

RESUMEN

Las células eucariotas responden a cambios en su entorno (“estrés”) a través de rutas de transmisión de señales que coordinan respuestas adaptativas muy complejas. Las mitocondrias son orgánulos muy dinámicos capaces de responder a diversos estímulos externos. En estudios anteriores, se demostró que la mitocondria tiene un papel en la adaptación a estrés hiperosmótico, ya que los mutantes con defectos en diversos componentes mitocondriales muestran mayor sensibilidad a este estrés. En este trabajo, se ha investigado nuevos mecanismos de adaptación de la actividad mitocondrial en respuesta a estrés.

Por una parte, se ha estudiado el papel del complejo transportador de piruvato mitocondrial (MPC) en esta adaptación. Este transportador está conformado por tres proteínas en levadura: Mpc1, Mpc2 y Mpc3. El gen *MPC3* sufre una fuerte inducción transcripcional en condiciones de estrés osmótico y cambio diáxico, que se traduce en un aumento de la cantidad de proteína Mpc3. Esta regulación se vio que dependía de la ruta HOG, implicada en la respuesta a estrés osmótico, y no ocurría en Mpc1 y Mpc2. Se comprobó, además, que los cambios en la composición de MPC en la mitocondria regulaban la biosíntesis de aminoácidos, la capacidad respiratoria y la tolerancia a estrés oxidativo de la célula. De esta forma, Mpc2 es la proteína más abundante en condiciones fermentativas sin estrés y es necesaria para la biosíntesis de aminoácidos; mientras que Mpc3 es el miembro más abundante ante estrés salino o cuando se requiere una elevada tasa respiratoria. Además, Mpc3 estimula la respiración y aumenta la tolerancia a estrés oxidativo. Por tanto, nuestros resultados identifican que la entrada de piruvato en la mitocondria y su posterior uso están

regulados por la composición específica de las subunidades del transportador y determina la tasa respiratoria y la resistencia a estrés.

Por otra parte, dado que el flujo de piruvato a la mitocondria se modificaba en función de las condiciones ambientales, se quiso estudiar qué ocurría en los complejos de la cadena de transporte de electrones en estas condiciones. Se observó que los complejos I y III se degradaban ante elevadas tasas respiratorias, al parecer como un mecanismo de reciclaje. Además, ante un daño mitocondrial específico utilizando valinomicina, también existía una degradación específica de los complejos respiratorios I y III, para mantener la homeostasis celular. Este proceso es dependiente de Atg11, e independiente de Atg32. También parecen implicadas proteínas de la maquinaria de dinámica mitocondrial (Fzo1 y Fis1) y algunas proteasas mitocondriales (Yme1, Pim1 y Afg3). El inicio de este proceso parece producirse ante la aparición de *foci* de Atg11 cercanos a la mitocondria. Se describe por primera vez en levadura un mecanismo específico de mitofagia inducida por daño, que contrasta con el concepto de degradación generalizada del orgánulo.