

José Antonio Enríquez lidera el grupo de Genómica Funcional del Sistema de Fosforilación Oxidativa (GENOXPHOS) en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) en Madrid. La investigación desarrollada por el grupo abarca desde cuestiones básicas de la regulación funcional del sistema OXPHOS, su biogénesis y su organización estructural, hasta la comprensión a nivel molecular de las enfermedades causadas por su disfunción. Las primeras cofirmantes del

## A Fondo



artículo comentado son Esther Lapuente Brun y Raquel Moreno Loshuertos. La primera trabaja en el sector biotecnológico tras finalizar su tesis doctoral en la Universidad de Zaragoza, y la segunda es profesora ayudante en dicha Universidad. En el trabajo han participado investigadores del CNIC y de la Universidad de Zaragoza y han colaborado el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y las universidades de Oviedo, Santiago de Compostela y Pablo de Olavide de Sevilla.

### El ensamblaje en supercomplejos determina el flujo electrónico en la cadena de transporte mitocondrial

Trabajo publicado en *Science* que describe la interacción entre los complejos respiratorios I y III o entre los complejos III y IV de la cadena de transporte electrónico mitocondrial, y sus implicaciones funcionales. Los autores demuestran que la asociación entre I y III define dos poblaciones funcionales de coenzima Q: una que se encuentra atrapada en supercomplejos con el complejo I y que transfiere electrones provenientes del NADH, y otra de CoQ libre para ser usada por el complejo II y otros enzimas que utilizan FAD. En esta propuesta, el complejo III mantiene la información del origen de los electrones (NADH o FADH<sub>2</sub>), lo que resultaba incompatible con el modelo fluido postulado anteriormente.

El estudio de la interacción entre complejos III y IV ha permitido identificar la proteína Cox7a2l como el primer factor de ensamblaje implicado en la formación de supercomplejos (SCAFI). Una mutación en el gen de esta proteína que da lugar a un péptido más corto es responsable de que algunas estirpes de ratón portadoras de SCAFI mutada no ensamblen el supercomplejo III+IV, mientras que las que presentan la versión larga puedan ensamblarlo. La capacidad respiratoria y de síntesis de ATP de mitocondrias extraídas de una u otra estirpe permite proponer la existencia de tres poblaciones distintas de complejo IV según su estatus de interacción física con otros complejos que definían a su vez subpoblaciones de citocromo c. Así, el complejo IV estaría mayoritariamente en forma no asociada, pudiendo recibir

electrones tanto de enzimas dependientes de NADH como de FADH<sub>2</sub>. Una segunda población definida por su interacción solo con complejo III (sin complejo I) que puede recibir electrones solo de enzimas dependientes de FADH<sub>2</sub> y una tercera definida por su interacción simultánea con los complejos I y III que solo puede recibir electrones de NADH. De nuevo, se demostraba que el complejo IV podía retener información del origen de los electrones vertidos a la cadena, incompatible con el modelo fluido.

Los resultados de este trabajo proporcionan la evidencia genética de la existencia de supercomplejos que sustentan el modelo de plasticidad como la mejor explicación del funcionamiento de la cadena de transporte mitocondrial e identifican el ensamblaje dinámico de supercomplejos como un mecanismo por el que las células pueden adaptarse a cambios de las fuentes de carbono y confeccionar una cadena de transporte electrónico a la medida de sus necesidades. El trabajo es de gran interés para el estudio de enfermedades humanas que afectan a la función mitocondrial.

Lapuente-Brun E., Moreno-Loshuertos R., Acín-Pérez R., Latorre-Pellicer A., Colás C., Balsa E., Perales-Clemente E., Quirós P.M., Calvo E., Rodríguez-Hernández M.A., Navas P., Cruz R., Carracedo Á., López-Otín C., Pérez-Martos A., Fernández-Silva P., Fernández-Vizarra E., Enríquez J.A.: «SUPERCOMPLEX ASSEMBLY DETERMINES ELECTRON FLUX IN THE MITOCHONDRIAL ELECTRON TRANSPORT CHAIN». *Science* 2013 Jun 28; 340 (6140): 1567-70. doi: 10.1126/science.1230381.

La cadena de transporte electrónico mitocondrial que se describe en los libros de texto de bioquímica se explica según el modelo clásico (o fluido): cuatro complejos multiproteicos (del I al IV) embebidos en la membrana interna mitocondrial desplazándose de forma independiente y conectados por los denominados transportadores móviles de electrones, el coenzima Q (CoQ) y el citocromo c. Una consecuencia fundamental de este fenómeno es que la llegada de electrones al CoQ o al citocromo c borra la memoria de su origen: no es posible identificar si los electrones han sido introducidos en la cadena desde NADH o desde FADH<sub>2</sub>. Este modelo se impuso a principios de los años ochenta al denominado modelo sólido, que propone que la cadena de transporte mitocondrial funciona como una

entidad física. En el año 2000 se reformuló el modelo sólido, gracias al desarrollo de nuevas técnicas electroforéticas que permitieron detectar que los complejos respiratorios se ensamblaban en estructuras denominadas supercomplejos respiratorios o *respirosomas*. Los dos modelos se presentaron como excluyentes y ninguno de ellos permitía explicar todas las observaciones experimentales. Sin embargo, el grupo dirigido por Enríquez planteó en el año 2008 que ambos modelos podían considerarse como dos extremos de una situación dinámica en la que pueden coexistir el respirosoma (complejos I, III y IV), los otros supercomplejos y complejos respiratorios libres (resultados publicados en *Molecular Cell* 2008; 32 (4): 529-39).