

Bases para el diagnóstico de las citopatías mitocondriales. Antecedentes históricos, bases genéticas y bioquímicas (I de IV partes)

Dra. Violeta Medina-Crespo,¹ Dra. Marta Elisa Vázquez-Memije,² QBP. Miriam Vázquez-Acevedo,³ Dra. Marcela Vela-Amieva, QFB. Marta Elva Perez-Andrade,⁴ Dr. Diego González-Halphen³

RESUMEN

En la mitocondria se llevan a cabo muchas funciones del metabolismo intermediario para la obtención de energía, vital para la sobrevivencia. Las enfermedades mitocondriales son un grupo interesante de padecimientos que en el pasado se conocían genéricamente como encefalomiopatías; en la actualidad se denominan citopatías mitocondriales, ya que afectan varios órganos y sistemas, de manera única o simultánea. Las manifestaciones de las citopatías mitocondriales son heterogéneas y se presentan a cualquier edad. Una de las características bioquímicas más constantes de estas alteraciones es la hiperlactacidemia, y si ésta se asocia a manifestaciones encefalomiopáticas, aunque sean inespecíficas, con o sin afección en otros órganos, se debe sospechar una mitocondriopatía. Los resultados de los estudios paraclínicos neurofisiológicos y de imagen son inespecíficos, pero de gran utilidad para el abordaje diagnóstico inicial ante la sospecha clínica, ya que optimizan los exámenes subsecuentes, más especializados e invasivos para confirmar el diagnóstico. La biopsia muscular y el cultivo de fibroblastos son los estudios de elección; con ellos se pueden detectar alteraciones histopatológicas, bioquímicas y de genética molecular para llegar al diagnóstico definitivo. Esta revisión intenta proporcionar los conocimientos básicos de bioquímica, genética y biología molecular de la mitocondria, que permitan considerar en la práctica pediátrica cotidiana, la sospecha diagnóstica y llevar a cabo una evaluación clínica orientada a la selección racional de los exámenes para el estudio de las citopatías mitocondriales.

Palabras clave: Citopatía mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial, mitocondriopatía, metabolismo, errores innatos del metabolismo.

ABSTRACT

Mitochondrial diseases were formerly known as encephalomyopathies; at the present time it is preferred to call them mitochondrial cytopathies because other tissues and systems are involved. Most of the important intermediate metabolism functions take place within mitochondria to gain energy for vital survival. Manifestations of mitochondrial cytopathies have been described at any age with a heterogeneous clinic and morphologic patterns, depending on severity and the initial age of symptoms of their presentation. A very frequent characteristic finding in such patients is corporal lactate elevation. If such is the case, a mitochondriopathy may be suspected even in the absence of encephalomyopathy manifestations with or without involvement of other organs. Lactate elevations are gathering with pyruvate abnormalities that increases the L / P relation. Some of these alterations only have appeared if a metabolic effort test is done. The neurophysiologic tests results and image cerebral scans are usually non specific paraclinical studies, but are of great value if a mitochondrial disease is suspected during initial evaluation in order to select more useful specialized and invasive subsequent diagnostic procedures. The muscle biopsy and fibroblast culture are the selective and specific studies to confirm the final diagnosis. This article review would try to give the biochemical, genetic and molecular basic grounds on mitochondria to a better understand when a clinical diagnosis suspect is made, also achieve an oriented evaluation to select the rational test performance in mitochondrial cytopathies.

Key words: Mitochondrial cytopathy, mitochondrial encephalomyopathy, mitochondrial diseases, inborn metabolic diseases.

¹ Servicio de Neurología, Instituto Nacional de Pediatría
² Laboratorio de Investigación, Hospital de Pediatría, CMN SXXI, IMSS.
³ Laboratorio de Bioenergética y Biología Molecular, Instituto Fisiología Celular, UNAM.
⁴ Servicio de Genética de la Nutrición, Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dra. Violeta Medina Crespo. Servicio de Neurología, Instituto Nacional de Pediatría. Av. Insurgentes Sur 3700 C, 4º. Piso Col. Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán, C. P. 04530, México, D. F. Correo electrónico: 18923@terra.com.mx
Recibido: abril, 2004. Aceptado: julio, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

ABREVIATURAS

- AA: acetoacetato
 ADP: difosfato de adenosina
 ATP: trifosfato de adenosina
 BOH: beta-hidroxibutirato
 BOH/AA: relación beta-hidroxibutirato/acetoacetato
 CM: citopatía mitocondrial
 DNAMt: ácido desoxirribonucleico mitocondrial
 DNAn: ácido desoxirribonucleico nuclear
 FRR: fibras rojas rasgadas
 Kpb: kilo pares de bases
 L: lactato
 L/P: relación lactato/piruvato
 LCR: líquido cefalorraquídeo
 NADH: dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido
 P: piruvato
 Pb: pares de bases
 RNAr: ácido ribonucleico ribosomal
 RNAt: ácido ribonucleico de transferencia

Se cree que en algún momento de la evolución de los seres vivos las mitocondrias tuvieron vida extracelular independiente. Varias evidencias apoyan esta teoría, llamada *endosimbiótica*;¹ entre ellas destacan: la presencia de un genoma interno, la posesión de una doble membrana, una reproducción binaria independiente, así como su capacidad de desplazamiento, sensibilidad y toxicidad hacia algunos antimicrobianos intracelulares. Los estudios de biología molecular indican que las mitocondrias se originaron a partir de un ancestro de las bacterias del género *Rickettsia*.²

En las mitocondrias ocurren las transformaciones energéticas más importantes de la aerobiosis; cada día se describen nuevas mutaciones que incluyen cuadros clínicos multisistémicos.³

El número de mitocondrias y su actividad, varía de un tejido a otro, dependiendo de los requerimientos energéticos oxidativos. En el humano, los tejidos con mayor actividad oxidativa son el sistema nervioso y el sistema muscular estriado (esquelético y cardíaco). Dichos sistemas generalmente se afectan en las enfermedades mitocondriales, por lo que se les denominó *encefalomiopatías*.⁴ En la actualidad, se prefiere el término de *citopatías mitocondriales* (CM) ya

que prácticamente ningún tejido de los organismos multicelulares aeróbicos carece de mitocondrias, de la oxidación de sustratos (Ciclo de Krebs), de la transferencia de protones para generar energía (cadena respiratoria) y de la fosforilación de ADP para formar ATP (fosforilación oxidativa).

El conocimiento de la función mitocondrial aún es incompleto; sin embargo, se sabe que tiene que ver con muchas y muy variadas funciones metabólicas, que implican mecanismos más complejos de lo que originalmente se pensaba.

HISTORIA

En el Siglo XIX, Benda identificó gránulos filiformes en el citoplasma celular, a los que llamó mitocondrias. En 1925, Keilin describió el sistema mitocondrial de los citocromos y en 1929, Warburg y Negelein describieron los procesos de oxidoreducción. En 1937, se identificaron las enzimas que conforman el Ciclo de Krebs, y 20 años más tarde, Krebs y Konberg describieron el papel de la fosforilación oxidativa dependiente de oxígeno.^{5,6}

Las características ultraestructurales de la mitocondria (membrana interna, externa, espacio intermembranal y matriz) fueron descritas por Palade en 1953.

En 1961, Mitchell propuso la teoría quimiosmótica que explicó cómo el flujo de protones se acopla a la síntesis de ATP. En 1963, Nass y Nass detectaron por primera vez la presencia de material genético en la mitocondria, y ese mismo año, Engel y Cunningham describieron fibras deshilachadas con acúmulos anormales de mitocondrias teñidas de rojo, denominadas posteriormente *fibras rojas rasgadas* (FRR) y que son características de las CM.

En la década de los años sesenta del siglo XX, se describieron cuadros clínicos ocasionados por algún tipo de disfunción mitocondrial; el primero de ellos fue descrito por Luft en 1962 como hipermetabolismo no tiroideo. A finales de los años noventa existían cerca de 1,500 citas bibliográficas sobre disfunción mitocondrial.

En 1978, Fine encontró que el DNA mitocondrial (DNAMt) provenía principalmente del óvulo sin fecundar; posteriormente, en 1980, Giles y cols.

describieron los patrones de herencia mitocondrial y citoplásmica (nuclear) de las mitocondriopatías. Anderson y cols publicaron en 1981, la secuencia y organización del genoma mitocondrial humano.

En 1991, Schatz describió el proceso energético para la introducción de proteínas a través de las membranas mitocondriales hacia la matriz por medio de transportadores y de proteasas específicas. La relevancia de este fenómeno radica en que más del 95% de las proteínas mitocondriales son de origen nuclear, se sintetizan en el citoplasma, y se introducen a la mitocondria a través de este proceso. En el 2002, Schwartz y Vissing detectaron por primera vez una mutación del genoma mitocondrial de origen paterno en el 90% del DNAmT del músculo de un paciente,⁷ lo que indica que no todo el genoma mitocondrial proviene exclusivamente del óvulo.

En la actualidad, y cada vez con mayor frecuencia, se publican diversos cuadros clínicos debidos a disfunción mitocondrial por mutaciones tanto del DNA nuclear (DNAn) como del DNAmT.

GENÉTICA

El DNAmT es una molécula circular pequeña de dos cadenas con 16,569 pb que se replican y transcriben usando un origen de replicación y un promotor para cada una de las dos cadenas como muestra la figura 1. Cada mitocondria posee de 2 a 10 copias de su propio genoma y pueden existir más de 10,000 copias de DNAmT por cada célula somática, ya que ésta posee cientos o miles de mitocondrias.⁸

El DNAmT humano contiene 37 genes que codifican para dos RNAs ribosomales (RNAr) 16S y 12S, veintidós RNAs de transferencia (RNAt) y trece genes estructurales (figura 2). Los 13 genes estructurales codifican a 13 polipéptidos de los 85 aproximadamente que se requieren para la fosforilación oxidativa. Con excepción del complejo II, estos 13 polipéptidos constituyen parte integral de los complejos de esta importante función.^{9,10}

Más del 90% de las proteínas indispensables para el adecuado funcionamiento mitocondrial, se sintetizan en el citoplasma celular y tienen que ser transportadas hacia las membranas de la mitocondria a través de un complejo mecanismo de translocación,

el cual también depende de proteínas codificadas en el DNAn.¹¹

Existen diferencias importantes entre el DNAmT y el DNAn, entre las que destacan las siguientes: el DNAmT carece de intrones y de regiones intergénicas, es decir todo su material genético codifica para alguna proteína o RNA, con excepción de 1,000 pb que son el punto de origen para la replicación, región conocida como el asa D.

El DNAmT es poliploide en las células somáticas y cada mitocondria posee de 2 a 10 copias; el origen de replicación del DNAmT es asimétrico y su código genético difiere en algunos trinucleótidos del código universal.¹²

En proporción a la cantidad de información genética total del ser humano, el genoma mitocondrial representa únicamente el 0.00006%, del material genético;⁵ sin embargo, resulta indispensable para la replicación, transcripción y síntesis de algunas proteínas clave de la fosforilación oxidativa.¹³

En los vertebrados, el DNAmT tiene una frecuencia de mutación 10 a 17 veces mayor que el DNAn.¹⁴ Este ritmo más rápido de mutaciones puede deberse a diversos factores, entre otros, la falta de mecanismos mitocondriales eficientes para reparar el DNAmT, la alta concentración de radicales libres de oxígeno en la mitocondria y la carencia de proteínas del tipo de las histonas.¹⁵

Casi todo el DNAmT proviene del óvulo, y sólo una pequeña proporción de DNAmT es aportada por el espermatozoide, por lo que predominan las mutaciones de origen materno.^{6,16} Una mutación que afecte algunos de los DNA mitocondriales del oocito será transmitida al azar a las células hijas, algunas de las cuales no recibirán ningún genoma alterado, fenómeno llamado homoplasmia normal o silvestre; otras células recibirán poblaciones mixtas de genomas mutados y normales, lo que se denomina heteroplasmia; otras más recibirán predominantemente genomas mutados, por lo que presentarán homoplasmia con mutación¹⁷ (Figura 3).

El DNAmT frecuentemente presenta mutaciones espontáneas, algunas de las cuales son neutrales, es decir aparentemente no se asocian con patología alguna, y tienden a perpetuarse en un mismo individuo e incluso en poblaciones étnicas. A este tipo de mutaciones neutrales se les denomina *polimorfismos*;

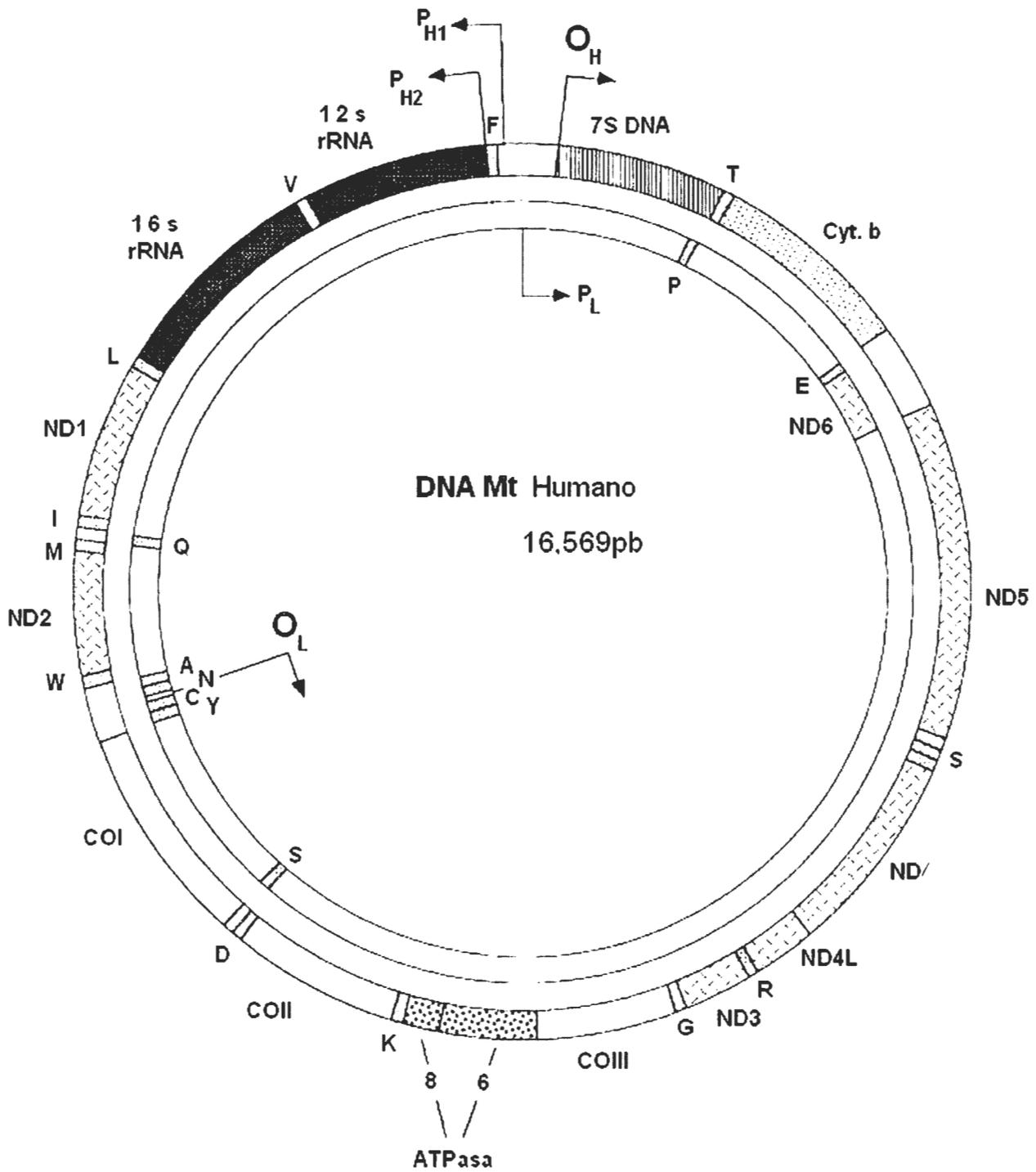


Figura 1. Genoma mitocondrial humano. Muestra el origen de replicación y promotor para cada una de las cadenas (ligera y pesada). Modificada de Zeviani y cols. 1989¹¹.

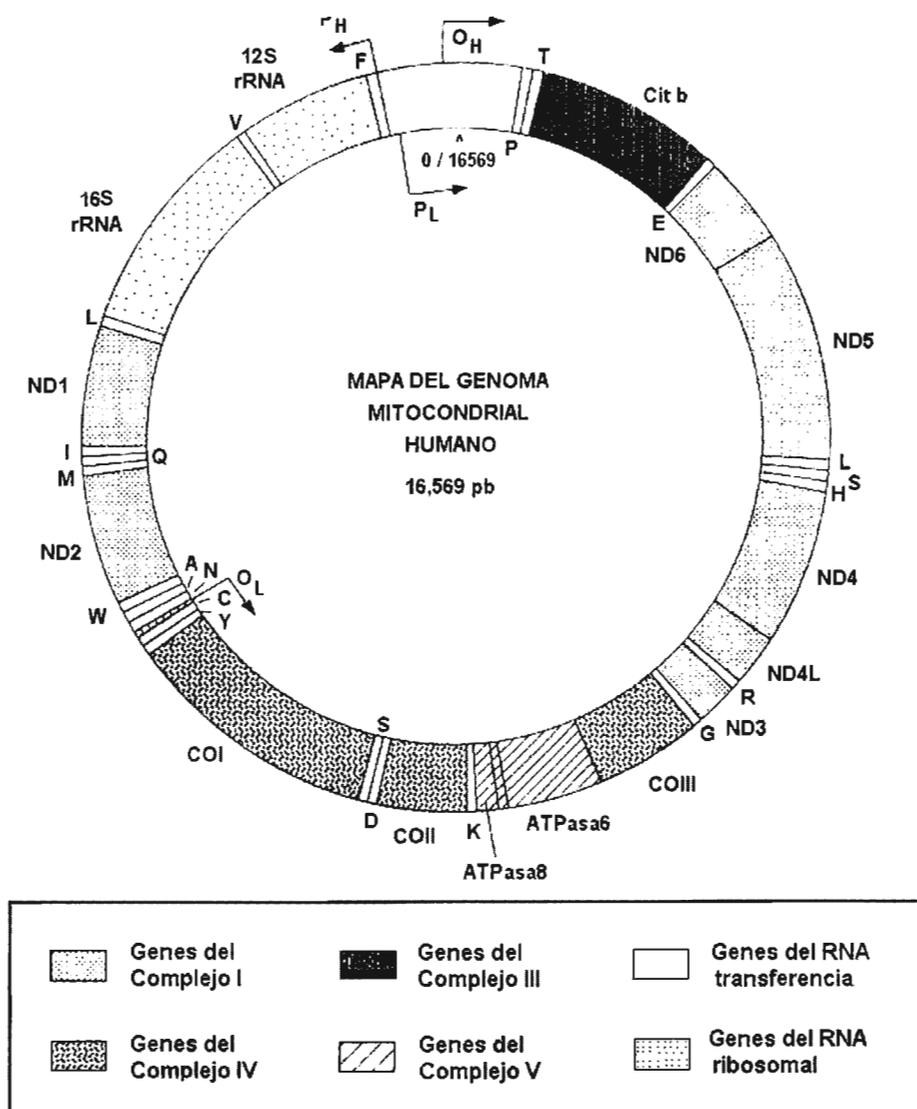


Figura 2. Genoma mitocondrial humano. Señala los sitios de los genes que codifican la cadena respiratoria y los RNAs de transferencia y ribosomal. Modificado de DiMauro y cols. en 1996⁹.

son homoplásmicas y tienen características antropológicas regionales.¹⁸ Una de las teorías sobre el envejecimiento normal del cuerpo se basa en la acumulación de este tipo de mutaciones durante la vida del individuo, lo que probablemente origina algunos de los cambios degenerativos que ocurren con la edad.^{19,20}

Las mutaciones patológicas del DNAm^t generalmente son heteroplásmicas y pueden ser de dos tipos: 1) por la ablación o pérdida de un segmento de las cadenas circulares del genoma mitocondrial, generalmente de presentación esporádica; 2) tipo puntual,

donde sólo se substituye una base nitrogenada por otra. Estas mutaciones generalmente son de herencia materna.¹³

Cuando la cantidad de DNAm^t mutado llega a sobrepasar la cantidad de DNAm^t normal por un fenómeno llamado *segregación replicativa*, (heteroplasmia con mutación) ocurre una alteración en la función celular. Esta alteración puede permanecer subclínica hasta que se rebase un umbral, que es específico para cada tejido y para determinado momento o edad del individuo afectado. Al rebasar ese

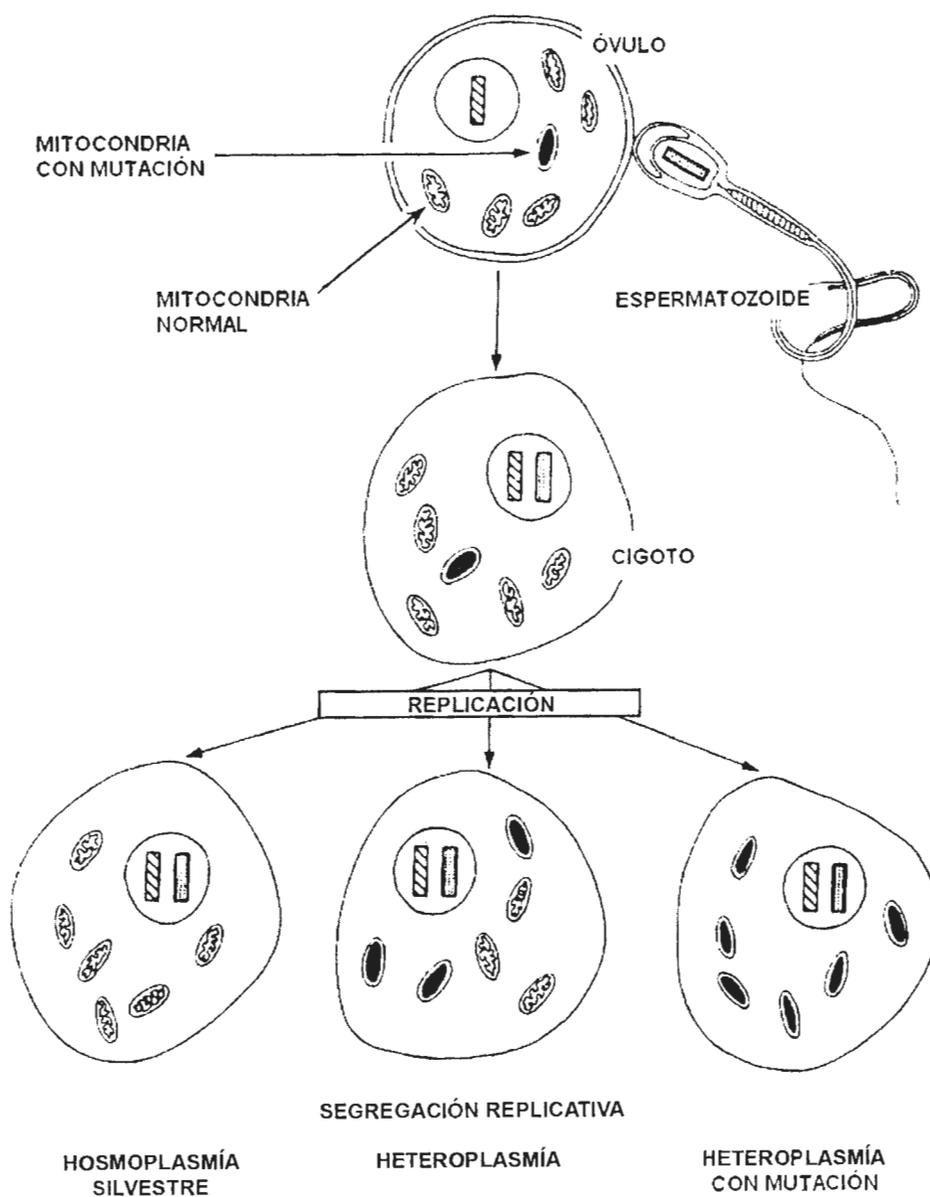


Figura 3. Herencia materna de mutaciones mitocondriales y el fenómeno de segregación replicativa. Modificado de DiMauro y cols. 1996⁹.

umbral aparecen las características clínicas que pueden llegar a ser fenotípicas de una mitocondriopatía^{4, 21} (Figura 4).

Las enfermedades mitocondriales (>95%) pueden heredarse en forma mendeliana, autosómica o ligadas al cromosoma X. Esta gran diversidad de tipos de herencia se debe a que las mutaciones del DNAn afectan gran parte de la función mitocondrial. La gran

mayoría de las mutaciones nucleares que afectan a la mitocondria aún se desconocen.²²

METABOLISMO

En la mitocondria se llevan a cabo múltiples actividades, entre las que destacan el metabolismo intermediario y el energético, así como el transporte de metabolitos.^{23, 24}

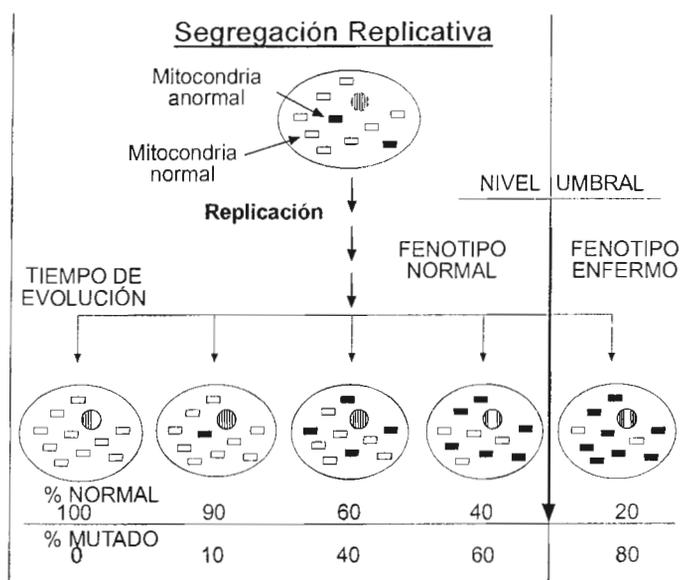


Figura 4. Segregación replicativa y transformación fenotípica al rebasar el nivel umbral. Modificado de Ballinger SW y cols.²¹

Las tres principales vías metabólicas que confluyen en la mitocondria son: el metabolismo del piruvato, la oxidación de ácidos grasos y la formación de acetilcoenzima A (CoA) que entra al Ciclo de Krebs. Estas tres vías contribuyen a generar la energía a través de la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa, necesarias para el óptimo funcionamiento celular. Dichas actividades se resumen en cinco pasos esenciales del metabolismo mitocondrial que se muestran en la figura 5.⁹

En cada uno de estos pasos, se han identificado defectos moleculares que provocan patologías específicas en las diferentes vías: el transporte y la utilización de sustratos, el Ciclo de Krebs, la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa.^{3,9,23-30}

Transporte de Sustratos

En forma específica, los ácidos grasos de cadena larga requieren transporte activo para introducirse a la mitocondria. Debido a que la membrana interna de la mitocondria es impermeable al paso de ciertos sustratos hacia la matriz mitocondrial, se necesitan sistemas de transporte, generalmente de naturaleza proteica (translocasas), localizadas en las membranas mitocondriales. El transporte de ácidos grasos de cadena larga requiere un circuito que involucra a dos

complejos enzimáticos, la carnitina palmitil transferasa I (CPT I) y II (CPTII), ambas localizadas en la cara interna de la membrana externa de la mitocondria. Estos complejos se acompañan de una molécula acarreadora, la L-carnitina, y de una translocasa, que lleva ácidos grasos largos acil-CoA hacia la matriz mitocondrial y carnitina libre hacia el citoplasma celular. Aproximadamente el 90% de las reservas de carnitina del organismo se encuentra en el músculo esquelético, cuya concentración es 60 veces más alta que la sérica.

Además de la deficiencia de carnitina que puede ser primaria o secundaria, existen cuatro defectos genéticamente determinados del transporte de sustratos: El primero afecta al transportador de la carnitina, el segundo a la carnitina palmitoil-transferasa I, el tercero a la carnitina-acil carnitina translocasa y el cuarto a la carnitina palmitoil transferasa II. La alteración de la beta oxidación de los ácidos grasos desencadena vías alternas hepáticas que originan una oxidación anormal denominada oxidación omega, la cual provoca la formación de ácidos dicarboxílicos que se manifiestan como aciduria dicarboxílica. Para compensar el secuestro de la CoA, por el acúmulo de tioésteres de acil-CoA, se incrementan los ésteres de acilglicina y acilcarnitina.

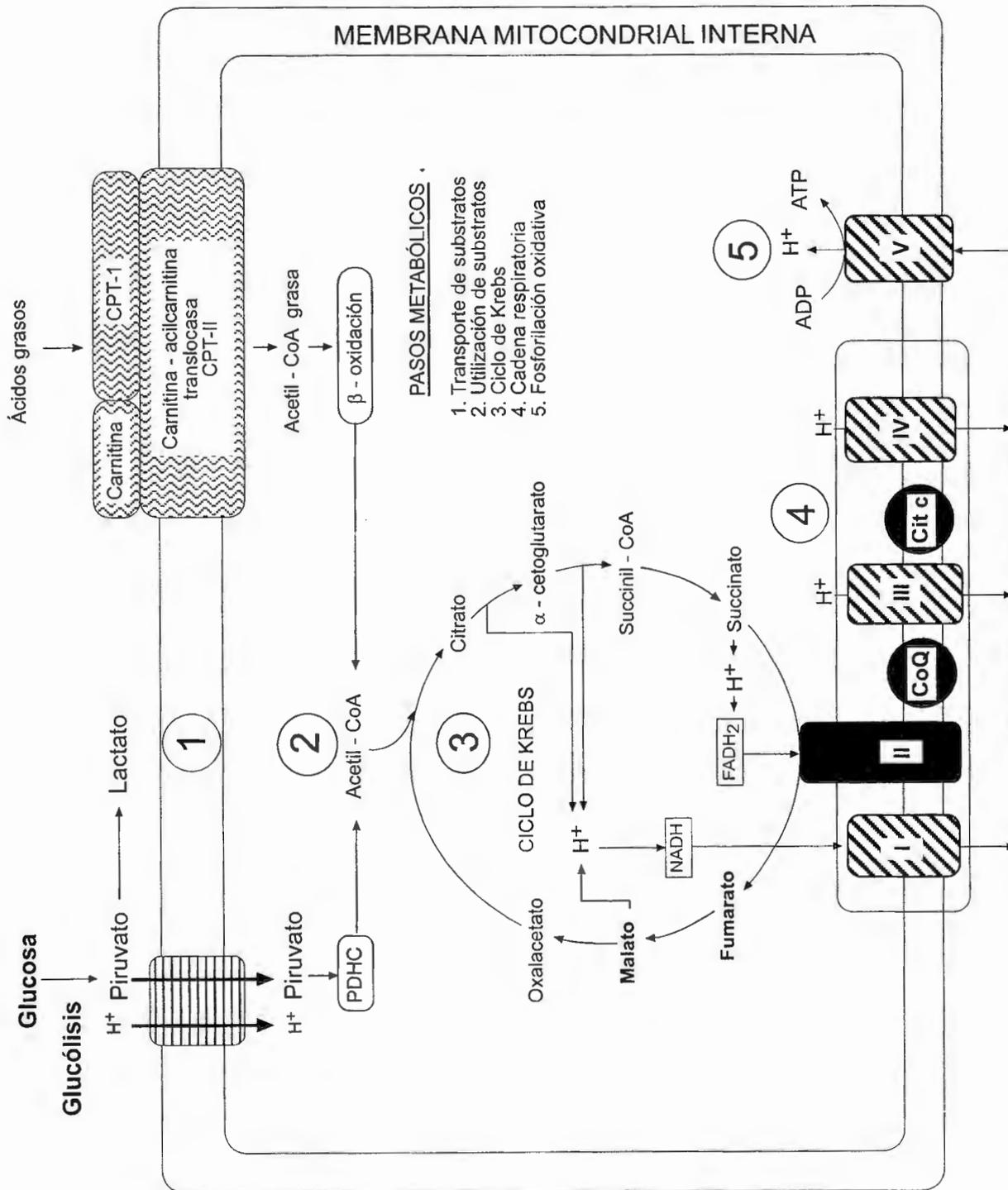


Figura 5. Principales vías metabólicas mitocondriales en el humano. Modificado de DiMauro y cols. 1996.⁹

Debido a esto, pueden agotarse las reservas séricas y tisulares de carnitina, aunque aumente la fracción de carnitina ligada. Por otro lado, cuando el defecto es por alteración del ciclo de la carnitina, ocurre una reducción absoluta de las fracciones libre y total de carnitina. Los defectos de la oxidación de los ácidos grasos causan subproducción de acetil-CoA, y disminución tanto del piruvato en el Ciclo de Krebs como de la formación de cuerpos cetónicos, lo que se manifiesta como hipoglucemia hipocetogénica. La acumulación de metabolitos intermediarios del piruvato y de los ácidos grasos también provoca disfunción del SNC, que se manifiesta como encefalopatía.

Utilización de Substratos

Dentro de la matriz mitocondrial, el piruvato y los ácidos grasos se transforman en acetil-CoA. Todas las reacciones de carboxilación tienen lugar en las mitocondrias, excepto la carboxilación de la acetil-CoA. Las carboxilasas que incluyen la piruvato carboxilasa, propionil-CoA carboxilasa, betametilmcrotonil-CoA carboxilasa, la acetil-CoA carboxilasa y la holocarboxilasa sintetasa; todas dependen del metabolismo de la biotina.

Piruvato: la descarboxilación del piruvato es catalizada por un complejo enzimático, denominado piruvato deshidrogenasa (PDHC), formado por tres enzimas:

1. Piruvato deshidrogenasa E_1 (con 1 subunidad α); su coenzima es la tiamina pirofosfato.
2. Lipoato acetiltransferasa E_2 , con ácido lipoico de coenzima.
3. Lipoamida deshidrogenasa E_3 , dependiente del dinucleótido de adenina flavina (FAD).

Este complejo se activa a través de fosforilación (PDH cinasa) y se inhibe por desfosforilación (PDH fosfatasa).

Los defectos descritos en este paso se relacionan con deficiencias de la PDHC y piruvato carboxilasa (PC)

Ácidos Grasos: La β -oxidación provoca la descarboxilación de los ácidos grasos en cuatro reacciones que se repiten cíclicamente. Esta actividad es una deshidrogenación secuencial a través de varias enzimas que rompen las cadenas de ácidos grasos en diferentes sitios del esqueleto de carbono, algunas de

ellas dependientes de FAD. Estas reacciones dan lugar a la formación de cetoácidos o cuerpos cetónicos. El poder reductor generado en la β -oxidación, se transfiere a la cadena respiratoria; la reacción que depende del dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD), transfiere electrones al Complejo I; la que depende de FAD los lleva a la coenzima Q (CoQ) a través de una electrotransferencia que involucra una flavoproteína.

Los defectos relacionados con esta vía corresponden a cualquiera de las cuatro reacciones del ciclo. Se han identificado ocho trastornos genéticamente determinados; cinco de ellos inciden en el primer paso de la β -oxidación: la acil CoA de cadena corta, media y larga respectivamente, y la flavoproteína oxidoreductasa. Afectan al tercer paso de la β -oxidación las deficiencias de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) y la otra de cadena corta (SCHAD) respectivamente. Recientemente se ha identificado un trastorno debido a la deficiencia de la proteína trifuncional, que se encuentra en la membrana mitocondrial interna, cuya función es catalizar los pasos segundo, tercero y cuarto de la β -oxidación.

Ciclo de Krebs

Este ciclo se inicia con la condensación de acetil-CoA y el cuarto carbón del oxaloacetato, que forma citrato de seis carbonos. A través de siete reacciones enzimáticas secuenciales que generan oxaloacetato, se forman dos moléculas de dióxido de carbono y poder reductor en forma de $\text{NADH}+\text{H}^+$ y FADH_2 .

Los defectos en el Ciclo de Krebs se relacionan con la deficiencia de cualquiera de sus enzimas: la fumarasa, la aconitasa y la α -cetoglutarato deshidrogenasa.

El Complejo II o succinato deshidrogenasa es una enzima que representa el eslabón de enlace fundamental del Ciclo de Krebs con la cadena respiratoria.

Cadena respiratoria

Los electrones de alta energía provenientes del $\text{NADH}+\text{H}^+$ y FADH_2 , generados durante las reacciones de la β -oxidación y del Ciclo de Krebs, permiten el flujo de electrones en la cadena respiratoria hacia el oxígeno molecular, cuyo paso final oxidativo termina con la formación de agua.

La cadena respiratoria está formada por cinco complejos enzimáticos multiméricos, localizados en la

membrana mitocondrial interna. Estas enzimas contienen flavinas, CoQ_{10} (ubiquinona), moléculas de hierro-azufre, hemo y proteínas que unen cobre. Los cinco complejos de la fosforilación oxidativa son: el Complejo I (NADH+H⁻-deshidrogenasa), el Complejo II (succinato deshidrogenasa), el Complejo III (ubiquinol -citocromo c oxidoreductasa), el Complejo IV (citocromo c oxidasa) y el Complejo V (ATP sintetasa). Los primeros cuatro (I- IV) transportan electrones de manera acoplada con la translocación de protones y el último (V) cataliza la síntesis de ADP para formar ATP. Además hay dos acarreadores importantes de electrones, la ubiquinona o CoQ y el citocromo c. Cada uno de los primeros cuatro complejos contienen un número variado de subunidades: el Complejo I más de 40; el II tiene cuatro; el Complejo III tiene 11 y el IV tiene 13. Además del citocromo c, existen otros cuatro citocromos en la cadena respiratoria: el citocromo b y el citocromo c_1 , que son componentes del Complejo III, mientras que los citocromos a y a_3 , son componentes del Complejo IV. Los complejos I, II y III, también contienen uno o más centros hierro-azufre; el Complejo I tiene un grupo FMN y el Complejo II un grupo FAD.

El transporte de electrones en la cadena respiratoria está acoplado a un bombeo de protones de la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembranal. El gradiente electroquímico resultante se utiliza para generar ATP a través del Complejo V.

Los defectos de la cadena respiratoria están relacionados con deficiencias en cualquiera de los complejos I al IV o de sus cofactores. También existen deficiencias combinadas de los complejos I, III y IV³¹ (Figura 6).

Síntesis de ATP

El gradiente electroquímico de protones formado por la cadena respiratoria, se disipa hacia la matriz mitocondrial a través de un complejo proteico llamado ATP sintetasa o Complejo V. La ATP sintetasa contiene 12 subunidades, que forman un canal transmembranal de protones y una proyección esférica sobre la cara interna de la membrana mitocondrial interna. La energía liberada por el contraflujo de protones, es aprovechada por el Complejo V para sintetizar ATP a partir de ADP y fosfato. El defecto por la pérdida del

acoplamiento de la fosforilación oxidativa en la mitocondria muscular, origina la enfermedad de Luft, la primera enfermedad mitocondrial descrita en la literatura. Desde entonces, se han descrito en forma aislada otras deficiencias de la ATP sintetasa.

Importación de proteínas

El proceso de importación de proteínas consume energía y requiere que las proteínas se desplieguen antes de que puedan atravesar las membranas mitocondriales, y que posteriormente se replieguen después de penetrar la matriz mitocondrial. La secuencia guía que orienta al polipéptido hacia la matriz es escindida posteriormente por una proteasa mitocondrial específica.

Existen macromoléculas guías llamadas chaperoninas que intervienen en la presentación y orientación espacial que deben adquirir ciertas proteínas para poder introducirse en la mitocondria. Aunque una enzima se encuentre catalíticamente intacta no podrá cumplir su función biológica si está orientada en el compartimiento equivocado.

Los defectos en este tipo de transporte esencial se están convirtiendo en un buen ejemplo de esta categoría de alteraciones mitocondriales y en un futuro pueden llegar a formar un subgrupo importante de enfermedades mitocondriales bien diferenciadas. Ejemplo de lo anterior es una de las causas de la aciduria metilmalónica que provoca hiperoxaluria primaria tipo I, algunos defectos de la ornitina transcarbamilasa y de la carbamilsulfato sintetasa I del Ciclo de la Urea, entre otros.

Señalización intergenómica

La mayoría de las funciones mitocondriales depende de la información y control del genoma nuclear. Recientemente se han descrito diversos mecanismos de comunicación entre el genoma nuclear y el genoma mitocondrial que son esenciales para la función adecuada de la mitocondria.

Los defectos relacionados con la señalización intergenómica son muy interesantes, debido a que a pesar de tener herencia autosómica mendeliana, se pueden manifestar por alteraciones en el genoma mitocondrial en forma de ablación por pérdida total del DNA.

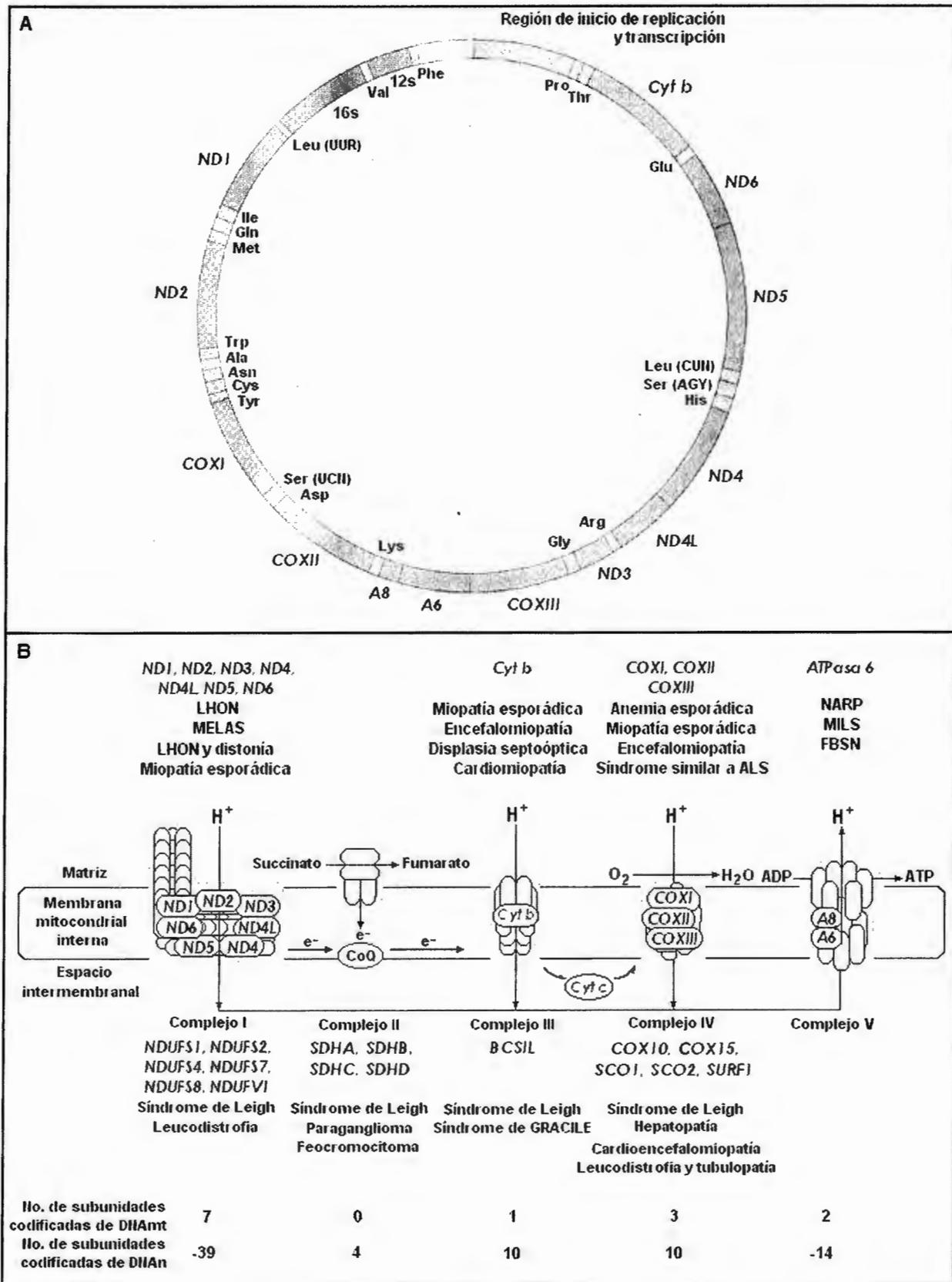


Figura 6. Complejos de la cadena respiratoria I al IV y la fosforilación. Modificado de DiMauro S, 2003. ³¹

Relación Lactato/Piruvato

Con pocas excepciones, el incremento del lactato (L) corporal es una de las características más constantes de las mitocondriopatías. Generalmente esta elevación se detecta primero en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y tiempo después en el plasma sérico de pacientes con alteraciones mitocondriales.

Los valores de referencia de láctico y pirúvico en sangre y LCR se han publicado en concentración milimolar (mM) por: 1) Bergmeyer HU³² y 2) Van Revén PM³³.

En sangre:	Láctico (L)	Pirúvico (P)	L/P
1)	1.0-1.8	0.11-0.17mM	10-15
2)	0.6-1.2mM	0.07-0.12mM	10-15

En LCR:	Láctico (L)	Pirúvico (P)	L/P
1)	0.5-2.8mM	0.02-0.13mM	11-15
2)	1.2-1.6mM	0.08-0.13mM	9-15

En general, la disfunción mitocondrial que incrementa el lactato se acompaña de disminución del piruvato, con una relación L/P elevada.

Por otro lado, las enfermedades mitocondriales que afectan el metabolismo de los ácidos grasos alteran la formación de los cuerpos cetónicos, con disminución del β -hidroxibutirato (BOH), en relación con el acetoacetato (AA) y causan disminución de la relación BOH/AA.

Los valores de referencia de BOH y AA en sangre se han publicado en unidades milimolar (mM):³²

En sangre:	BOH	AA	BOH/AA
1)	60-300mM	20-100mM	2-4

No existen en la literatura mundial los valores de referencia en LCR para los cuerpos cetónicos. Aún no se han publicado en nuestro medio los valores de referencia para ninguno de estos estudios en pacientes mexicanos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agraden al Biol. Salvador Gamboa Cardiel su colaboración y asesoría en la elaboración de las figuras de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gray MW. The endosymbiont hypothesis revisited. *International Rev Cytol.* 1992;141:233-357.
- Gray MW. Origin and evolution of organelle genomes. *Curr Op Genet & Devel* 1993;3:884-90.
- Capaldi RA. Arrangement of proteins in the mitochondrial inner membrane. *Biochim Biophys Acta* 1982;694:291-306.
- DiMauro S, Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch Neurol* 1993;50:1197-208.
- De Vivo DC, DiMauro S. Alteraciones mitocondriales. En Swaiman KF ed. *Neurología Pediátrica: Principios y Prácticas*, Madrid: Mosby/Doyma Libros, S.A. 1996.
- Gómez-Lojero C, Gutiérrez-Cirlos MEB. La mitocondria: un ensayo histórico de un organelo transductor de energía. En: Vázquez-Memije ME, Tuena de Gómez Puyou. *Mitocondria una mirada a la evolución de los conceptos básicos y modernos* Ed. Prado México 2002;pp3-19.
- Schwartz M, Vissing J. Paternal inheritance of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 2002;347:576-80.
- Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, deBruijn MHL, Coulson AR, Drouin J, Eperson IC, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981;290:457-65.
- DiMauro S, Hirano M, Bonilla E, De Vivo DC. The mitochondrial disorders. En: Berg BO ed. *Principles of Child Neurology*, New York. McGraw-Hill 1996.
- Mariottini P, Chomyn A, Riley M, Contrell B, Doolittle RF, Attardi G. Identification of the polypeptides encoded in the unassigned reading frames 2, 4, 4L and 5 of the human mitochondrial DNA. *Proc Natl Acad Sci* 1986;83:1563-7.
- Shanke S. Mitochondrial encephalomyopathies: defects of nuclear DNA. *Brain Pathol* 1992;2:159-62.
- Stoneking M. Mitochondrial DNA and human evolution. *J Bioenerg Biomem* 1994;26:251-9.
- DiMauro S, Bonilla E, Zeviani M, Nakagawa M, DeVivo DC. Mitochondrial myopathies. *Ann Neurol* 1985;17:521-38.
- Necklemann N, Li K, Wade RP, Shuster R, Wallace DC. cDNA sequence of a human skeletal muscle ADP/ATP translocator: lack of a leader peptide, divergence from a fibroblast translocator cDNA, and coevolution with mitochondrial DNA genes. *Proc Natl Acad Sci* 1987;84:7580-4.
- Brown M, Wallace DC. Molecular basis of mitochondrial DNA disease. *J Bioenerg Biomem* 1994;26:273-89.
- DeVivo DC, DiMauro S. Mitochondrial defects of brain and muscle. *Biol Neonate* 1990;58(suppl):54-69.
- DiMauro S, Bonilla E, Lombes A, Moraes CT, et al. Mitochondrial encephalomyopathies. *Neurol Clin* 1990;8:483-506.
- Torrioni A, Wallace DC. Mitochondrial DNA variation in human population and implications for detection of mitochondrial DNA mutations of pathological significance. *J Bioenerg Biomem* 1994;26:261-77.
- Nagley P, Zhang C, Martinus RD, et al. Mitochondrial DNA mutation and human aging: Molecular biology, bioenergetics, and redox therapy. En: DiMauro S, Wallace DC eds: *Mitochondrial DNA in Human Pathology*. New York, Raven Press 1993;pp137-57.
- Richter C. Role of mitochondrial DNA modifications in degenerative disease and aging. En: Lee CP ed. *Current Topics in Bioenergetics. Molecular basis of mitochondrial pathology*. San Diego, Academic Press 1994;pp1-15.
- Ballinger SW, Shoffner JM, Wallace DC. Mitochondrial Myopathies: Genetic Aspects. En: Lee CP ed. *Current Topics in Bioenergetics. Molecular Basis of Mitochondrial Pathology*. San Diego, Academic Press 1994; pp 59-92.

22. Tulinius MH, Holme E, Oldfors A. Mitochondrial encephalomyopathies in childhood. Biochemical and morphologic investigations. *J Pediatr* 1991;119:242-50.
23. Scholte HR. The biochemical basis of mitochondrial diseases. *J Bioenerg Biomed* 1988;20:161-91.
24. Nicolls DG. Interacción de los orgánulos bioenergéticos con su entorno. En: *Bioenergética. Introducción a la Teoría Quimiosmótica*. Barcelona, Reverté SA. 1987;pp177-87.
25. Shanske S, DiMauro S. Mitochondrial Myopathies: Biochemical aspects. En: Lee CP. *Current Topics in Bioenergetics. Molecular Basis of Mitochondrial Pathology*. San Diego, Academy Press, 1994;pp21-51.
26. DiMauro S, Andreu AL, DeVivo DC. Mitochondrial disorders. *J Child Neurol* 2002;17(Suppl 3):3S35-3S47.
27. Capaldi RA. Mitochondrial myopathies and respiratory chain proteins. *TIBS* 1988;13:144-8.
28. Shoffner JM. Oxidative phosphorylation disease diagnosis. *Seminars in Neurology* 1999;19:341-51.
29. Zeviani M, Bonilla E, De Vivo DC, et al. Mitochondrial diseases. *Neurol Clin* 1989;7:123-56.
30. Zeviani M. Nucleus-driven mutations of human mitochondrial DNA. *J Inherited Metab Dis* 1992;15:456-71.
31. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain disease. *N Engl J Med* 2003;348:2656-68.
32. Bergmeyer HU. *Methods of Enzymatic Analysis*. Academic Press. Bad Soden, Germany 1974;pp1468-87.
33. Van Erven PM. Subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome) associated with disturbed oxidation of pyruvate, malate and 2-oxoglutarate in muscle and liver. *Acta Neurol Scand* 1985;72:36-42.

GILBERTO LOYO
Biblioteca

Un mundo de información te espera, en la Biblioteca "Gilberto Loyo", en donde te brindamos asesoría especializada sobre: el territorio, la población y la economía de nuestro país.

Te esperamos en:
Balderas # 71, P.B.
Col. Centro
Delegación Cuauhtémoc
C.P. 06040 México, D.F.
5512-8331 Ext. 7502 y 7503
Horario de atención
de 9:00 a 20:00 hrs.
de lunes a viernes

consulta.df@inegi.gob.mx

¡México cuenta con el INEGI!