

NOMBRE Y APELLIDOS Jorgina Satrústegui Gil-Delgado

Catedrático Universidad/ Prof Emérito Universidad Autónoma Madrid (UAM)

Departamento de Biología Molecular y Centro de Biología Molecular Severo Ochoa

correo electrónico jsatrustegui@cbm.csic.es

PALABRAS CLAVE Transportador mitocondrial aspartato/glutamato, ATP-Mg/Pi, transporte de calcio mitocondrial, control por calcio de la respiración neuronal, aspartato, glutamato, glutamina, ATP mitocondrial

RESUMEN DE TRAYECTORIA INVESTIGADORA

En los 80 el grupo de investigación que dirijo en el CBMSO estudió la degeneración neuronal que ocurre en el envejecimiento, los sistemas que regulan la homeostasis de calcio en sinaptosomas y mitocondrias, sus variaciones con la edad, y su participación en la neurotoxicidad del glutamato y la proteína beta-amiloide, en la enfermedad de Alzheimer. Gracias a la colaboración con **Dra. Arceli del Arco**, a mediados de los 90, nos centramos en la purificación de transportadores de calcio en mitocondrias, lo que llevó al descubrimiento de los transportadores mitocondriales dependientes de Ca^{2+} (CaMCs), con dominios de activación por Ca^{2+} en el espacio intermembranas, lo que les hace independientes del uniportador de Ca^{2+} . Nuestro grupo clonó Aralar1 y aralar2/citrin, los primeros CaMCs descubiertos, y gracias a la colaboración de F. Palmieri, (Bari, Italy) y T. Saheki (Kagoshima, Japan), se estableció que corresponden a isoformas del transportador mitocondrial de aspartato/glutamato, Aralar/AGC1 y ctrin/AGC2. También describimos los SCaMC (short CaMCs), que resultaron ser transportadores mitocondriales de ATP-Mg/Pi o ADP/Pi. En levadura, su único representante, sal1p, está implicado en transmitir a la mitocondria la señal de Ca^{2+} generada por glucosa, transportando adenin-nucleótidos a la mitocondria, facilitando el crecimiento celular. Los AGCs son componentes de la lanzadera de NADH malato-aspartato (MAS) y el estudio de ratones AGC1-KO reveló que son importantes para la respiración basal y estimulada de neuronas, para la formación de aspartato y N-acetilaspato y mielinización cerebrales y para una parte importante del ciclo glutamato-glutamina como es la formación de glutamina cerebral, procesos que ocurren en oligodendrocitos, neuronas y astrocitos y requieren un tráfico intercelular de metabolitos. El interés principal del grupo ha sido conocer el papel de los CaMCs en la transmisión de la señal de Ca^{2+} a la mitocondria en comparación con el mecanismo considerado prevalente, el mediado por el uniportador de Ca^{2+} . Gracias a los estudios de **Dra Laura Contreras** encontramos que la vía AGC1-MAS se activa a niveles de Ca^{2+} mas bajos que los SCaMCs o el uniportador de Ca^{2+} . Señales altas de Ca^{2+} estimulan SCaMC-1 en células tumorales, llenando su mitocondria de nucleótidos de adenina e impidiendo la apertura del poro de transición mitocondrial (mPTP), lo que les hace resistentes a la muerte celular. En neuronas, señales altas de Ca^{2+} se transmiten a la mitocondria via SCaMC-3, lo que le permite mantener los niveles de nucleotidos mitocondriales gracias al importe de ATP o ADP desde el citosol. Sin embargo, la vía AGC1-MAS transmite a la mitocondria señales de Ca^{2+} pequeñas y intermedias, aumentando el NADH y respiracion mitocondriales en condiciones en las que los SCaMCs no son operativos. De hecho, la falta de AGC1-MAS incapacita la respuesta respiratoria neuronal a esas señales durante el uso de la glucosa, sugiriendo que esa vía puede ser la mayoritaria en la señalizacion a la mitocondria en situacion basal. En la actualidad, el grupo investiga el papel de CaMCs y el uniportador de Ca^{2+} en la regulación de la respiración

cerebral basal y explora el potencial de SCaMC-1 y -3 en la protección neuronal en situaciones de sobrecarga de Ca^{2+} y en la protección frente a estímulos tóxicos en células tumorales. Dado que el ratón AGC1-KO es buen modelo de la enfermedad humana causada por deficiencia en AGC1, la **Dra Beatriz Pardo** investiga la disfunción del ciclo glutamato-glutamina en el mismo y estrategias terapéuticas para esta enfermedad.

MÉRITOS MÁS RELEVANTES

Publicaciones de los últimos 10 años (selección)

- 1 Puertas-Frías G, Del Arco A, Pardo B, Satrústegui J, Contreras L. (2019) Mitochondrial movement in Aralar/Slc25a12/AGC1 deficient cortical neurons. *Neurochem Int.* 131:104541
2. Juaristi, I Llorente-Folch, I Satrústegui, J del Arco A (2019) Extracellular ATP and glutamate drive pyruvate production and energy demand to regulate mitochondrial respiration in astrocytes. *GLIA* 67:759-774.
3. Calsina B, Currás-Freixes M, Buffet A, Pons T, Contreras L, Letón R, Comino-Méndez I, Remacha L, Calatayud M, Obispo B, Martín A, Cohen R, Richter S, Balmaña J, Korpershoek E, Rapizzi E, Deutschbein T, Vroonen L, Favier J, de Krijger RR, Fassnacht M, Beuschlein F, Timmers HJ, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K, Satrústegui J, Rodríguez-Antona C, Amar L, Cascón A, Dölker N, Gimenez-Roqueplo AP, Robledo M. (2018) Role of MDH2 pathogenic variant in pheochromocytoma and paraganglioma patients. *Genet Med.* 20(12):1652-1662.
4. Connolly NMC, Theurey P, Adam-Vizi V, Bazan NG, Bernardi P, Bolaños JP, Culmsee C, Dawson VL, Deshmukh M, Duchon MR, Düsselmann H, Fiskum G, Galindo MF, Hardingham GE, Hardwick JM, Jakobsons MB, Jonas EA, Jordán J, Lipton SA, Manfredi G, Mattson MP, McLaughlin B, Methner A, Murphy AN, Murphy MP, Nicholls DG, Polster BM, Pozzan T, Rizzuto R, Satrústegui J, Slack RS, Swanson RA, Swerdlow RH, Will Y, Ying Z, Joselin A, Gioran A, Moreira Pinho C, Watters O, Salvucci M, Llorente-Folch I, Park DS, Bano D, Ankarcrona M, Pizzo P, Prehn JHM. (2018) Guidelines on experimental methods to assess mitochondrial dysfunction in cellular models of neurodegenerative diseases. *Cell Death Differ.* 25(3):542-572.
5. Gonzalez-Sanchez, P, del Arco A, Esteban JS* and Satrustegui J* (2017) Store-operated calcium entry is required for mGluR-dependent long term depression in cortical neurons. *Front Cell Neuroscience* Dec 14;11:363
6. Writzl K, Maver A, Kovačič L, Martínez-Valero P, Contreras L, Satrustegui J, Castori M, Faivre L, Lapunzina P, van Kuilenburg ABP, Radović S, Thauvin-Robinet C, Peterlin B, Del Arco A, Hennekam RC. (2017) De Novo Mutations in SLC25A24 Cause a Disorder Characterized by Early Aging, Bone Dysplasia, Characteristic Face, and Early Demise. *Am J Hum Genet.* 101:844-855.
7. Remacha L, Comino-Méndez I, Richter S, Contreras L, Currás-Freixes M, Pita G, Letón R, Galarreta A, Torres-Pérez R, Honrado E, Jiménez S, Maestre L, Moran S, Esteller M, Satrústegui J, Eisenhofer G, Robledo M, Cascón A. (2017) Targeted Exome Sequencing of Krebs Cycle Genes Reveals Candidate Cancer-Predisposing Mutations in Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Clin Cancer Res.* 23:6315-6324.
8. Juaristi I, García-Martín ML, Rodrigues TB, Satrústegui J, Llorente-Folch I, Pardo B. (2017) ARALAR/AGC1 deficiency, a neurodevelopmental disorder with severe impairment of neuronal

mitochondrial respiration, does not produce a primary increase in brain lactate. *J Neurochem.* 142:132-139.

9. González-Sánchez P, Pla-Martín D, Martínez-Valero P, Rueda CB, Calpena E, Del Arco A, Palau F, Satrustegui J. (2017) CMT-linked loss-of-function mutations in GDAP1 impair store-operated Ca²⁺ entry-stimulated respiration. *Sci Rep.* 7:42993.

10. Pérez-Cañamás A, Benvegnù S, Rueda CB, Rábano A, Satrustegui J, Ledesma MD. (2017) Sphingomyelin-induced inhibition of the plasma membrane calcium ATPase causes neurodegeneration in type A Niemann-Pick disease. *Mol Psychiatry.* 22:711-723.

11. Navarro E, Gonzalez-Lafuente L, Pérez-Liébana I, Buendia I, López-Bernardo E, Sánchez-Ramos C, Prieto I, Cuadrado A, Satrustegui J, Cadenas S, Monsalve M, López MG. (2017) Heme-Oxygenase I and PCG-1 α Regulate Mitochondrial Biogenesis via Microglial Activation of Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptors Using PNU282987. *Antioxid Redox Signal.* 27:93-105.

12. Contreras L, Rial E, Cerdan S, Satrustegui J. (2017) Uncoupling Protein 2 (UCP2) Function in the Brain as Revealed by the Cerebral Metabolism of (1-¹³C)-Glucose. *Neurochem Res.* 42:108-114.

13. Llorente-Folch I, Rueda CB, Pérez-Liébana I, Satrustegui J, Pardo B. (2016) L-Lactate-Mediated Neuroprotection against Glutamate-Induced Excitotoxicity Requires ARALAR/AGC1. *J Neurosci.* 36:4443-56.

14. Rueda CB, Llorente-Folch I, Traba J, Amigo I, Gonzalez-Sanchez P, Contreras L, Juaristi I, Martinez-Valero P, Pardo B, Del Arco A, Satrustegui J. (2016) Glutamate excitotoxicity and Ca²⁺-regulation of respiration: Role of the Ca²⁺ activated mitochondrial transporters (CaMCs). *Biochim Biophys Acta.* 1857:1158-1166.

15. Del Arco A, Contreras L, Pardo B, Satrustegui J. (2016) Calcium regulation of mitochondrial carriers. *Biochim Biophys Acta.* 1863:2413-21.

16. Du J, Rountree A, Cleghorn WM, Contreras L, Lindsay KJ, Sadilek M, Gu H, Djukovic D, Raftery D, Satrustegui J, Kanow M, Chan L, Tsang SH, Sweet IR, Hurley JB. (2016) Phototransduction Influences Metabolic Flux and Nucleotide Metabolism in Mouse Retina. *J Biol Chem.* 29:4698-710.

17. Santacatterina F, Sánchez-Cenizo L, Formentini L, Mobasher MA, Casas E, Rueda CB, Martínez-Reyes I, Núñez de Arenas C, García-Bermúdez J, Zapata JM, Sánchez-Aragó M, Satrustegui J, Valverde ÁM, Cuezva JM. (2016) Down-regulation of oxidative phosphorylation in the liver by expression of the ATPase inhibitory factor 1 induces a tumor-promoter metabolic state. *Oncotarget* 7:490-508.

18. Satrustegui J, Bak LK. (2015) Fluctuations in Cytosolic Calcium Regulate the Neuronal Malate-Aspartate NADH Shuttle: Implications for Neuronal Energy Metabolism. *Neurochem Res.* 40:2425-30.

19. Llorente-Folch I, Rueda CB, Pardo B, Szabadkai G, Duchon MR, Satrustegui J. (2015) The regulation of neuronal mitochondrial metabolism by calcium. *J Physiol.* 593:3447-62.

20. Cascón A, Comino-Méndez I, Currás-Freixes M, de Cubas AA, Contreras L, Richter S, Peitzsch M, Mancikova V, Inglada-Pérez L, Pérez-Barrios A, Calatayud M, Azriel S, Villar-Vicente R, Aller J, Setién F, Moran S, Garcia JF, Río-Machín A, Letón R, Gómez-Graña Á, Apellániz-Ruiz

M, Roncador G, Esteller M, Rodríguez-Antona C, Satrústegui J, Eisenhofer G, Urioste M, Robledo M. (2015) Whole-exome sequencing identifies MDH2 as a new familial paraganglioma gene. *J Natl Cancer Inst.* 107(5) pii: djv053.

21. Rueda CB, Traba J, Amigo I, Llorente-Folch I, González-Sánchez P, Pardo B, Esteban JA, del Arco A, Satrústegui J. (2015) Mitochondrial ATP-Mg/Pi carrier SCA₃/SLC25A23 counteracts PARP-1-dependent fall in mitochondrial ATP caused by excitotoxic insults in neurons. *J Neurosci.* 35:3566-81.

22. Llorente-Folch I, Rueda CB, Amigo I, del Arco A, Saheki T, Pardo B, Satrústegui J (2013) Calcium-regulation of mitochondrial respiration maintains ATP homeostasis and requires Aralar/AGC1-malate aspartate shuttle in intact cortical neurons. *J Neurosci* 33: 13957-71.

23. Rueda CB, Llorente-Folch I, Amigo I, Contreras L, González-Sánchez P, Martínez-Valero P, Juaristi I, Pardo B, del Arco A, Satrústegui J. (2014) Ca²⁺ regulation of mitochondrial function in neurons. *Biochim Biophys Acta.* 1837:1617-24.

24. Llorente-Folch I, Sahún I, Contreras L, Casarejos MJ, Grau JM, Saheki T, Mena MA, Satrústegui J, Dierssen M, Pardo B. (2013) AGC1-malate aspartate shuttle activity is critical for dopamine handling in the nigrostriatal pathway. *J Neurochem.* 124:347-62.

25. Lindsay KJ, Du J, Sloat SR, Contreras L, Linton JD, Turner SJ, Sadilek M, Satrústegui J, Hurley JB. (2014) Pyruvate kinase and aspartate-glutamate carrier distributions reveal key metabolic links between neurons and glia in retina. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111:15579-84.

26. Du J, Cleghorn WM, Contreras L, Lindsay K, Rountree AM, Chertov AO, Turner SJ, Sahaboglu A, Linton J, Sadilek M, Satrústegui J, Sweet IR, Paquet-Durand F, Hurley JB. (2013) Inhibition of mitochondrial pyruvate transport by zaprinast causes massive accumulation of aspartate at the expense of glutamate in the retina. *J Biol Chem.* 288:36129-40.

27. Du J, Cleghorn W, Contreras L, Linton JD, Chan GC, Chertov AO, Saheki T, Govindaraju V, Sadilek M, Satrústegui J, Hurley JB. (2013) Cytosolic reducing power preserves glutamate in retina. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110:18501-6.

28. Pla-Martín D, Rueda CB, Estela A, Sánchez-Piris M, González-Sánchez P, Traba J, de la Fuente S, Scorrano L, Renau-Piqueras J, Alvarez J, Satrústegui J, Palau F. (2013) Silencing of the Charcot-Marie-Tooth disease-associated gene GDAP1 induces abnormal mitochondrial distribution and affects Ca²⁺ homeostasis by reducing store-operated Ca²⁺ entry. *Neurobiol Dis.* 55:140-51.

29. Traba J, del Arco A, Duchon MR, Szabadkai G & Satrustegui J. (2012) SCA₁ promotes cancer cell survival by desensitizing mitochondrial permeability transition via ATP/ADP-mediated matrix Ca²⁺ buffering. *Cell Death and Differentiation* 19:650-60. .

30. Amigo I, Traba J, Satrústegui J, del Arco A. (2012) SCA₁ Like a member of the mitochondrial carrier (MC) family preferentially expressed in testis and localized in mitochondria and chromatoid body. *PLoS One.* 7:e40470.

31. Gómez-Galán M, Makarova J, Llorente-Folch I, Saheki T, Pardo B, Satrústegui J, Herreras O. (2012) Altered postnatal development of cortico-hippocampal neuronal electric activity in mice deficient for the mitochondrial aspartate-glutamate transporter. *J Cereb Blood Flow Metab.* 32:306-17.

32. Pardo B, Rodrigues TB, Contreras L, Garzón M, Llorente-Folch I, Kobayashi K, Saheki T, Cerdan S & Satrustegui J (2011) Brain glutamine synthesis requires neuronal born aspartate as amino donor for glial glutamate formation. *J Cerebr Blood Flow & Metabolism* 31: 90-101.
33. Traba J, Satrustegui J, del Arco A. (2011) Adenine nucleotide transporters in organelles: novel genes and functions. *Cell Mol Life Sci.* 68:1183-206.
34. Ramos M, Pardo B, Llorente-Folch I, Saheki T, Del Arco A, Satrustegui J. (2011) Deficiency of the mitochondrial transporter of aspartate/glutamate aralar/AGC1 causes hypomyelination and neuronal defects unrelated to myelin deficits in mouse brain. *J Neurosci Res.* 89:2008-17.
35. Contreras L, Urbieto A, Kobayashi K, Saheki T, Satrustegui J. (2010) Low levels of citrin (SLC25A13) expression in adult mouse brain restricted to neuronal clusters. *J Neurosci Res.* 88:1009-16.
36. Marmol, P, Pardo, B, Wiederkehr, A, del Arco, A, Wollheim, CB & Satrustegui, J (2009) Requirement for aralar and its Ca²⁺-binding sites in Ca²⁺-signal transduction in mitochondria from INS-1 clonal beta-cells. *J. Biol. Chem* 284: 515-524.
37. Contreras, L., Gómez-Puertas, P., Iijima, M., Kobayashi, K., Saheki, T., & Satrustegui, J. (2007) Ca²⁺ activation kinetics of the two aspartate-glutamate mitochondrial carriers aralar and citrin: role in heart malate-aspartate NADH shuttle. *J. Biol. Chem* 282:7098-106.
38. Traba J, Satrustegui J, del Arco A. (2009) Characterization of SCaMC-3-like/slc25a41, a novel calcium-independent mitochondrial ATP-Mg/Pi carrier. *Biochem J.* 418:125-33.
39. Traba J, Froschauer EM, Wiesenberger G, Satrustegui J, Del Arco A. (2008) Yeast mitochondria import ATP through the calcium-dependent ATP-Mg/Pi carrier Sal1p, and are ATP consumers during aerobic growth in glucose. *Mol Microbiol.* 69:570-85.
40. Satrustegui J, Contreras L, Ramos M, Marmol P, del Arco A, Saheki T, Pardo B. (2007) Role of aralar, the mitochondrial transporter of aspartate-glutamate, in brain N-acetylaspartate formation and Ca(2+) signaling in neuronal mitochondria. *J Neurosci Res.* 85:3359-66.
41. Satrustegui, J., Pardo, B. & del Arco, A. (2007) Mitochondrial transporters as novel targets for intracellular Ca²⁺ Signalling. *Physiological Reviews* 87: 29-67.

Proyectos (últimos 10 años)

Functional genomics of pancreatic beta cells and of tissues involved in control of the endocrine pancreas for prevention and treatment of type 2 Diabetes. Integrated Project EuroDia. LSHM-CT-2006-518153. IP, J Satrustegui, Coordinator: S.Lenzen. EU (Framework VI) March 2006-March 2010.

Análisis proteómico, transcriptómico, proteómico y funcional de la mitocondria y su incidencia en patología humana. Programas de actividades de I+D entre grupos de Investigación de la Comunidad de Madrid en Biociencias. S-GEN-0269-2006 MITOLAB-CM. IP Jorgina Satrustegui. Investigador Coordinador J Satrustegui. 2007-2010.

Papel de Aralar, el transportador mitocondrial de aspartato-glutamato, y su regulación por calcio, en el metabolismo cerebral y en el tráfico metabólico intercelular in vivo. IP Jorgina Satrustegui. BFU2008-04084/BMC. 2009-2011.

La mitocondria y su implicación en la patología humana- Programas de actividades de I+D entre grupos de Investigación de la Comunidad de Madrid en Biociencias. S2010/BMD-2402 MITOLAB.PI: J Satrustegui. Investigador Coordinador JM Cuezva. 2012-2015.

Función de SCaMC3, SCaMC1 y Aralar/AGC1 en señalización por Ca²⁺ a mitocondrias, en muerte celular dependiente de Ca²⁺ y en niveles y tráfico de aspartato y NAA cerebrales. IP Jorgina Satrustegui BFU2011-30456-C02-01. 2012-2014.

Translational Research, Experimental Medicine and Therapeutics on Charcot-Marie-Tooze Disease. I Coordinador Francesc Palau International Rare Disease Research Consortium (IRDIRC) TREAT-CMT. 2012-2016.

Señalización por calcio a la mitocondria y regulación metabólica en neuronas y glía: implicaciones terapéuticas. IP J Satrustegui. ColP B Pardo. SAF2014-56929-R. 2015-2017.

Deficiencia en AGC1 y señalización por calcio a la mitocondria: un nuevo modelo de la enfermedad para el estudio de mecanismos patogénicos y desarrollo de estrategias terapéuticas. IP J Satrustegui 2017-2019. Fundación Ramón Areces.

Transportadores mitocondriales regulados por calcio: Papel de Aralar/AGC1 en regulación metabólica y tráfico intercelular en cerebro y papel de SCaMC1 en el metabolismo tumoral. IP Beatriz Pardo. ColP Araceli del Arco. SAF2017-82560-R. 2018-2020.

Conferencias invitadas (selección de entre los últimos años):

“Citric replacement with Aralar: A proof of principle” Citric Foundation Global Research Symposium. National University Hospital of Singapore. **Singapore** 11-12 November 2019

“Role of calcium regulated mitochondrial metabolite transporters in calcium signaling and neuronal respiration” 44th FEBS Congress. Krakow, **Poland**, July, 8, 2019.

“Calcium-regulated mitochondrial carriers and mitochondrial function in neurons”. Gordon Research Conference on Calcium Signaling. Barga (Tuscany) **Italy**, 21 June 2017.

“Glutamate excitotoxicity and Ca²⁺-regulation of respiration: Role of the Ca²⁺ activated mitochondrial transporters (CaMCs)”. 19th European Bioenergetics Conference (EBEC 2016). Riva del Garda. **Italy** July 2-7 2016.

“Ca²⁺ regulation of mitochondrial respiration in intact neurons: calcium uniporter and malate aspartate shuttle”. International Bordeaux Neurocampus BRAIN Meeting, MitoBrain. Bordeaux, **Francia** 1-3 October 2014.

“Ca²⁺ regulation of mitochondrial respiration in intact neurons”. 18th European Bioenergetics Conference, EBEC2014. Lisbon- **Portugal**. July 12-17, 2014.

“Calcium regulation of mitochondrial respiration in intact neurons:calcium uniporter and malate-aspartate shuttle” 11th International Conference on Brain Energy Metabolism. Helsingør **Denmark**. May 12-15, 2014.

“Calcium signalling to neuronal mitochondria through Ca-dependent mitochondrial carriers” Mitochondrial Physiology and Medicine. 65th Annual Meeting and Symposium Society of

General Physiologists Marine Biological Laboratory Woods Hole, MA **USA** September 7-11, 2011

“Calcium signaling in neuronal mitochondria: role of the Ca²⁺-dependent aspartate-glutamate carrier, aralar” International Conference on Brain Energy Metabolism Budapest (**Hungría**) 7-11 July 2010.

“Role of Calcium signaling in neuronal mitochondria” Invited Talk. GORDON RESEARCH CONFERENCE Brain Energy Metabolism and Blood Flow. Proctor Academy, Andover, New Hampshire, **USA** August 17-22, 2008

Otros Méritos

Unidad- 743 del CIBER-Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad. (2006-2018). “Transportadores mitocondriales regulados por calcio y su implicación en patología mitocondrial.” IP: J Satrústegui.

Miembro de Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, desde 2013.

Miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Neurociencias desde Septiembre 1999-Septiembre 2004.

Review Editor para Frontiers in Neuroenergetics (desde 2009).

Miembro del Editorial Board de Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism (2010-2017).

Miembro del Scientific Committee de la Citrin Foundation (Singapore) desde 2017