

SCAF1 ES NECESARIO PARA EL ENSAMBLAJE DE LOS SUPERCOMPLEJOS CIII Y CIV DE LA CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL

La fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS) está formada por 4 complejos respiratorios, dos transportadores de electrones y la ATP sintasa. Aunque todavía existe cierta controversia, en los últimos años se han ido acumulando evidencias que demuestran que los complejos de la cadena respiratoria pueden ensamblarse entre ellos, formando superestructuras cuaternarias (supercomplejos), que tienen un papel en la plasticidad del funcionamiento celular e implicaciones en la regulación y complejidad del sistema OXPHOS. En este artículo publicado en *Nature*, el grupo liderado por J.A. Enríquez, en colaboración con otros grupos del CNIC, demuestran que el factor de ensamblaje de supercomplejo SCAF1 modula la interacción entre algunos comple-

jos. SCAF1 se presenta como una isoforma larga (113 aa) o corta (111 aa) en diferentes cepas de ratón, pero sólo la isoforma larga induce el superensamblaje de CIII y CIV. El respirosoma, un supercomplejo de CI, CIII y CIV, está ausente en la ma-



yoría de los tejidos (excepto corazón y músculo esquelético) de ratones que sólo contienen la isoforma corta. Para que SCAF1 pueda cumplir su función requiere de la correcta orientación de la His73, que está alterada en la isoforma corta, lo que explica su incapacidad de interactuar con CIV. SCAF1 reemplaza la subunidad COX7A2 del CIV cuando se forma el supercomplejo CIII+CIV y a la subunidad COX7A1 cuando se forman dímeros de CIV. Así, el intercambio de subunidades de CIV permite tanto la dimerización de CIV como el superensamblaje entre complejos, con lo que la disposición de los componentes de la cadena parece más rica de lo previsto. Las implicaciones de la diversidad del complejo IV permanecen como un desafío por explorar. ■

Cogliati S, Calvo E, Loureiro M, Guaras AM, Nieto-Arellano R, García-Poyatos C, Ezkurdia I, Mercader N, Vázquez J, Enríquez JA. 2016. Mechanism of super-assembly of respiratory complexes III and IV. *Nature*. Oct 24. doi: 10.1038/nature20157.

SUPERCOMPLEJOS DE LA CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL Y PRODUCCIÓN DE ROS EN NEURONAS Y ASTROCITOS

El metabolismo energético en el cerebro se caracteriza por una estrecha cooperación entre astrocitos y neuronas. Los primeros obtienen energía vía glucólisis y expresan de forma estable Nrf2, un factor transcripcional que regula la respuesta antioxidante, por lo que aportan a las neuronas precursores antioxidantes que las protegen frente a estrés oxidativo. Las neuronas, en cambio, obtienen su energía fundamentalmente vía fosforilación oxidativa a expensas de importar lactato, que proviene de los astrocitos. El equipo liderado por Juan Pedro Bolaños, del Instituto de Biología Funcional y Genómica (IBFG),

centro mixto CSIC-Universidad de Salamanca, se preguntó si estas diferencias metabólicas se explican por la organización estructural de la cadena respiratoria mitocondrial. Utilizando una aproximación “complexómi-

Sería interesante analizar si las alteraciones en la cadena respiratoria mitocondrial en neuronas y/o astrocitos explican la formación de ROS.

ca”, observaron que en neuronas el complejo I está mayoritariamente formando supercomplejos mientras que en astrocitos la forma libre del complejo I es más abundante. Esta diferente organización de la cadena respiratoria mitocondrial determina

una mayor eficiencia energética en las neuronas, y una mayor capacidad de formar especies reactivas de oxígeno (ROS) por el complejo I de los astrocitos. Según los autores, estos resultados explican por qué los astrocitos expresan de forma constitutiva la forma activa del factor Nrf2 confiriéndoles mayor capacidad antioxidante. Finalmente, los autores se plantean que en el futuro será interesante analizar si alteraciones en esta organización de la cadena respiratoria mitocondrial en neuronas y/o astrocitos explican la excesiva formación de ROS y crisis bioenergética asociada a diversas patologías del sistema nervioso central. ■

Lopez-Fabuel I, Le Douce J, Logan A, James AM, Bonvento G, Murphy MP, Almeida A, Bolaños JP. 2016. Complex I assembly into supercomplexes determines differential mitochondrial ROS production in neurons and astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Oct 31. pii: 201613701