

La memoria está controlada por la actividad mitocondrial de las neuronas.

La inhibición de una fracción de la ATP sintasa de las mitocondrias neuronales por IF1, su inhibidor fisiológico, promueve la producción de las especies reactivas de oxígeno necesarias para estimular la transmisión sináptica y consolidar la memoria.

Científicos de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) han demostrado, empleando modelos de ratón donde se ha anulado o incrementado la expresión del gen *ATP5IF1 en neuronas*, que aumentando la dosis de IF1 se inhibe aún más a la ATP sintasa mitocondrial, lo que promueve una mayor producción de las especies reactivas del oxígeno (ROS) que estimulan la transmisión sináptica y la memoria. El estudio, publicado en ***PLoS Biology***, lo lidera el grupo del Prof. José M. Cuezva, que está adscrito al Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO) de la UAM y del CSIC, al CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER-ISCI) y al Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12-UAM), y contribuye a la comprensión de la actividad mitocondrial como central de señalización en memoria y aprendizaje.

Las mitocondrias son conocidas como las “centrales energéticas” de la célula porque producen la mayor parte de la energía en forma de ATP. Sin embargo, en los últimos años se están desvelando otras funciones de las mitocondrias como “orgánulos de señalización” que son clave para la célula y/o el organismo, como son el control de la proliferación o muerte de la célula, la respuesta inmune, la adaptación a situaciones de estrés, etc. Estas funciones tienen lugar gracias a determinadas “señales” que emanan de las mitocondrias para comunicarse con el resto de la célula y/o de los tejidos, para ejecutar respuestas coordinadas que permitan afrontar con éxito la adaptación a situaciones fisiológicas cambiantes. Es por ello, que la disfunción mitocondrial contribuye a un gran número de enfermedades y condiciones, que abarcan desde patologías mitocondriales típicas, al envejecimiento fisiológico de los organismos, el cáncer, la diabetes y las enfermedades neurodegenerativas.

IF1 es una proteína que inhibe la actividad de la ATP sintasa, que es la principal enzima mitocondrial que produce ATP. Sin embargo, las neuronas del cerebro humano y de ratón son las células que tienen mayor contenido de la proteína IF1. “Durante muchos años se ha pensado que IF1 sólo es capaz de inhibir la actividad hidrolítica de la ATP sintasa en situaciones patológicas. Sin embargo, con este trabajo, donde hemos generado los primeros ratones que carecen o sobreexpresan IF1 en neurona, hemos demostrado que IF1 juega un papel fundamental como regulador de la actividad de la ATP sintasa en condiciones fisiológicas y, por tanto, como regulador clave de la actividad mitocondrial y de

la señalización por ROS” detalla el **Dr. Pau B. Esparza Moltó**, primer firmante del artículo. Los investigadores han utilizado un abordaje multidisciplinar para identificar los procesos celulares que están controlados por IF1 en colaboración con otros científicos del CBMSO, del Institut de Recerca Sant Joan de Déu de Barcelona y de la Universidad de Cambridge. Han demostrado que IF1 es clave para la transmisión sináptica y el aprendizaje, ya que su silenciamiento afecta a la memoria, mientras que la memoria y la transmisión sináptica se ven aumentadas con la sobreexpresión de IF1 (Figura 1). “Mostramos que la dosis de IF1 en neuronas controla la producción de ROS y que las ROS regulan la memoria, al activar vías de señalización implicadas en la función sináptica”, expone Pau Esparza, que estrena su nueva etapa postdoctoral en el Salk Institute en California.

“En resumen, utilizando herramientas genéticas para regular la actividad de la ATP sintasa mitocondrial en neuronas in vivo, hemos descubierto que el eje IF1/ATP sintasa es clave para el control de la función mitocondrial, la actividad sináptica y la memoria. Este trabajo sienta las bases para analizar con detalle el papel que tiene el eje IF1/ATP sintasa en las funciones cerebrales complejas como el aprendizaje. Además, permitirá estudiar nuevas aproximaciones terapéuticas para tratar enfermedades que cursan con problemas cognitivos que tengan un componente mitocondrial”, concluyen los autores.

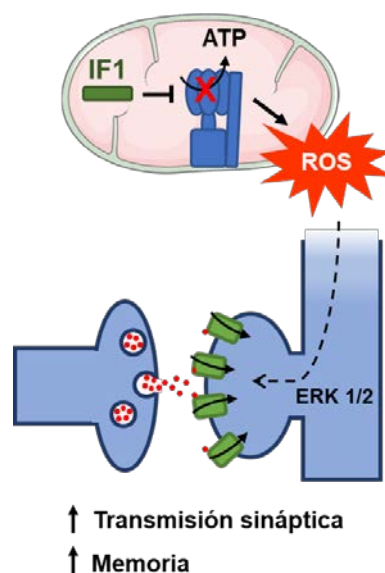


Figura 1. IF1 (en verde) inhibe la actividad de la ATP sintasa mitocondrial (en azul), promoviendo la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) en las neuronas. La mayor producción de ROS estimula la transmisión sináptica entre neuronas principales del hipocampo al promover la activación de la quinasa ERK 1/2 (*extracellular signal-regulated kinase 1/2*) y favorece la memoria.

Referencia bibliográfica: Esparza-Moltó PB, Romero-Carramiñana I, Núñez de Arenas C, Pereira MP, Blanco N, Pardo B, Bates GR, Sánchez-Castillo C, Artuch R, Murphy MP, Esteban JA, Cuezva JM. (2021). ***Generation of mitochondrial reactive oxygen species is controlled by ATPase inhibitory factor 1 and regulates cognition.*** *PLoS Biol* 19(5): e3001252. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001252>.