Science Advances: Explican cómo la mitocondria regula la producción de energía

25/06/2020

La proteína SCAF1 actúa como un factor regulador que permite a la mitocondria adaptarse a la fuente nutricional disponible de azúcares, grasas o proteínas

Investigadores del Centro Nacional de Enfermedades Cardiovasculares (CNIC) han descubierto el mecanismo molecular por el que la mitocondria –la fuente energética de las células- regula su funcionamiento para adaptar de forma óptima la producción de energía a las necesidades del organismo. El descubrimiento, que se publica en la revista *Science Advances*, ayuda a entender cómo se regula nuestro metabolismo.

En el estudio, dirigido por los investigadores del CNIC Jesús Vázquez y José Antonio Enríquez, y que

ha contado con la participación de Jesús Francisco Rodríguez Huertas, Director del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos "José Mataix Verdú" del Centro de Investigación Biomédica (CIBM) y Catedrático del Departamento de Fisiología de la Universidad de Granada, se ha demostrado que **la cadena de transporte de electrones de la mitocondria ajusta su eficiencia energética para adaptarse a las necesidades del organismo a través de la asociación regulada de sus estructuras macromoleculares**. Además, se muestra que la proteína SCAF1, descubierta por este mismo equipo en 2016, es un factor clave en la regulación del metabolismo energético, optimizando la eficiencia de la mitocondria ante altas demandas de energía.

Las mitocondrias, y dentro de ellas la cadena de transporte electrónico, se encargan de producir la energía que necesita la célula, ajustando su funcionamiento para satisfacer las necesidades metabólicas del organismo. Según explica el **Dr. José Antonio Enríquez**, "la CTE produce energía a partir de moléculas nutricionales, como la glucosa o los ácidos grasos. Además, desempeña un papel importante en la síntesis de moléculas necesarias para mantener la salud de las células y del organismo".

La cadena respiratoria mitocondrial está formada por cuatro grandes complejos multiproteicos, -CI, CII, CIII y CIV-, que tienen la capacidad de reorganizarse estructuralmente de diferentes maneras para realizar diferentes funciones y adaptarse a las condiciones del entorno.

El estudio demuestra que la cadena de transporte de electrones mitocondrial ajusta su eficiencia energética para adaptarse a las necesidades del organismo

En 2016, este grupo de investigadores del CNIC descubrió que la proteína SCAF1 forma un puente entre los complejos CIII y CIV, actuando como un "interruptor molecular" que regula el ensamblaje de dichos complejos dando lugar a la formación de súper-estructuras dentro de la CTE (*Nature 539, 579–582 (2016). https://doi.org/10.1038/nature20157*). Sin embargo, "**desconocíamos si estas estructuras reguladas por SCAF1 desempeñan algún papel en la eficiencia energética de la mitocondria y qué implicaciones fisiológicas tienen sobre el organismo**", indica el codirector de la investigación, el Dr. Jesús Vázquez.

En el estudio que ahora se publica en *Science Advances* se ha demostrado que la formación de estructuras específicas de la cadena de transporte electrónico reguladas por SCAF1 no sólo afecta a la eficiencia de producción de energía en la mitocondria, sino también a la capacidad del organismo para responder ante situaciones de estrés fisiológico.

"Hemos utilizado modelos de ratones y cultivos de células de ratón en los que se había eliminado el gen de la proteína SCAF1 mediante ingeniería genética y que, por lo tanto, no podían producirla, para estudiar de qué manera les afectaba la eliminación de esta proteína", explica **Enrique Calvo**, uno de los autores principales junto a Sara Cogliati, Pablo Hernansanz-Agustín y Marta Loureiro-López.

Los investigadores emplearon nuevas técnicas de proteómica, desarrolladas en el CNIC, así como métodos genéticos, bioquímicos y metabólicos de última generación. Utilizando estas tecnologías, "demostramos que, en ausencia de SCAF1, los complejos de la CTE se reorganizan a nivel molecular de forma subóptima y, también, que son menos eficientes a la hora de producir energía", señala Pablo Hernansanz-Agustín.

Este mecanismo de adaptación metabólica explica la capacidad de la mitocondria de adaptarse a situaciones de estrés, como las producidas por un ejercicio físico intenso

Además, el estudio ha descubierto que los ratones que no expresan SCAF1, tras ser sometidos a un intenso esfuerzo, "tienen un rendimiento físico un 30% más bajo que los ratones normales", revela Sara Cogliati.

Estos resultados explican molecularmente los resultados observados en otro trabajo, publicado recientemente en *EMBO Reports*, y realizado en colaboración con el grupo de Nadia Mercader, de la Universidad de Berna (Suiza), en el que los investigadores vieron que la ablación de la proteína

SCAF1 en el pez cebra perjudica su metabolismo, crecimiento y fertilidad (EMBO Reports. Doi: 10.15252 / embr.202050287).

Según los investigadores, estos resultados demuestran que la asociación física entre los complejos CIII y CIV, mediada por SCAF1, es determinante para que la mitocondria produzca energía de forma óptima. “SCAF1 actúa como un factor regulador que permite a la mitocondria adaptarse a la fuente nutricional disponible de azúcares, grasas o proteínas -atestigua Marta Loureiro-López-. Esta capacidad de adaptación metabólica explica, además, la capacidad que tiene la mitocondria de adaptarse a situaciones de estrés como las producidas por un ejercicio físico intenso”.

En el estudio han colaborado investigadores del Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES) y del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), y ha contado con la financiación de The International Human Frontier Science Program Organization (HFSP RGP0016/2018), Fundació Marató.TV3 y Fundación Bancaria “la Caixa”.

- Calvo, E., Cogliati, P., Heransanz-Agustín, P., Loureiro-López, M., Guaras, A., Casuso, R. A.,... Enríquez, J. A. (2020). Functional role of respiratory supercomplexes in mice: SCAF1 relevance and segmentation of the Qpool. Sci Adv, 6, eaba7509. doi:10.1126/sciadv.eaba7509

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/science-advances-explican-como-mitocondria-regula-produccion-energia