

Abstract

Physical interaction between enzymes in the fatty acid oxidation (FAO) and the electron transport chain (ETC) has been demonstrated in mammal. Evidently, this interaction enhanced the function of the ETC. However, whether such physical interaction is required for the formation and integrity of the mitochondrial supercomplexes remains unknown. To address this question, the nematode *C. elegans* is subjected to RNAi knockdown for ten acyl-CoA dehydrogenases which include the short-chain acyl-CoA dehydrogenases (*acdH-2*, *acdH-4*), the medium-chain acyl-CoA dehydrogenases (*acdH-7*, *acdH-8*, *acdH-10*), and the very long-chain acyl-CoA dehydrogenases (*acdH-11* and *acdH-12*). The knockdown nematodes exhibit the delayed post-embryonic development, decreased fecundity and significantly shortened lifespan. Interestingly, we demonstrate that a deficiency of ACDH-12 affects the formation and function of complex I. We suggest that in *Caenorhabditis elegans*, ACDH-12 is required for the assembly of the respiratory complex I. Nonetheless, the enzymatic activities of the ETC complexes of the other knockdown worms appear unchanged but the formation of the respiratory supercomplexes is not similar to that of wildtype. These results suggest that physical interaction of the ACADs and the ETC is required for maintaining respiratory supercomplex formation and integrity.

บทคัดย่อ

ปฏิสัมพันธ์ทางกายภาพระหว่างเอนไซม์ในกระบวนการออกซิเดชันของกรดไขมันกับกระบวนการขนส่งอิเล็กตรอนถูกค้นพบในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ปฏิสัมพันธ์ทางกายภาพดังกล่าวยังเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของกระบวนการขนส่งอิเล็กตรอนอีกด้วย อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อพิสูจน์แน่ชัดว่าปฏิสัมพันธ์ทางกายภาพดังกล่าวจำเป็นสำหรับการคงสภาพของไมโทคอนเดรียซูเปอร์คอมเพล็กซ์หรือไม่ ผู้วิจัยได้ทำการทดสอบปัญหาดังกล่าวโดยยับยั้งการแสดงออกของยีนส์สำหรับเอนไซม์เอซิลโคเอ ดีไฮโดรจีเนสทั้งหมด 10 ชนิดในหนอนตัวกลมซีอีลีแกนส์ เอนไซม์ดังกล่าวได้แก่เอซิลโคเอ ดีไฮโดรจีเนสสำหรับกรดไขมันสายสั้น (เอซีดีเอช-2 เอซีดีเอช-4) เอซิลโคเอ ดีไฮโดรจีเนสสำหรับกรดไขมันสายกลาง (เอซีดีเอช-7 เอซีดีเอช-8 เอซีดีเอช-10) และเอซิลโคเอ ดีไฮโดรจีเนสสำหรับกรดไขมันสายยาวมาก (เอซีดีเอช-11 เอซีดีเอช-12) ผู้วิจัยพบว่าการยับยั้งการแสดงออกของเอนไซม์เอซิลโคเอ ดีไฮโดรจีเนสมีผลในการเจริญเติบโตของตัวอ่อนหลังระยะเอมบริโอยาวนานผิดปกติ การวางไข่ลดลง และอายุขัยสั้นลง เป็นที่น่าสนใจว่าการยับยั้งการแสดงออกของเอซิลโคเอ ดีไฮโดรจีเนสสำหรับกรดไขมันสายยาวมาก ชนิดเอซีดีเอช-12 ส่งผลให้คอมเพล็กซ์ที่ 1 ของกระบวนการขนส่งอิเล็กตรอนถูกสังเคราะห์ลดลง และทำงานลดลง ข้อมูลดังกล่าวทำให้สามารถสรุปได้ว่าเอซีดีเอช-12 ทำหน้าที่เป็นแฟลคเตอร์รวบรวมสำหรับการสังเคราะห์คอมเพล็กซ์ที่ 1 ของกระบวนการขนส่งอิเล็กตรอน ผลจากการวิจัยยังแสดงให้เห็นว่าการยับยั้งการแสดงออกของเอซิลโคเอ ดีไฮโดรจีเนสชนิดที่เหลือไม่ได้ทำให้การทำงานของเอนไซม์ในการขนส่งอิเล็กตรอนลดลง แต่ส่งผลให้การกระจายตัวของไมโทคอนเดรียซูเปอร์คอมเพล็กซ์แตกต่างไปจากปกติ งานวิจัยนี้จึงสรุปได้ว่าปฏิสัมพันธ์ทางกายภาพระหว่างเอนไซม์เอซิลโคเอ ดีไฮโดรจีเนสกับไมโทคอนเดรียซูเปอร์คอมเพล็กซ์มีความจำเป็นสำหรับการคงสภาพของไมโทคอนเดรียซูเปอร์คอมเพล็กซ์ในหนอนตัวกลมซีอีลีแกนส์