

De la bioenergética a la bioquímica del ATP

Sandra Rosas Madrigal, Edgar Vázquez Contreras,
Mariana Peimbert Torres y Gerardo Pérez Hernández.
Departamento de Ciencias Naturales. UAM Cuajimalpa.

Recibido: 22 de julio de 2010.

Aceptado: 7 de septiembre de 2010

Abstract:

The adenosine triphosphate (ATP) besides being a molecule needed for the exchange of energy of the organisms, carries out other indispensable functions in the cellular metabolism. The ATP is one of the principal units of the nucleic acids (DNA and RNA), his allosteric interaction with proteins allows him to establish the regulation of metabolic pathways, also it acts as a intra and extracelular messenger where plays an important rol as physiological mediator. All these properties do the ATP an essential molecule in the metabolism and the evolution of the cells.

In the present work we exposed some of the principal functions that the ATP plays in several cellular activities. The synthesis of the ATP is approached briefly, his rol in metabolism, his relation with proteins and biochemical evolution at the expense of the ATP. Also we described his participation in the pathways of cellular signaling and neuromodulation. Finally there is done a brief review of related diseases to deficiencias in ATP-signaling and deficiencias in the energetic metabolism in mitochondria.

Resumen:

El adenosín trifosfato o ATP además de ser una molécula requerida para el intercambio de energía de los seres vivos, lleva a cabo otras funciones indispensables en el metabolismo celular. El ATP es una de las unidades principales de los ácidos nucleicos (ADN y ARN), su interacción alostérica con proteínas le permite establecer la regulación de vías metabólicas, también actúa como un mensajero intra y extracelular donde juega un papel importante como mediador fisiológico. Todas estas propiedades hacen del ATP una molécula esencial en el metabolismo y en la evolución de las células.

En el presente trabajo se exponen algunas de las principales funciones que juega el ATP en diversas actividades celulares. Se aborda de manera breve la síntesis del ATP, su papel en el metabolismo, su relación con las proteínas y la evolución bioquímica a expensas del ATP. También se describe su participación en las vías de señalización celular y neuromodulación. Finalmente se hace un recuento breve de las enfermedades relacionadas con deficiencias en la señalización mediante ATP y con deficiencias en el metabolismo energético en mitocondrias.

Introducción

El adenosín trifosfato (ATP) es requerido por todos los seres vivos. Juega un papel crítico y realiza diferentes funciones en el metabolismo celular como unidad de ácidos nucleicos (ADN y ARN), efector alostérico de vías metabólicas, permite la producción de intermediarios activados de una variedad de reacciones, participa como componente de coenzimas, y también actúa como un mensajero intra y extracelular donde juega un papel importante como mediador fisiológico. El ATP es mejor conocido por su prominente papel en el metabolismo energético de las células, donde es ocupado en reacciones como agente de fosforilación, transporte activo, plegamiento de proteínas, mantenimiento de gradientes iónicos, bioluminiscencia, y transducción mecánica a través de cambios conformacionales en proteínas, por ejemplo en la contracción muscular. También participa como donador de fosfatos para la generación de otros nucleótidos.

La investigación de la función del ATP en diversas actividades celulares ha promovido la revolución de ideas y conceptos en ciertas áreas de la investigación biológica.

La síntesis del ATP

La estructura de la molécula de adenosín trifosfato (ATP) consiste en una base nitrogenada de purina (adenina) unida al carbono 1' de una pentosa (ri-

bosa) (Figura 1). Tres grupos de fosfatos se unen al carbono 5' de la pentosa.

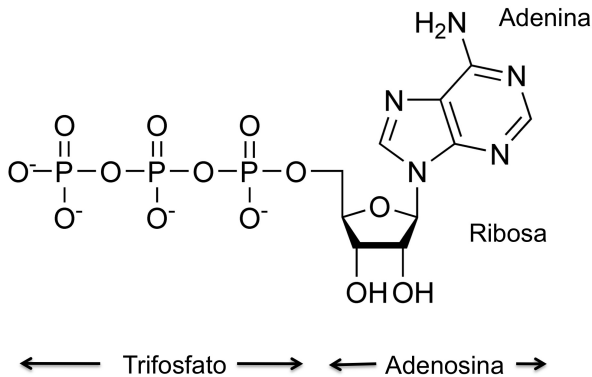


Figura 1. Molécula de ATP.

La eliminación y adición de estos grupos fosfato pueden interconvertir las moléculas de ATP, ADP y AMP. En muchos casos el ATP se encuentra coordinado a un catión divalente, principalmente con Mg^{2+} y Ca^{2+} ; el catión divalente puede coordinarse con las cargas negativas de los grupos fosfatos, lo cual es necesario para el ataque nucleofílico que se lleva a cabo en los sitios activos de las proteínas que hidrolizan ATP. Las células, los tejidos y los órganos han evolucionado para mantener relativamente constante la concentración de ATP dentro de una célula más allá de su producción y demanda en una variedad de usos; este proceso también es conocido como homeóstasis del ATP, por lo que dependiendo del estado metabólico la concentración de ATP en el interior de una célula se encuentra entre 1 y 10 mM.

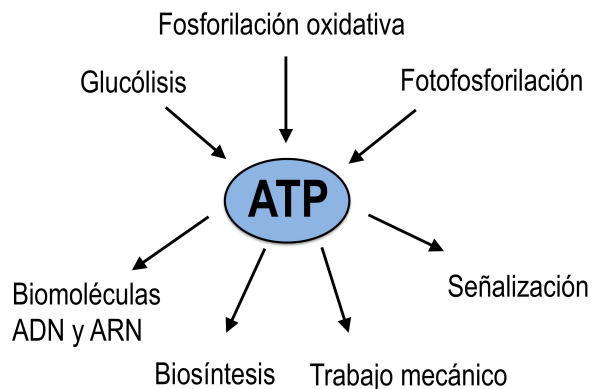


Figura 2. Homeóstasis del ATP.

El ATP puede ser producido a partir de ADP y Pi (fósforo inorgánico) presente en el medio, principalmente por la vía de fosforilación oxidativa en mitocondrias, la fotofosforilación oxidativa en los cloroplastos y las bacterias fotosintéticas. Por otro lado existen sustratos donadores de fosfato que son utilizados para sintetizar ATP, mecanismo conocido como síntesis de ATP a nivel de sustrato o fosforilación a nivel de sustrato, como lo que ocurre en la glucólisis o en el metabolismo de la fermentación. Los carbohidratos (azúcares) son las fuentes o sustratos principales para producir el ATP. Para dar inicio a la síntesis del ATP, éstas biomoléculas deben ser descompuestas en sus componentes básicos, como glucosa y fructosa. La glucosa como sustrato primario en la mayoría de las células se descompone en CO_2 por medio del proceso oxidativo conocido como respiración celular, en donde a partir de una sola molécula de glucosa se pueden producir 38 moléculas de ATP. En los organismos eucariotas no fotosintéticos la respiración celular consta de tres procesos: la glucólisis, el ciclo del ácido cítrico y la fosforilación oxidativa.

En la mayoría de los organismos la glucólisis se produce en el citosol, aunque en los protozoos quinetoplástidos, se lleva a cabo en el organelo glicosoma. En el proceso, la glucosa y el glicerol se metabolizan anaerómicamente en piruvato y por fosforilación a nivel de sustrato se transfiere el Pi al ADP generando dos moléculas de ATP, una por la enzima fosfoglucoquinasa y otra por la piruvato quinasa; la vía de la glucólisis también produce dos moléculas de NADH y $FADH_2$ cuyo potencial de transferencia de hidrógeno es ocupado por la cadena de transporte de electrones para dar lugar a ATP adicional. La oxidación de una molécula de $FADH_2$ o NADH produce entre 1 y 2 ó 2 y 3 moléculas de ATP respectivamente.

En el proceso de la fosforilación oxidativa, el paso de electrones desde el NADH y $FADH_2$ a través de la cadena de transporte de electrones produce un bombeo de protones o hidrogeniones (H_3O^+) desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembranal. Este proceso permite la acumulación de H_3O^+ dando origen a una fuerza protón-motriz que es la combinación del gradiente de pH y del potencial eléctrico a través de la membrana interna mitocondrial. El flujo de protones desde el espacio intermembranal hasta la matriz, proporciona parte de la fuerza necesaria para la síntesis del ATP a partir de ADP y Pi por la ATP-sintasa. Esta enzima es un mo-

tor molecular que se compone de dos sectores, el sector F_0 embebido en la membrana y el sector F_1 expuesto al solvente. El gradiente de H^+ es ocupado para generar movimiento mecánico a través de las subunidades de la ATP-sintasa, cuya arquitectura expone una parte estática, estator, en concordancia con otra parte dinámica o rotor. Durante la síntesis de ATP en la ATP-sintasa se acopla el movimiento de una subunidad que gira físicamente en relación con las partes estáticas de la proteína y la unión cooperativa de sustrato en los tres sitios activos de la enzima.

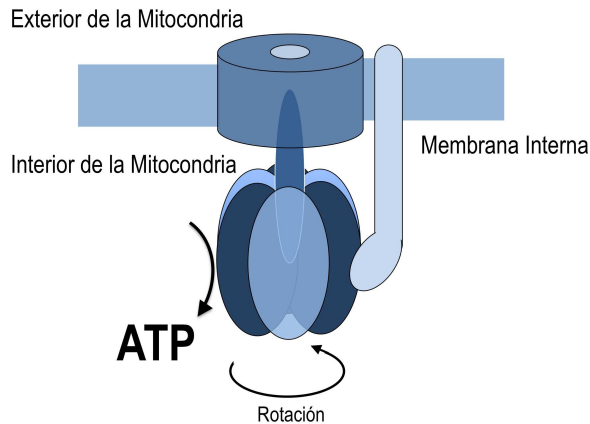


Figura 3. La ATP-sintasa.

La mayor parte del ATP sintetizado en la mitocondria se utilizará para los procesos celulares en el citosol, por lo que debe ser exportado. La membrana interna contiene un antiportador, la ADP/ATP translocasa, que es una proteína integral de la membrana que intercambia el ATP desde la matriz con el ADP en el espacio intermembranal. Para producir al ATP es necesario también P_i , este es introducido a la matriz por medio del acarreador de fosfato que disipa el gradiente de protones al mover un protón por cada fosfato que transloca.

Los lípidos también son una fuente importante de ATP. Los lípidos se degradan en ácidos grasos, que a su vez, se pueden degradar en acetyl-CoA por medio de la beta-oxidación. Cada ronda de este ciclo reduce la longitud de la cadena de acilo en dos átomos de carbono produciendo una molécula de NADH y una de $FADH_2$, que se utilizan para generar ATP por la fosforilación oxidativa. Debido a que los ácidos grasos son moléculas que contienen muchos átomos de Carbono se puede generar una gran cantidad de poder reductor por la beta-oxidación. El alto

rendimiento energético de este proceso y el almacenamiento compacto de los lípidos en las vacuolas celulares explica por qué la grasa es la fuente más importante de calorías en la dieta.

La mayoría del ATP en el cuerpo humano no suele ser sintetizado de novo, sino que se genera a partir de ADP por todos los procesos anteriores. Así, en un momento dado, la cantidad total de ATP más ADP se mantiene constante. Este proceso es celosamente regulado por mecanismos de retroalimentación y por la concentración de los sustratos de las enzimas de la glucólisis y la fosforilación oxidativa.

La respiración anaeróbica o fermentación implica la generación de ATP mediante oxidación de sustratos con un aceptor de electrones diferente al O_2 ; en organismos procariotas se pueden utilizar múltiples aceptores de electrones que incluyen nitratos, sulfatos o CO_2 . Estas reacciones conducen a los procesos ecológicamente importantes de la desnitrificación, la reducción de sulfato y la acetogénesis, respectivamente. En estas células la mayoría de la síntesis del ATP se lleva a cabo en la membrana plasmática.

El ATP también se puede sintetizar a través de varias reacciones llamadas “de reposición” catalizadas por enzimas tipo nucleósido difosfato quinazas y guanido-fosfotransferasas, que utilizan otros nucleósidos trifosfato como donantes de fosfatos de alta energía.

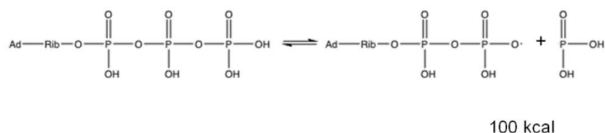
En los organismos con cloroplastos, el ATP se sintetiza en la membrana de los tilacoides gracias a las reacciones dependientes de luz en la fotosíntesis en un proceso llamado fotofosforilación. Aquí, la energía de los fotones de luz se utiliza para bombear protones a través de la membrana del cloroplasto. Esto produce la fuerza protón-motriz e impulsa a la ATP sintasa, exactamente como ocurre en la fosforilación oxidativa.

Enlaces de alta energía

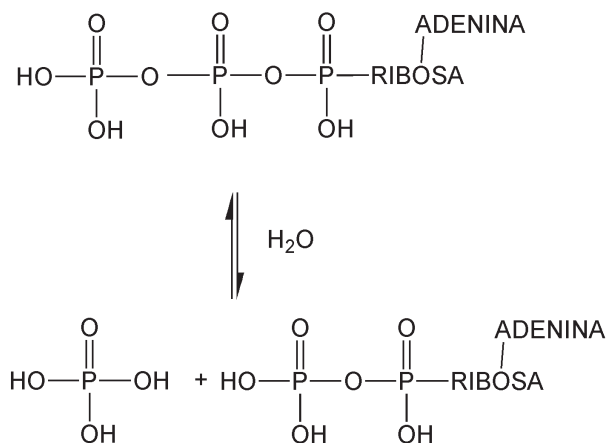
Uno de los conceptos más útiles en biología cuantitativa es la correlación energética de cambios bioquímicos con el metabolismo a través de moléculas que se consideran tienen enlaces de alta energía. Existen objeciones al término que pueden llevar a malos entendidos sobre la naturaleza de la cuantificación a considerar. Cuando se habla de energías de enlace químico se debe distinguir entre la representación concisa de enlace y la descripción detallada del proceso im-

plicado, como lo es en bioquímica, el término de enlace de alta energía.

El término de energía de enlace tiene una definición clara en el campo de la energética y se refiere al propio rompimiento de un enlace covalente entre dos átomos, tomando como ejemplo al ATP,



El rompimiento del enlace covalente oxígeno fosfato requiere aproximadamente 100 kcal. Por otro lado en bioquímica el interés cuantitativo se refiere al potencial químico o energía libre cuando un compuesto como el ATP transfiere uno de sus grupos substituyentes a otra molécula como al agua,



En este sentido la reacción de transferencia depende de la naturaleza de la molécula aceptora, así como el carácter del grupo donador y el medio en el que ocurre la reacción, por lo que la energía de transferencia del grupo fosfato terminal del ATP con el agua en una solución acuosa es de $\Delta G = -7.5$ kcal/mol, con la formación de ADP^{2-} y HPO_2^{-4} . Por otro lado, si se evalúa la transferencia del grupo fosfato de la glucosa-6-fosfato al agua el valor que se obtiene es de $\Delta G = -3$ kcal/mol. Dado que el ΔG es negativo significa que la reacción es espontánea, de tal forma que la energía de transferencia de grupo del ATP es mayor que la de la glucosa-6-fosfato, o dicho de otro modo el ATP tiene un enlace de alta energía mayor que el de la glucosa-6-fosfato. Hay que notar que las unidades de enlace de alta energía son kcal/mol, por lo que la energía de

transferencia de grupo se refiere a la energía de la transferencia de una mol de un grupo substituyente que pasa de una molécula donadora a una molécula aceptora.

En una enzima que hidroliza ATP la reacción puede ser escrita como se muestra en la figura 4. Si cada paso es un equilibrio termodinámico, entonces la energía total del proceso es la suma de la energía de unión ($\Delta G_{\text{unión}}$), la energía de hidrólisis ($\Delta G_{\text{hidrólisis}}$) o transferencia de grupo y la energía de liberación de productos (ΔG_{out}). La energética total debido a este proceso resulta en energías favorables en el orden de -5 a -9 kcal/mol que son comúnmente usadas para movimiento mecánico de proteínas o para activar reacciones en otras enzimas.

La evolución molecular de varias familias de proteínas que unen ATP parece estar centrado en el uso de la energía de unión $\Delta G_{\text{unión}}$ del ATP, por ejemplo en el sitio activo de la ATP-sintasa es la unión del ATP aporta -6 kcal/mol y se traduce en trabajo mecánico a través de cambios conformacionales de la proteína. Por otro lado la energética de hidrólisis $\Delta G_{\text{hidrólisis}}$ en la misma ATP-sintasa es cercana a cero, pero la transferencia del fosfato al agua en el sitio activo provee los arreglos moleculares locales que facilitan la liberación de productos y el movimiento rotacional de otras partes de la enzima. Se ha estimado que el acoplamiento de la energía del gradiente de H^+ , la energía de unión de sustratos y el movimiento mecánico hacen de la ATP-sintasa una proteína que trabaja con una eficiencia cercana a 100 %.

Las proteínas y el ATP

Muchas familias de proteínas han desarrollado la capacidad de realizar diferentes procesos a costa del ATP. Por ejemplo, la reacción de defosforilación del ATP puede ser utilizada para llevar a cabo otras reacciones, para señalización, para transportar moléculas a través de membranas, o bien para generar movimiento. También hay muchas otras familias de proteínas que requieren del ATP como regulador alostérico, en estos casos la energía de unión de la molécula en el sitio alostérico produce cambios en la estructura que modifican las características del sitio activo.

Algunas ATPasas transmembranales funcionan como transportadores importando metabolitos requeridos en el interior de las células, mientras que otras exportan toxinas y desechos celulares. Un ejemplo de las ATPasas transmembranales es la AT-

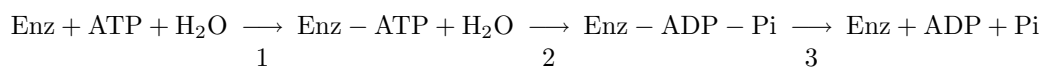


Figura 4

Pasa de hidrógeno-potasio que acidifica el interior del estómago para poder llevar a cabo la digestión, este tipo de transportadores se autofosforilan transfiriendo el fosfato gama del ATP a un aspartato y posteriormente se desfosforilan (hidrólisis), estos ciclos de fosforilación-desfosforilación genera los cambios conformacionales que permiten la entrada de iones potasio a la células de la mucosa gástrica y la salida de iones de hidrógeno al interior del estómago.

La variedad de ATPasas involucradas en la generación de movimiento es grande, van desde las helicasas que desenredan el DNA, o las chaperonas, que ayudan al plegamiento de las proteínas, hasta la actina que está involucrada en varios procesos como la división celular y la contracción muscular. Se pueden hacer cuatro grandes generalizaciones acerca de las características de la mayoría de las proteínas que utilizan el ATP para generar una fuerza motriz, estas generalizaciones también aplican para otras ATPasas que ocupan grandes movimientos conformacionales para llevar a cabo su función.

En primer lugar, el ATP y un catión divalente se unen a la proteína entre dos dominios (o bien entre dos subunidades), donde el sitio de unión a ATP se forma a partir de un conjunto de aminoácidos que favorecieron el arreglo estructural de reconocimiento del ATP, y se conservaron en proteínas de muchos organismos. La unión del ATP entre distintas caras promueve cambios conformacionales que se magnifican en regiones que se mueven como bisagras. Hacer un pequeño movimiento en una bisagra puede implicar un movimiento drástico en lugares lejanos del sitio de unión.

En segundo lugar existe un motivo o región estructural característico de la unión de los nucleótidos de adenosina que es un rizo muy flexible rico en glicinas (también llamado rizo-P, o *P-loop*), el cual forma puentes de hidrógeno con los grupos fosfato del ATP a través de las amidas del esqueleto peptídico. En la mayoría de las ATPasas, el rizo-P se acompaña de otros aminoácidos, altamente conservados en cada familia de proteínas, que están involucrados en la unión de la adenina.

En tercer lugar, suele existir un residuo ácido muy conservado que permite acomodar y activar una molécula de agua para que se realice la transferencia del fosfato gama del ATP.

Por último, para que estas proteínas lleven a cabo su función, debe poder detectar la diferencia entre ATP y sus distintos productos de fosforilación; esta acción se lleva a cabo ya sea por la interacción directa entre un residuo de carga positiva y el fosfato gama del ATP, o bien, indirectamente a través de un residuo con carga negativa que se une a un catión divalente (Mg^{2+} normalmente) en contacto con el fosfato γ .

Evolución de proteínas y el ATP

El estudio de genomas completos de Bacterias, Archeobacterias y Eucariotes ha permitido proponer que el plegamiento de las primeras proteínas corresponde al de las hidrolasas de nucleótidos trifosfato. Dicho plegamiento consiste de tres capas, una hoja beta rodeada por alfas hélices, y de la presencia de un rizo flexible rico en glicinas (rizo-P) que une a la hoja beta con las hélices. Estas proteínas ancestrales catalizaban reacciones de hidrólisis, de fosfotransferencia y de síntesis de enlaces Carbono-Nitrógeno, en todos los casos con la ayuda de ATP. Sus funciones estaban relacionadas con la interconversión, distribución y producción de nucleótidos y cofactores. A raíz de estas proteínas se origina el metabolismo, muy probablemente a partir de rutas relacionadas a la síntesis de purinas. Ahora bien, no sólo este plegamiento requería ATP, se estima que alrededor del 70 % de las enzimas primitivas usaban ATP como cofactor. Estos análisis bastante recientes refuerzan la hipótesis del mundo prebiótico de ARN, estableciendo un escenario donde las primeras enzimas tuvieron que estar relacionadas con la síntesis de nucleótidos. Actualmente el plegamiento de las hidrolasas de nucleótidos trifosfato es muy popular en todos los genomas y está involucrado en muchas rutas metabólicas, particularmente en el metabolismo de purinas y pirimidinas, así como en la síntesis de clorofila y porfirinas.

ATP y vías de señalización celular

El ATP además de tener un papel importante en el metabolismo celular, también actúa como un mensajero intra y extracelular. La célula al ser capaz de

responder a determinados estímulos externos, adapta su metabolismo o altera el patrón de expresión de genes dando lugar a variaciones en la expresión génica. Estas señales químicas son cruciales para coordinar las respuestas fisiológicas. La cadena de eventos que convierte una determinada señal o estímulo, en otra señal o respuesta específica se le conoce como transducción de la señal.

Señalización intracelular

El ATP es empleado por cinasas o fosfotransferasas, proteínas encargadas de transferir grupos fosfatos del ATP a una molécula específica como lípidos, carbohidratos, amino ácidos y nucleótidos, en un proceso conocido como fosforilación. La fosforilación de proteínas o lípidos de la membrana son una forma común de transducción de señales. Un estímulo externo en la célula que sea capaz de inducir la fosforilación de una proteína por una cinasa en la membrana celular, puede activar una serie de mecanismos moleculares en el interior de la célula que lleven a la activación de moléculas conocidas como segundos mensajeros. Uno de los segundos mensajeros más importantes y utilizado por la célula es el AMP cíclico (AMPc) cuya síntesis depende fundamentalmente del ATP. El AMPc se forma a partir del ATP por la acción de la enzima adenilato ciclasa y a su vez es degradado a AMP por la enzima AMPc fosfodiesterasa. Una de las funciones del AMPc en la célula es la regulación de la activación de genes específicos a través de proteínas cinasas.

Investigaciones han demostrado que el aumento del AMPc activa la transcripción de genes específicos que contienen una secuencia reguladora denominada elemento de respuesta a AMPc o CRE. En este caso, la señal viaja desde el citoplasma al núcleo a través de la subunidad catalítica de la proteína cinasa A (PKA), que entra en el núcleo, y fosforila al factor de transcripción CREB, activando genes inducidos por AMPc los cuales desempeñan un papel importante en el control de la proliferación, la supervivencia y la diferenciación de diversos tipos de células.

Además el AMPc también puede regular canales iónicos independientemente de la fosforilación de las proteínas, esto a través del aumento en las concentraciones intracelulares de calcio. Esta forma de transducción de señales es particularmente importante en la función cerebral, aunque está involucrada en la regulación de multitud de procesos celulares.

Señalización extracelular

El ATP, el adenosín difosfato (ADP) o la adenosina son reconocidos por los receptores purinérgicos. En los seres humanos, esta señalización tiene un papel importante tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. La liberación de ATP en las sinapsis de los axones y la neuroglía activa los receptores de membrana purinérgicos conocidos como P2, los cuales juegan un papel importante en procesos celulares como la neurotransmisión excitatoria, la función pulmonar, nocicepción, audición, apoptosis y la agregación plaquetaria. Los receptores P2 se clasifican en dos clases principales: los receptores P2X y P2Y. Los receptores P2X representan una familia de canales iónicos activados por ligando, con permeabilidad a Na^+ , K^+ y Ca^{2+} . Los P2Y son receptores acoplados a proteínas G (metabotrópicos) a menudo relacionados con la activación de fosfolipasa C que modulan el calcio intracelular y los niveles de AMP cíclico.

Neuromodulación por ATP

Diversas evidencias muestran que las señales desencadenadas por ATP y adenosina contribuyen a modular la liberación de algunos neurotransmisores como la acetilcolina, noradrenalina, serotonina, dopamina y glutamato. Los mecanismos de respuesta propuestos son: la activación de los receptores P2X quienes permiten que el Ca^{2+} ingrese en la célula, incrementando las concentraciones intracelulares y favoreciendo la liberación del neurotransmisor.

En el caso de los receptores P2Y, cuando éstos se estimulan, se generan segundos mensajeros a través de la activación de proteínas G. La formación de IP3 y la movilización de Ca^{2+} pueden estimular una variedad de vías de señalización que incluyen la proteína-kinasa C (PKC), la fosfolipasa A2 (PLA2), los canales de K^+ dependientes de Ca^{2+} , la óxido nítrico sintasa y la generación de óxido nítrico. El diacilglicerol (DAG), a su vez, puede también estimular a la PKC, que activa, entre otras, las proteína cinasas activadas por mitógenos (MAPK) favoreciendo el flujo de Ca^{2+} al interior de la célula vía canales de Ca^{2+} activados por voltaje. Como se puede apreciar son diferentes las vías que los receptores purinérgicos pueden emplear para llevar a cabo sus funciones, siendo éstas sólo algunas de las muchas formas que pueden activarse tras su estimulación (Galindo and Flores 2006).

Receptores para ATP en algunas enfermedades del Sistema Nervioso

Los receptores de nucleótido y nucleósido participan en enfermedades del sistema nervioso central y periférico. Se ha observado que tras un estado de estrés metabólico, isquemia o traumatismo cerebral, existe una liberación de ATP al espacio extracelular. El ATP actúa a través de la activación de los receptores purinérgicos, incrementando las concentraciones intracelulares de calcio, lo que induce la activación de una serie de mecanismos moleculares que puede desencadenar en la muerte de la célula.

En células granulosas de cerebelo, se ha observado que el ATP actúa como un mediador de la muerte neuronal debido a que ocasiona inflamación celular, liberación de deshidrogenasa láctica y fragmentación nuclear, por lo que en este tipo de células el ATP liberado o sacado de las rutas metabólicas normales debido a una lesión puede participar en eventos neuronales degenerativos. Cuando se lesionan las neuronas de la médula espinal, se incrementa la expresión del receptor P2X7; sin embargo, cuando este receptor se bloquea, se favorece la recuperación funcional y disminuye la muerte celular en la zona peritraumática. Así, diversos hallazgos indican que el receptor P2X7 juega un papel importante en la inducción de mecanismos de apoptosis en las células neuronales y que quizá, la interferencia del sistema ATPérgico excitatorio, es decir el bloqueo de los receptores P2X7 podría proveer neuroprotección en los casos de isquemia cerebral.

Enfermedades mitocondriales

Las enfermedades mitocondriales se deben principalmente a un defecto en la capacidad de la regulación de la síntesis de ATP celular. Estas enfermedades tienen una incidencia considerable en la población, se presentan como enfermedades multisistémicas y afectan a tejidos con alta demanda energética, frecuentemente músculo y sistema nervioso. Por ello, las citopatías mitocondriales ocasionan trastornos muy graves, en general producen síndromes neurodegenerativos asociados a encefalomiopatías como el síndrome de Leigh (LS), una encefalopatía subcortical progresiva, el síndrome de Kearns-Sayre (KSS), el síndrome de Pearson, la atrofia óptica de Leber (LHON), la neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa (NARP), la epilepsia mioclónica con fibras rojo rasgadas (MERRF) y la encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares (MELAS). La disfunción mitocondrial también se ha asociado a entidades neurodegenerativas de alta incidencia, como las enfermedades de Alzheimer, Huntington y Parkinson.

Lecturas recomendadas

1. Voet D. y Voet, J. G., Bioquímica. Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina. 2006.
2. Nelson, D. L. y Cox, M. M., Lehninger Principios de Bioquímica. Ediciones Omega, Barcelona. 2008.