

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



### Respiración celular: modelos de organización

DOI: [http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv\\_ANC.2017.05.1](http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2017.05.1)

**Acisclo Pérez Martos**

**Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza**

*Biografía*    *Resumen*

Acisclo Pérez Martos es Licenciado (1971) y Doctor en Farmacia (1974) por la Universidad de Santiago de Compostela. Profesor Titular de la Universidad de Zaragoza (jubilado). Director del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular de la Universidad de Zaragoza. Colegial de Honor del Colegio de Farmacéuticos de Zaragoza. Académico de número de la Academia de Farmacia Reino de Aragón. Académico correspondiente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza. Profesor invitado en el Physiologisches Institute de Heidelberg. Ha participado en más de 30 proyectos de investigación, los últimos relacionados con: *Mecanismos moleculares de patologías asociadas a mutaciones del mtDNA. Expresión y regulación del genoma mitocondrial en modelos animales y celulares. Genética funcional del sistema OXPHOS. Colabora con el grupo de investigación GENOXPHOX del que es cofundador. Ha dirigido 11 tesis de Licenciatura y 5 tesis doctorales. Ha publicado más de 50 artículos y 5 capítulos de libro.*

*Proponemos un modelo alternativo de organización de la cadena de transporte de electrones mucho más dinámico, donde los complejos respiratorios están formando variadas combinaciones que permiten adaptar su funcionamiento a la disponibilidad de nutrientes.*

*Summary*

*We propose an alternative organization model of the electron transport chain, much more dynamic, where the respiratory complexes can form various combinations that allow to adapt its operation to nutrient availability.*

<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)

La célula es el nivel de organización más pequeño con capacidad de auto-perpetuarse, es la unidad anatómica, funcional y genética de los seres vivos. Sus funciones están compartimentadas en diferentes orgánulos, siendo las mitocondrias las encargadas de extraer la energía de los nutrientes y transformarla en energía útil en forma de ATP. En estos centros metabólicos convergen y se integran las rutas anabólicas y catabólicas, gracias a su continuo diálogo con el núcleo, enviando señales que activan los programas de expresión de genes, adaptando la función mitocondrial a las necesidades celulares de cada momento.

En la membrana interna de la mitocondria se distinguen dos regiones de composición proteica y funciones diferentes. En las crestas se encuentran embebidos los complejos multiproteicos (CI-CV) responsables de oxidar los equivalentes de reducción NADH y FADH<sub>2</sub> originados en distintas vías catabólicas, formando la cadena de transporte de electrones (CTE), que junto con la ATP sintasa constituyen la Fosforilación oxidativa, Respiración celular o Sistema OXPHOS. En el resto de la membrana se encuentra fundamentalmente la maquinaria de transporte.

Los cinco complejos respiratorios (CI-CV) están formados por aproximadamente 100 proteínas, 13 de ellas codificadas en el mtDNA y el resto en el DNA nuclear. Así, la biogénesis de la mitocondria constituye un caso único en la célula animal por encontrarse bajo el control de los dos sistemas genéticos celulares que deben actuar de forma coordinada.

Actualmente hay dos modelos para explicar el funcionamiento de la CTE: el “**Modelo sólido**” propuesto en 1955 por Chance, según el cual los complejos multiproteicos forman una estructura supramolecular llamada respirasoma y los electrones fluyen como una canalización de sustrato haciendo más eficiente su transporte; y el generalmente aceptado “**Modelo fluido**”, descrito en 1986 por Hackenbrock, donde los complejos multiproteicos están moviéndose libres en la membrana interna, y la transferencia de electrones se produce por colisiones al azar entre ellos y los transportadores móviles (CoQ y Citc).

En el año 2000 el grupo de Schagger aisló asociaciones estables de complejos respiratorios, proponiendo que éstos están organizados en grandes estructuras que llamó “supercomplejos respiratorios” (SC) que permitirían un transporte de electrones más eficiente. La única evidencia que apoyaba la existencia de los SC era la comigración

en BNGE. Posteriormente el grupo de Dudkina los separó por centrifugación en gradiente de sacarosa y analizó su estructura por microscopía electrónica. El principal obstáculo para aceptar la teoría de los SC era la falta de evidencias de su función *in vivo*.

En 2008, nuestro grupo aportó evidencias de que los SC son verdaderas estructuras funcionales *in vivo* al demostrar que: (a) su formación es posterior a la formación de los complejos individuales, y muestran una cinética específica; (b) contienen CoQ y Cyt c; y, sobre todo, (c) son capaces de transferir electrones entre ellos y entre el NADH y O<sub>2</sub>. Con estos datos propusimos un nuevo modelo de organización de la CTE llamado “**Plasticity Model**” (Modelo Plástico) en el que los complejos se asocian en varias combinaciones dependiendo de las necesidades energéticas celulares, respondiendo a las objeciones funcionales que se planteaban a los dos modelos anteriores, a los que el nuestro integra como casos extremos del funcionamiento de la cadena.

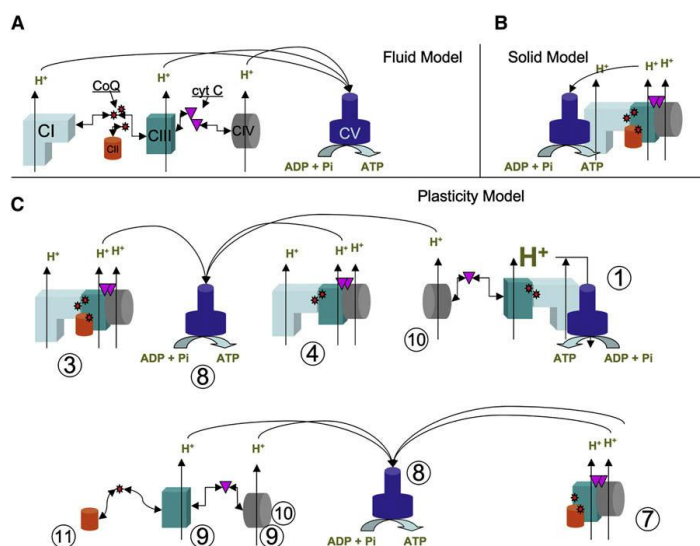


Figura 1. Acín-Pérez et al. (2008). *Mol. Cell* 32, 529-539.

Por otra parte, analizando las interacciones entre los complejos respiratorios y su composición mediante métodos, entre otros de proteómica, pudimos identificar una proteína, Cox7a2l, que está presente sólo en los SC que contienen CIII+CIV pero no en los complejos individuales. Paralelamente y de forma fortuita descubrimos que la proteína Cox7a2l existe en dos formas en ratones, una corta de 111 aminoácidos que no es funcional y no permite la asociación entre CIII y CIV y otra larga de 113 que sí la permite. Por ello a esta proteína, que tiene como función ensamblar los CIII y CIV para formar SC, le dimos el nombre de SCAFI (Super Complex Assembly Factor I) al no existir ninguna previamente identificada con dicha función. La presencia de SCAFI definiría tres poblaciones de CIV: CIV ensamblado con CI y CIII, y que recibe electrones desde NADH formando un

respirasoma; CIV ensamblado con CIII que sólo recibe electrones desde FADH<sub>2</sub> y CIV libre, que puede recibir electrones originados desde cualquier sustrato.

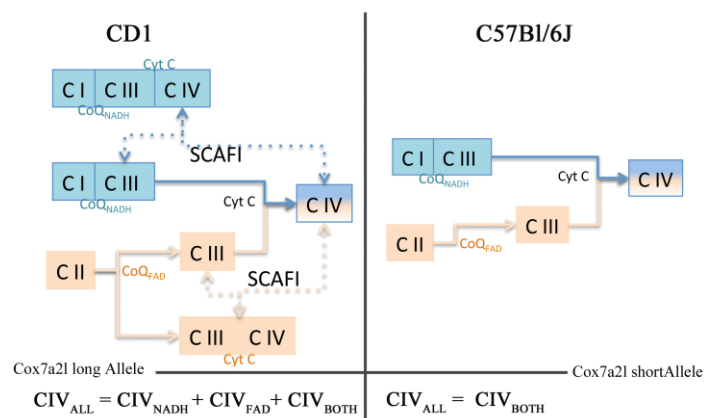


Figura 2. Lapuente-Brun, E. et al. (2013). *Science*. 340, 1567-1570.

Para comprobar esta propuesta se hicieron análisis con diferentes sustratos energéticos e inhibidores y forzando el cambio de uso de glucosa por ácidos grasos mediante el ayuno. Los resultados obtenidos refuerzan nuestro modelo de plasticidad y la existencia de diferentes poblaciones de CIV y de SC y su naturaleza dinámica. Del mismo modo sugieren un papel, de las diferentes asociaciones, en la adaptación de las células a diferentes fuentes de carbono. Un mayor conocimiento de la regulación de esta adaptación nos ayudaría, entre otras cosas, a comprender mejor las patologías mitocondriales.

### Referencias

- 1.-Acín-Pérez, R., et al. (2008). Respiratory Active Mitochondrial Supercomplexes. *Mol. Cell* 32, 529-539.
- 2.-Dudkina, N.V., et al. (2005). Structure of a Mitochondrial Supercomplexes formed by respiratory-Chain Complexes I and III. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 3225-3229.
- 3.-Enriquez J.A. (2016). Supramolecular organization of respiratory complexes. *Annu. Rev. Physiol.* 78, 533-61.
- 4.-Lapuente-Brun, E. et al. (2013). Assembly of Respiratory Supercomplexes determines electron flux in the Mitochondrial Electron Transport Chain. *Science*. 340, 1567-1570.
- 5.-Latorre-Pellicer, A., et al. (2016). Mitochondrial and nuclear DNA matching shapes metabolism and healthy ageing. *Nature*. 535, 561-565.
- 6.-Moreno-Loshuerto, R. et al. (2006). Differences in reactive Oxygen Species production explain the phenotypes associated with common mouse mitochondrial DNA variants. *Nat. Genet.* 38, 1261-1268.
- 7.-Schägger, H., and Pfeiffer, K. (2000). Supercomplexes in the Respiratory Chains of yeast and mammalian mitochondria. *EMBO J.* 19,1777-17834.