico (vitamina C), alfa-tocoferol (vitamina E), beta-caroteno (precursor de la vitamina A), proteínas quelantes de metales (deferoxamina quelante de hierro). Las excitotoxinas inducen estrés oxidativo en las mitocondrias (canales ionotrópicos glutamatérgicos) incrementando el calcio intracelular (Ca_{ij}), que activa proteasas, lipasas y endonucleasas llevando a degeneración neuronal²⁶.

Calpaínas: la activación de calpaínas (calpaína proteasas cisteína calcio-dependientes) se ha asociado a estrés oxidativo por la xantina oxidasa (XO). La XO cataliza la oxidación de hipoxantina y xantina en ácido úrico. La enzima de xantina principalmente existe en su forma deshidrogenada (XD), de manera que en su conversión a oxidada (XO) interviene la calpaína, generándose ROS. Por otra parte, la activación de NMDA y No-NMDA incrementan el Ca_{ij} , activándose la autoproteólisis de α calpaínas, SOD y CAT produciendo degeneración celular²⁷.

Óxido nítrico: es un segundo mensajero muy difusible que activa la guanil-ciclase en la conversión de GTP a cGMP; se forma de la conversión de L-Arginina a L-citrulina por la NOS. Tanto el óxido nítrico (NO) como el peroxinitrito (ONOO-) pueden inhibir la cadena respiratoria bloqueando la actividad de citocromo oxidasa interfiriendo a su vez el transporte de electrones en la cadena respiratoria entre la ubiquinona, el citocromo b y el citocromo c²⁸.

Glutamato y aspartato: la activación de receptores para glutamato y/o aspartato pueden desencadenar muerte neuronal al despolarizar las neuronas permitiendo entrada de sodio y abriendo los canales Ca^{++} dependientes con aumento del flujo de Ca^{++} a la célula y de esta manera activando la cascada de apoptosis²⁹.

Mitocondria y envejecimiento normal

Se conoce que la pérdida progresiva de la función mitocondrial es una característica común del envejecimiento tisular, estas funciones incluyen producción de energía, biosíntesis de esteroides, ensamble de grupos heme, biosíntesis de pirimidina y apoptosis entre otras^{30,31}. El papel de las mutaciones del mtDNA en el envejecimiento se apoya

en el hecho de que conforme se envejece el genoma mitocondrial se acumulan mutaciones puntuales y lesiones, entre otras³². La teoría mas aceptada se relaciona a la producción de ROS y otros productos intermedios del metabolismo oxidativo que de forma crónica ocasiona los cambios genómicos descritos^{33,34}.

En la estructura mitocondrial se han descrito cambios asociados a la edad como vacuolización, agrandamiento, inclusiones intramitocondriales, acumulación de glucógeno, pérdida de la matriz. Uno de los hallazgos mas importantes es la disminución de los niveles de cardiolipina, la cual sirve como anclaje de proteínas de la membrana interna mitocondrial implicada en la permeabilidad y control de gradientes de la misma^{35,36}.

Mitocondria y enfermedades neurodegenerativas

En algunas enfermedades neurodegenerativas se han observado alteraciones mitocondriales; como era de esperarse por lo expuesto anteriormente la neurodegeneración puede ser secundaria a mutaciones del mtDNA aunque también se han descrito mutaciones en genes nucleares que repercuten en la fosforilación oxidativa o bien en otras proteínas mitocondriales y finalmente mutaciones en proteínas no mitocondriales³⁷. Los posibles mecanismos de daño mitocondrial se resumen en la figura 1 y las principales enfermedades neurodegenerativas, tipo de mutación y alteración mitocondrial se resumen en la tabla 1. A continuación se describen aquellas de mayor frecuencia e impacto.

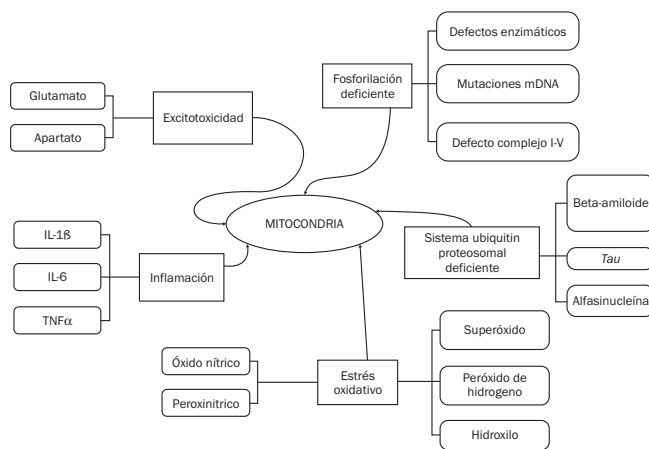
Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

Los mecanismos postulados por los cuales las alteraciones mitocondriales producen muerte celular en la ELA incluyen estrés oxidativo, excitotoxicidad por glutamato y disrupción del transporte axonal³⁸. Existe gran evidencia que la mitocondria juega un papel en la fisiopatogenia de ELA esporádica; se han demostrado alteraciones en el NADPH en fibras musculares de pacientes con esta enfermedad comparado con controles con atrofia muscular³⁹; así como también se ha documentado un mayor número de mutaciones en médula espinal de pacientes con ELA y una disminución de actividad de la citrato sintasa⁴⁰; sin embargo, un estudio más reciente determinó que los cambios histoquímicos, bioquímicos y moleculares en músculo no son exclusivos de ELA sino que también se presentan en otras atrofias neurogénicas⁴¹.

Por otra parte, la ELA familiar esta ligada a mutaciones en la Cu/Zn superóxido dismutasa (gen SOD1); esta alteración trae como consecuencia la agregación de formas tóxicas con daño oxidativo^{42,43}.

Tabla 1. Enfermedades neurodegenerativas con alteraciones mitocondriales.

Mutaciones primarias en mtDNA		
Enfermedad	Gen mutado	Afección
Síndrome de Leigh	BCS 1L MTATP 6	Complejo III Complejo V
Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON)	MTND6 (18 variantes alélicas)	Complejo I
Mutaciones en genes nucleares que afectan OXPHOS		
Síndrome de Leigh (COX)	Surf 1	Complejo IV
Síndrome de Leigh (COX)	SDHA	Complejo II
Síndrome de Leigh	NDUFS8, NDUFS7, NDUFV1, NDUFS4, MTND5, MTND6, NDUFS3, MTDND2	Complejo I
Mutaciones genes nucleares afectando proteínas mitocondriales		
Ataxia de Friedreich	FRDA1	Frataxina
Paraplejía espástica familiar	SPG 7	Paraplegina
Enfermedad de Wilson	ATP 7 B	ATPasa transportadora de Cu
Síndrome de Mohr-Tranebjaerg	TIMM 8A	Translocasa de membrana interna mitocondrial
Mutaciones gen nuclear con involucro mitocondrial		
Alzheimer	PS 1 y PS 2	Presenilina 1 y 2 Péptido amiloide-beta
Huntington	HD	Huntingtina
Parkinson	SNCA PARK 2 (parkina) UBC DJ1 PINK1 LRRK2 HTRA2	Alfa-sinucleína Ligasa de ubiquitina Ubiquitina Sensor REDOX Cinasa Ser/ thr mitocondrial Cinasa GTPasa Proteasa apoptótica
Parálisis supranuclear progresiva	PSNP 1	Proteína tau
Esclerosis lateral amiotrófica	SOD1	Superóxido dismutasa

**Figura 1.** Factores patogénicos sobre la mitocondria. La disfunción mitocondrial puede ser propiciada por excitotoxicidad de glutamato/aspartato a través de hiperestimulación de receptores NMDA y AMPA y desequilibrio en la homeostasis de calcio. Los defectos enzimáticos de la cadena respiratoria alteran la fosforilación oxidativa impactando en la síntesis de ATP. La función deficiente del sistema ubiquitina-proteosoma conduce a la acumulación de proteínas como tau y sinucleína anormales, beta-amiloide, SOD1 mutada y huntingtina. El estrés oxidativo generado produce especies reactivas de oxígeno y productos del óxido nítrico. Los mediadores de la inflamación también conducen a producción de radicales libres.

Enfermedad de Huntington

En la enfermedad de Huntington (HD) se ha estudiado ampliamente el mecanismo exacto de muerte de las neuronas; sin embargo, este continua siendo desconocido⁴⁴. El descubrimiento del gene HD y el desarrollo de los modelos transgénicos han permitido una serie de nuevos conocimientos acerca de la patogénesis causada por la huntingtina mutante⁴⁵.

Se ha involucrado la muerte neuronal como resultado de sobre actividad de la neurotransmisión del glutamato, llamado excitotoxicidad⁴⁶. La huntingtina puede alterar el aparato posináptico reduciendo el anclaje de la PSD-95 (*pos-psynaptic density protein 95*) y promueve la sensibilización de receptores glutamatérgicos NMDA⁴⁷.

Otra teorías involucra muerte por una apoptosis inapropiada, en modelos celulares se ha observado que la expresión de la huntingtina puede inducir apoptosis. Se ha observado que la huntingtina mutante es sustrato de la caspasa 3 y 6 ancladas en regiones N terminales, en presencia de fragmentos mutados se inicia la cascada apoptótica⁴⁸. Las caspasas 2/3 generadas por la huntingtina se localizan en la región perinuclear mientras que por otra parte, el anclaje de la huntingtina con la caspasa 6 se presenta en el núcleo⁴⁹. En cuanto al daño o disfunción mitocondrial se ha reportado disminución en la actividad del complejo II en los ganglios basales^{50,51}. Lo anterior se ha visto en modelos experimentales que se encuentra en relación a una alteración del aclaramiento citosólico de calcio posterior a la remoción de NMDA⁵².

Ataxia Friedreich

En la ataxia de Fredreich se presenta una mutación en el gen que codifica a la frataxina; en modelos experimentales se ha documentado disminución en las actividades de las proteínas que contienen grupos Fe y S, incluyendo complejo I, II y III⁵³. Ante la presencia de Fe libre vía la reacción de Fenton se generan radicales libres de oxígeno, con lo que presenta daño oxidativo e inactivación de enzimas mitocondriales y acumulación de hierro⁵⁴. Recién se han propuesto otros mecanismos que involucran plegamientos anormales de proteínas como consecuencia de la frataxina mutada⁵⁵.

Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson es resultado de mutaciones en ATP7B que codifica a la ATPasa transportadora de cobre (Cu) con lo que hay acumulación y toxicidad por cobre en riñón, hígado y cerebro. La acumulación de Cu(2+) induce radicales libres de oxígeno, los que a su vez parece inhibir a la piruvato deshidrogenasa y alfaetoglutarato deshidrogenasa⁵⁶.

Enfermedad de Alzheimer

La investigación acerca de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (AD) se ha encaminado a mecanismos que producen disfunción mitocondrial y estrés oxidativo⁵⁷. Las mutaciones en el precursor de la proteína Beta-amiloide (A β), presenilina 1 y presenilina, así como los agregados β amiloides (40-42aa) han sido asociadas con neurodegeneración a través de estrés oxidativo y alteración en la homeostasis de calcio^{58,59}. Se ha reportado también efectos directos de A β sobre la mitocondria disminuyendo la actividad enzimática de los complejos III y IV en modelos animales⁶⁰, acumulación del mismo en las mitocondrias y una supresión a largo plazo de la manganeso superóxido dismutasa mitocondrial⁶¹.

Enfermedad de Parkinson

La disfunción mitocondrial ha estado implicada en la patogenia de la enfermedad⁶². La primera evidencia se realizó con el Parkinson inducido por MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) que produce deficiencia del complejo I y daño oxidativo sólo en la sustancia negra confiriendo toxicidad y muerte neuronal⁶³. Se ha observado que las mutaciones que los genes PARKIN (ubiquitin ligasa E3), PINK1 (PTEN-induced kinase 1) y DJ-1 interfieren en la función mitocondrial y estrés oxidativo⁶⁴.

PINK1 ha sido descrito en la fracción mitocondrial tanto en modelos animales como en cerebros humanos⁶⁵; se ha sugerido que la función de PINK1 es promover la fisión mitocondrial, regular la morfología mitocondrial, mediante la fosforilación de proteínas chaperonas mitocondriales proteger de la apoptosis mediada por estrés oxidativo por lo que las mutaciones con pérdida de función promueven la disfunción mitocondrial^{66,67}.

PARKIN comparte vías con PINK1 por lo que se supone también se encuentra involucrada en la fisión mitocondrial⁶⁸, aunque la función específica aún se desconoce, pero su actividad de ligasa es parte de la vía ubiquitin proteosomal. DJ-1 se ha asociado con varios procesos celulares que incluyen respuesta al estrés oxidativo, anclaje de RNA, y transformación celular; las mutaciones de DJ-1 se encuentran en diversas alfa-sinucleinopatías y tau-patías^{69,70}. Se han descrito otras mutaciones proteínas mitocondriales asociadas a Parkinson y parkinsonismo como la DNA polimerasa mitocondrial *gamma* (POLG1) y HtrA2/Omi⁷¹.

CONCLUSIÓN

La mitocondria realiza actividades vitales para la célula regulando la producción de ATP y niveles intracelulares de calcio. La mitocondria es susceptible a daño por estrés oxidativo, radicales libres de oxígeno, disregulación

de mecanismos homeostáticos de iones como calcio y acumulación de proteínas tóxicas o patogénicas además del envejecimiento celular normal. Se ha documentado daño mitocondrial y al mtDNA en diversas enfermedades neurodegenerativas incluyendo enfermedad de Huntington, Parkinson, Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica por lo que el entendimiento de los mecanismos fisiopatogénicos involucrados tienen el potencial de ofrecer nuevas áreas de intervención terapéutica dirigidas a sistemas regulatorias mitocondriales.

REFERENCIAS

- Otrí-Pareja M, Jiménez-Jiménez FJ, Molina JA. Envejecimiento cerebral y mitocondrias. *Rev Neurol* 1998; 26 (Supl 1): S112-7.
- Langen P, Hucho F. Karl Iohmann and the discovery of ATP. *Angew Chem Int Ed Engl* 2008;47:1824-7.
- Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. *Nature* 1961;191:144-8.
- Breton S, Beaupre HD, Stewart DT, Hoeh WR, Blier PU. The unusual system of doubly uniparental inheritance of mtDNA: isn't one enough? *Trends Genet* 2007; 23:465-74.
- Muratori M, Marchiani S, Criscuoli L, Fuzzi B, Tamburino L, Dabizzi S, et al. Biological meaning of ubiquitination and DNA fragmentation in human spermatozoa. *Soc Reprod Fertil suppl* 2007; 63:153-8.
- Mizi A, Zouros E, Rodakis GC. Multiple events are responsible for an insertion in a paternally inherited mitochondrial genome of the mussel *Mytilus galloprovincialis*. *Genetics* 2006; 172:2695-8.
- Chan D. Mitochondria: dynamic organelles in disease, aging and development. *Cell* 2006; 125: 1241-52.
- Brown WM. Polymorphism in mitochondrial DNA of humans as revealed by restriction endonuclease analysis. *Proc Natl Acad Sci* 1980;77:3605-9.
- Parsons TJ, Muniec DS, Sullivan K, Woodyatt N, Alliston-Greiner R, Wilson MR. A high observed substitution rate in human mitochondrial DNA control region. *Nat Genetics* 1997;15:363-8.
- DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Eng J Med* 2003; 348: 2656-68.
- Morales JA, Bueno A, Marichi F, Gutierrez J. Programmed cell death (apoptosis): the regulating mechanisms of cellular proliferation. *Arch Neurocién (Mex)* 2004; 9:85-93.
- Arango MC, Llanes L, Díaz T, Faxas ME. La apoptosis: sus características y su papel en la transformación maligna de la célula. *Rev Cubana Oncol* 1997;13: 126-34.
- Leber B, Lin J, Andrews DW. Embedded together: The life and death consequences of interaction of the Bcl-2 family with membranes. *Apoptosis* 2007; 12: 897-911.
- Lalier L, Cartron PF, Juin P, Nedelkin S, Manon S, Bechinger B. Bax activation and mitochondria insertion during apoptosis. *Apoptosis* 2007; 12:887-96.
- Kwong JQ, Henning MS, Starkov AA, Manfredi G. The mitochondrial respiratory chain is a modulator of apoptosis. *J Cell Biol* 2007; 179:1163-77.
- Tsujimoto Y, Shimizu S. Role of the mitochondrial membrane permeability transition in cell death. *Apoptosis* 2007;12:835-40.
- Lakhani SA, Masud A, Kuida K, Porter GA, Booth CJ, Mehal WZ. Casapases 3 and 7: Key mediators of mitochondrial events of apoptosis. *Science* 2006; 311:847-51.
- Budihardjo I, Oliver H, Lutter M, Luo X, Wang X. Biochemical pathways of caspase activation during apoptosis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1999; 15: 269-90.

19. Elinos-Baez CM, Maldonado V, Melendez-Zajgla J. Caspasas: moléculas inductoras de apoptosis. *Gac Med Mex* 2003; 139:493-9.
20. Jiang X, Wang X. Cytochrome c-mediated apoptosis. *Annu Rev Biochem* 2004; 73: 87-106.
21. Chao DT, Korsmeyer SJ. BCL-2 family: regulators of cell death. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 395-419.
22. Kim R. Unknotting the roles of Bcl-2 and Bcl-xL in cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 333: 336-43.
23. Tsujimoto Y, Shimizu S, Eguchi Y, Kamiike W, Matsuda H. Bcl-2 and Bcl-xL block apoptosis as well as necrosis: possible involvement of common media. *Leukemia* 1997; 11:380-2.
24. Simon HU, Haj-Yehia A, Schaffer L. Role of reactive oxygen species (ROS) in apoptosis induction. *Apoptosis* 2000;5:415-8.
25. Barja G. Free radicals and aging. *Trends Neurosci* 2004;27:595-600.
26. Chinopoulos C, Adam-Vizi V. Calcium, mitochondria and oxidative stress in neuronal pathology. Novel aspects of an enduring theme. *FEBS J* 2006; 273:433-50.
27. Goll DE, Thompson VF, Li H, Wei W, Cong J. The calpain system. *Physiol Rev* 2003; 83:731-801.
28. Guix FX, Uribealga I, Coma M, Munoz FJ. The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain. *Prog Neurobiol* 2005; 76:126-52.
29. Mattson MP. Excitotoxic and excitoprotective mechanisms. *Neuromolecular Med* 2003; 3:65-94.
30. Melov S. Modeling mitochondrial function in aging neurons. *Trends Neurosci* 2004;27:601-6.
31. Atamna H. Heme, iron, and the mitochondrial decay of ageing. *Ageing Res Rev* 2004; 3:303-18.
32. Krishnan KJ, Greaves LC, Reeve AK, Turnbull D. The ageing mitochondrial disease genome. *Nucleic Acids Res* 2007;35:7399-405.
33. Schipper HM. Brain iron deposition and the free radical-mitochondrial theory of ageing. *Ageing Res Rev* 2004 Jul; 3:265-301.
34. Salvioi S, Bonafe M, Capri M, Monti D, Francheschi C. Mitochondria, aging and longevity-a new perspective. *FEBS* 2001;492:9-13.
35. Pfeiffer K, Gohil V, Stuart RA, Hunte C, Brandt U, Greenberg ML, et al. Cardiolipin stabilizes respiratory chain supercomplexes. *J Biol Chem* 2003; 278:52873-80.
36. Gonzalez F, Pariselli F, Dupaigne P, Budihardjo I, Lutter M, Antonsson B, et al. tBid interaction with cardiolipin primarily orchestrates mitochondrial dysfunctions and subsequently activates Bax and Bak. *Cell Death Differ* 2005; 12:614-26.
37. Manfredi G, Beal MF. The role of mitochondria in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Brain Pathol* 2000; 10:462-72.
38. Dupuis L, González de Aguilar JJ, Oudart H, de Tapia M, Barbeito L, Loeffler JP. Mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis: a trigger and a target. *Neurodegenerative Dis* 2004; 1:245-54.
39. Vielhaber S, Kunz D, Winkler K, Weidemann FR, Kirches E, Fesitner H, et al. Mitochondrial DNA abnormalities in skeletal muscle of patients with sporadic amyotrophic sclerosis. *Brain* 2000; 123:1339-48.
40. Wiedemann FR, Manfredi G, Mawrin C, Beal MF, Schon EA. Mitochondrial DNA and respiratory chain function in spinal cords of ALS. *J Neurochem* 2002; 80:616-25.
41. Krasnianski A, Deschauer M, Neudecker S, Gellerich FN, Miller T, Schoser BG. Mitochondrial changes in skeletal muscle in amyotrophic lateral sclerosis and other neurogenic atrophies. *Brain* 2005; 128: 1870-76.
42. Valentine JS, Doucette Peter A, Potter SZ, Copper-Zinc superoxide dismutase and amyotrophic lateral sclerosis. *Am Rev Biochem* 2005; 74:563-93.
43. Ferri A, Cozzolino M, Crosio C, Nencini M, Casciati A, Gralla EB, et al. Familial ALS superoxide dismutase associate with mitochondria and shift their redox potentials. *PNAS* 2006; 103:13860-5.
44. Imarisio S, Carmichael J, Korolchuk V, Chen CW, Saiki S, Rose C, et al. Huntington's disease: from pathology and genetics to potential therapies. *Biochem J* 2008; 412:191-209.
45. Orr AL, Li S, Wang CE, Li H, Wang J, Rong J. N-terminal mutant huntingtin associates with mitochondria and impairs mitochondrial trafficking. *J Neurosci* 2008; 28:2783-92.
46. Ferrante RJ, Kowall NW, Cipolloni PB. Excitotoxic lesions in primates as a model for Huntington's disease: histopathologic and neurochemical characterization. *Exp Neurol* 1993;119:46-71.
47. Li SH, Li XJ. Huntingtin-protein interactions and the pathogenesis of Huntington's disease. *Trends Genet* 2004;20:146-54.
48. Wellington CL, Leavitt BR, Hayden MR. Huntington disease: new insights on the role of huntingtin cleavage. *J Neural Trans Suppl* 2000; 58:1-17.
49. Warby SC, Doty CN, Graham RK, Carrol JB, Yang YZ, Singaraja RR, et al. Activated caspase-6 and caspase-6 cleaved fragments of huntingtin specifically colocalize in the nucleus. *Hum Mol Genet* 2008; 17:2390-404.
50. Browne SE, Bowling AC, MacGarvey U, Baik MJ, Berrger SC, Muqit MM, et al. Oxidative damage and metabolic dysfunction in Huntington's disease: selective vulnerability of the basal ganglia. *Ann Neurol* 1997; 41:646-53.
51. Benchoua A, Trioulier Y, Zala D, Gaillard MC, Lefort N, Dufour N, et al. Involvement of mitochondrial complex II defects in neuronal death produced by N-terminus fragment pf mutated huntingtin. *Mol Biol Cell* 2006; 17:1652-63.
52. Fernández HB, Baimbridge KG, Church J, Hayden MR, Raymond LA. Mitochondrial sensitivity and altered calcium handling underlie enhanced NMDA-induced apoptosis in YAC128 model of Huntington's disease. *J Neurosci* 2007; 27:13614-23.
53. Cavadini P, Gellera C, Patel PI, Isay G. Human frataxin maintains mitochondrial iron homeostasis in *Saccharomyces cerevisiae*. *Hum Mol Genet* 2000; 9:2523-30.
54. Palau F. Friedreich's ataxia and frataxin: molecular genetics, evolution and pathogenesis. *Int J Mol Med* 2001;7:581-9.
55. Correia AR, Pastore C, Adinolfi S, Pastore A, Gomes CM. Dynamics, stability and iron-binding activity of frataxin clinical mutants. *FEBS J* 2008; 275:3680-90.
56. Sheline CT, Weil L. Free radical-mediated neurotoxicity may be caused by inhibition of mitochondrial dehydrogenases in vitro and in vivo. *Neuroscience* 2006; 140: 235-46.
57. Eckert A, Keil U, Marques CA, Bonert A, Frey C, Schüssel K, et al. Mitochondrial dysfunction, apoptotic cell death and Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol* 2003; 66:1827-34.
58. Mattson MP. Pathways toward and away Alzheimer's disease. *Nature* 2004; 430:631-9.
59. Mattson MP, Chan SL. Neuronal and glial calcium signaling in Alzheimer's disease. *Cell Calcium* 2003; 34:385-97.
60. Caspersen C, Wang N, Yao J, Sosunov A, Chen X, Lustbader JW, et al. Mitochondrial Abeta: a potential focal point for neuronal metabolic dysfunction in Alzheimer's disease. *FASEB J* 2005; 19:2040-1.
61. Sompol P, Ittarat W, Tangpong J, Chen Y, Doubinskaia I, Batinic-haberle I, et al. A neuronal model of Alzheimer's disease: an insight into the mechanisms of oxidative stress-mediated mitochondrial injury. *Neuroscience* 2008; 153:120-30.
62. Vanitallie TB. Parkinson's disease: primacy of age as a risk for mitochondrial dysfunction. *Metabolism* 2008;57 (Suppl 2):S50-5.
63. Ebadi M, Govitrapong P, Sharma S, Muralikrishnan D, Shavali S, Pellet L, et al. Ubiquinone (Coenzyme q10) and mitochondria in oxidative stress of Parkinson's disease. *Biol Signals Recept* 2001; 10:224-53.
64. Dodson MW, Guo M, Parkin DJ. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurobiol* 2007; 17:331-7.

-
65. Gandhi S, Mugit MM, Stanyer L, Healy DG, Abou-Sleiman PM, Hargreaves I, et al. PINK1 protein in normal human brain and Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129:1720-31.
66. Plun-Favreau H, Hardy J. PINK1 in mitochondrial function. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105: 11041-2.
67. Abeliovich A. Parkinson's disease: pro-survival effects of PINK1. *Nature* 2007; 448:759-60.
68. Poole AC, Thomas RE, Andrews LA, McBride HM, Withworth AJ, Pallanck LJ. The PINK1/Parkin pathway regulates mitochondrial morphology. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105:1638-43.
69. Da Costa CA. DJ-1: a newcomer in Parkinson's disease pathology. *Curr Mol Med* 2007; 7:650-7.
70. Lev N, Roncevic D, Ickowicz D, Melamed E, Offen D. Role of DJ-1 in Parkinson's disease. *J Mol Neurosci* 2006; 29:215-25.
71. Schapira AHV. Mitochondria in the a etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2008; 7:97-109.