Cell: Investigadores del CNIC descubren un inesperado papel del sodio en la generación de energía por las mitocondrias

19/09/2024

La investigación que se publica en Cell *revela una función crucial del sodio en la generación de energía celular*

El grupo de investigación GENOXPHOS del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y del CIBERFES dirigido por el Dr. José Antonio Enríquez ha revelado una función crucial del sodio en la generación de energía celular. La investigación ha contado con la participación de investigadores del Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable y de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERFES y CIBERCV) e investigadores de la Universidad Complutense de Madrid, del Instituto de Investigación Biomédica Hospital Doce de Octubre y de la David Geffen School of Medicine, UCLA.

Este descubrimiento, que se publica en la revista *Cell*, desvela que el complejo I mitocondrial, el mayor responsable de este proceso, posee una actividad transportadora de sodio que es clave para la eficiencia energética celular.

El hallazgo de esta actividad ha permitido explicar molecularmente el mecanismo de patogenicidad de la **neuropatía óptica hereditaria de Leber** (LHON), una enfermedad neurodegenerativa. Se ha comprobado que es el fallo específico en el transporte de sodio y protones por parte del complejo I mitocondrial lo que origina la muerte celular que causa la neuropatía óptica hereditaria de Leber, la enfermedad genética mitocondrial más común a nivel mundial. Esta patología, descrita por primera vez en 1988, está asociada a fallos en el ADN mitocondrial.

Desde que el Dr. Peter Mitchell formulara la teoría quimiosmótica en 1961, que le valió el **Premio Nobel en 1978**, no se habían producido actualizaciones significativas en este campo. Según la teoría, un gradiente de protones genera un potencial eléctrico en las mitocondrias necesario para la producción de ATP, la principal fuente de energía celular. Sin embargo, el nuevo estudio ha identificado que en este proceso también interviene el sodio, un elemento hasta ahora no considerado.

Liderados por los doctores José Antonio Enríquez y Pablo Hernansanz, los investigadores utilizaron una colección de mutantes y diversos modelos genéticos, demostrando que el complejo I mitocondrial intercambia iones de sodio por protones, lo que genera un gradiente de sodio paralelo al de protones. Este gradiente puede llegar a representar hasta la mitad del potencial de membrana mitocondrial, siendo esencial para la producción de ATP.

La regulación de este mecanismo es esencial para la biología de los mamíferos

El doctor José Antonio Enríquez explica: "Al eliminar el complejo I en modelos de ratón y su confirmación en células humanas, observamos que se perdía esta actividad de transporte, mientras que cuando se quitaban otros complejos, como el III o el IV, esta actividad se mantenía. Esto confirmó que el fallo en el complejo I afecta directamente al transporte sodio-protón". A través de estos experimentos, los investigadores pudieron determinar que ambas actividades (hidrogenasa y sodio-protón) son independientes pero fundamentales para el funcionamiento celular.

"Nuestros resultados demuestran que las mitocondrias cuentan con un gradiente de reserva de sodio, fundamental para su funcionamiento y para resistir al estrés celular", señala el Dr. Pablo Hernansanz.

Por su parte, el Dr. José Antonio Enríquez destaca que la regulación de este mecanismo es esencial para la biología de los mamíferos.

Ante la posibilidad de diseñar posibles tratamientos para esta patología, el Dr. José Antonio Enríquez comenta que actualmente existen fármacos capaces de imitar la función de transporte de sodio a través de la membrana interna mitocondrial que funcionan bien en mitocondrias aisladas. Sin embargo, el uso de estas drogas en pacientes es problemático debido a sus efectos colaterales muy tóxicos en el transporte de sodio en la membrana celular. "El reto para el futuro es diseñar una droga que actúe específicamente en la mitocondria sin afectar otras partes de la célula", señaló el

Dr. Enríquez.

Además, los investigadores creen que este daño en el transporte sodio-protón podría tener implicaciones en otras enfermedades neurodegenerativas más comunes y distintas de LHON, como el párkinson, donde se ha asociado al complejo I en procesos patológicos.

La investigación ha sido posible gracias al apoyo del Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN) RTI2018-099357-B-I00, y CIBERFES (CB16/10/00282), el Human Frontier Science Program (subvención RGP0016/2018) y Leducq Transatlantic Networks (17CVD04).

- *Hernansanz-Agustín P, Morales-Vidal C, Calvo E, Natale P, Martí-Mateos Y, Jaroszewicz SN, Cabrera-Alarcón JL, Acín-Pérez R, López-Montero I, Vázquez J, Enríquez JA. A transmitochondrial sodium gradient controls membrane potential in mammalian mitochondria.* ***Cell.*** *2024 Sep 19, 187: 1-15. doi: 10.1016/j.cell.2024.08.045*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/cell-investigadores-cnic-descubren-un-inesperado-papel-sodio-generacion-energia-por