

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



### Bases moleculares del acoplamiento energético entre neuronas y astrocitos

DOI: [http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv\\_ANC.2017.03.1](http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2017.03.1)

**Juan P. Bolaños**

**Instituto de Biología Funcional y Genómica (IBFG), Universidad de Salamanca-CSIC**

*Biografía*    *Resumen*

*Se licenció y doctoró en Farmacia por la Universidad de Salamanca y realizó estancias de investigación en Oxford, Londres y Burdeos. Profesor Titular desde 1996 y Catedrático desde 2007, ha dirigido 14 tesis doctorales, es autor de 118 publicaciones y 2 patentes, tiene 4 tramos de investigación y ha sido investigador principal de 30 proyectos de tipo europeo (FP7, Horizon 2020), NIH, nacionales y autonómicos. Ha organizado 8 congresos, incluyendo el congreso de la SEBBM de Salamanca (2016), fue presidente de la European Society for Neurochemistry y vocal de la junta directiva de la SEBBM. Es Editor Asociado de 6 revistas científicas y, en 2005, recibió el premio europeo Marie Curie Excellence Award. Está interesado en descifrar el mecanismo del acoplamiento metabólico y redox en las células del sistema nervioso central.*

*Nuestro grupo está interesado en descifrar los mecanismos responsables del acoplamiento metabólico y redox en células neurales. Buscamos genes cuya alteración descompense el metabolismo energético cerebral, comprometiendo la supervivencia neuronal. Creemos que esta línea de investigación puede tener trascendencia en la identificación de dianas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades neurológicas.*

*Summary*

*Our group is interested in deciphering the mechanisms responsible for metabolic and redox coupling in neural cells. We look for genes whose alteration decompensate brain energy metabolism, compromising neuronal survival. We believe that this research may be important in identifying therapeutic targets for the treatment of neurological diseases.*

*<http://www.sebbm.es/>*

*HEMEROTECA: [http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)*

Nuestro grupo ha estado interesado en conocer los mecanismos moleculares responsables del acoplamiento metabólico y redox en el sistema nervioso central. Así, hemos descrito que las neuronas consumen glucosa escasamente por la vía glucolítica. Es más, en comparación con sus vecinos astrocitos, las neuronas realizan glucólisis unas 4-5 veces más despacio. El desarrollo de esta idea nos llevó, posteriormente, a identificar qué factor es el responsable de este fenómeno, resultando ser la E3 ubiquitina ligasa anaphase-promoting complex-cyclosome-Cdh1 (APC/C-Cdh1), cuya actividad en neuronas es mucho mayor que en los astrocitos. Así, identificamos que un sustrato de esta ubiquitina ligasa es la enzima pro-glucolítica 6-fosfofructo-2-kinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa-3 (PFKFB3), que se ubiquitina por APC/C-Cdh1 y se degrada por el proteosoma en neuronas. Dado que las neuronas utilizan muy poco la glucosa por vía glucolítica, cabe preguntarse qué combustible energético utilizan. Nuestros resultados son compatibles con la idea de que el lactato liberado por los astrocitos en respuesta a la captación del neurotransmisor glutamato podría ser utilizada por las neuronas como combustible energético, necesario para la neurotransmisión (*astrocyte-neuronal lactate shuttle* o ANLS). En efecto, la elevada actividad glucolítica de los astrocitos—por la abundancia de PFKFB3 debida a la baja actividad APC/C-Cdh1— es compatible con la idea del ANLS.

Por otro lado, nuestro grupo demostró que, al tener las neuronas una baja tasa de glucólisis, una considerable proporción de la glucosa captada se metaboliza por la vía de las pentosas-fosfato (PPP). Esta vía, a diferencia de la glucólisis, conserva los equivalentes de oxido-reducción de la glucosa en forma de NADPH. Dado que el NADPH es un cofactor necesario en la regeneración de glutatión (GSH), la vía PPP la utilizan las neuronas como mecanismo antioxidante, ya que permite regenerar GSH a partir de su forma oxidada. Así, el programa metabólico de las neuronas les permite oxidar la glucosa principalmente por la vía PPP, lo que representa un mecanismo neuroprotector. Prueba de esta afirmación es que la inhibición de APC/C-Cdh1 en respuesta a

un estímulo excitotóxico -fenómeno común a varias enfermedades neurodegenerativas e ictus- estabiliza PFKFB3, que a su vez estimula la glucólisis en neuronas. En consecuencia, el consumo de glucosa por la vía PPP disminuye –por falta de disponibilidad del sustrato-, resultando en mayor oxidación de glutatión, estrés oxidativo y neurodegeneración. Por tanto, la inhibición de APC/C-Cdh1 reprograma metabólicamente las neuronas, pero las conduce a daño oxidativo. De hecho, hemos demostrado que ciertos inhibidores de la PFKFB3 previenen el daño neuronal causado por el estímulo excitotóxico.

Así, las neuronas obtienen energía fundamentalmente a través de la fosforilación oxidativa, probablemente a expensas del lactato importado desde los astrocitos. Sin embargo, los astrocitos parecen obtener su energía principalmente por la glucólisis. En vista de que la eficiencia energética está condicionada, al menos en parte, por la formación de supercomplejos de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM), nosotros nos preguntamos si las diferencias en el metabolismo oxidativo entre neuronas y astrocitos se explican por la organización estructural de la CRM. En efecto, observamos que en neuronas el complejo I está mayoritariamente formando supercomplejos, mientras que en astrocitos la forma libre del complejo I es mucho más abundante. Es más, esta diferente organización de la cadena respiratoria mitocondrial determina una alta eficiencia energética y escasa formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) por las neuronas, mientras que los astrocitos muestran menor eficiencia energética y una enorme capacidad de formar ROS por el complejo I. Así, pensamos que los astrocitos disponen del complejo I mitocondrial para formar altas cantidades de ROS mitocondriales, si bien la función fisiológica la desconocemos. En cualquier caso, resultará interesante analizar si alteraciones en la organización de la cadena respiratoria mitocondrial en neuronas y/o en astrocitos pueden ayudar a explicar la excesiva formación de ROS y crisis bioenergética asociadas a diversas patologías del sistema nervioso central.

**Referencias**

1. Almeida A, Moncada S, Bolaños JP. Nitric oxide switches on glycolysis through the AMP protein kinase and 6-phosphofructo-2-kinase pathway. *Nat Cell Biol.* 6:45-51 (2004).
2. Herrero-Mendez A, Almeida A, Fernández E, Maestre C, Moncada S, Bolaños JP. The bioenergetic and antioxidant status of neurons is controlled by continuous degradation of a key glycolytic enzyme by APC/C-Cdh1. *Nat Cell Biol.* 11:747-752 (2009).
3. Rodriguez-Rodriguez P, Fernandez E, Almeida A, Bolaños JP. Excitotoxic stimulus stabilizes PFKFB3 causing pentose-phosphate pathway to glycolysis switch and neurodegeneration. *Cell Death Differ.* 19:1582-1589 (2012).
4. Fernandez-Fernandez S, Almeida A, Bolaños JP. Antioxidant and bioenergetic coupling between neurons and astrocytes. *Biochem J.* 443:3-11 (2012).
5. Rodriguez-Rodriguez P, Fernandez E, Bolaños JP. Underestimation of the pentose-phosphate pathway in intact primary neurons as revealed by metabolic flux analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 33:1843-1845 (2013).
6. Requejo-Aguilar R, Lopez-Fabuel I, Fernandez E, Martins LM, Almeida A, Bolaños JP. PINK1 deficiency sustains cell proliferation by reprogramming glucose metabolism through HIF1. *Nat Commun.* 5:4514 (2014).
7. Jimenez-Blasco D, Santofimia-Castaño P, Gonzalez A, Almeida A, Bolaños JP. Astrocyte NMDA receptors' activity sustains neuronal survival through a Cdk5-Nrf2 pathway. *Cell Death Differ.* 22:1877-1889 (2015).
8. Bolaños JP. Bioenergetics and redox adaptations of astrocytes to neuronal activity. *J Neurochem.* 139:115-125 (2016).
9. Lopez-Fabuel I, Le Douce J, Logan A, James AM, Bonvento G, Murphy MP, Almeida A, Bolaños JP. Complex I assembly into supercomplexes determines differential mitochondrial ROS production in neurons and astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 113:13063-13068 (2016).

**Figura. Principales diferencias bioenergéticas entre neuronas y astrocitos.**

