

Las GTPasas de la familia RHO y el crecimiento polarizado de las levaduras

Pilar Pérez

Instituto de Biología Funcional y Genómica CSIC / Universidad de Salamanca

piper@usales



Foto de grupo. De izquierda a derecha: Elvira Portales, Rebeca Martín-García, Pilar Pérez, Mª Teresa Revilla, Pedro M. Coll, Victor Arribas y Beatriz Santos.

Uno de los mayores retos de la Biología moderna es comprender cómo los componentes celulares son capaces de medir el tamaño celular, calcular la distancia y situarse en posiciones específicas dentro de la célula para que ésta establezca dominios funcionales que den lugar al crecimiento polarizado. Este crecimiento es fundamental en la morfogénesis y el desarrollo de organismos unicelulares y multicelulares y responde a dos tipos de señales: (1) intrínsecas, heredadas y específicas para un tipo de célula en particular y (2) extrínsecas, proporcionadas por fuentes externas tales como hormonas, factores del crecimiento, contacto célula-célula, o señales de la matriz extracelular. En ambos casos, las células necesitan seleccionar sitios de crecimiento y reorganizar su citoesqueleto rompiendo la simetría mediante la acción de distintos circuitos positivos y negativos que refuerzan y amplifican concentraciones locales de moléculas necesarias para el crecimiento. Las principales moléculas implicadas en la selección y mantenimiento de

las zonas de crecimiento polarizado, como las GTPasas Rho, están conservadas desde las levaduras a los mamíferos, sugiriendo que los mecanismos básicos de polarización celular se han mantenido a lo largo de la evolución.

Nuestro grupo trabaja con la levadura de fisión *Schizosaccharomyces pombe* porque es un modelo excelente para el estudio del crecimiento polarizado. Es de forma cilíndrica, crece por los extremos y se divide mediante fisión en la zona media, de forma muy similar a las células animales. Un hecho que hace a esta levadura ideal para los estudios sobre el control espacial de la célula es que su forma, tamaño y división son muy reproducibles. Por tanto, es fácil identificar cepas mutantes que tienen forma, tamaño o división aberrantes. *S. pombe* tiene el genoma más pequeño de todos los eucariotas analizados hasta la fecha pero comparte muchos procesos con las células eucariotas superiores, y tiene valor para los estudios funcionales y comparativos de dichos procesos.

El objetivo fundamental del laboratorio es desentrañar el papel de las GTPasas Rho en el establecimiento y mantenimiento de la polaridad de crecimiento de *S. pombe*. Estas proteínas están presentes en todas las células eucariotas y mediante complejas redes bioquímicas, controlan algunos de los procesos fundamentales de la biología celular, tales como morfogénesis, movimiento y división celular. Por otra parte, *S. pombe*, al igual que otros hongos, posee una pared celular cuya biosíntesis está íntimamente relacionada con el crecimiento celular y las GTPasas Rho proporcionan la regulación coordinada de la organización de la actina y de las enzimas biosintéticas de la pared celular. Esta coordinación es esencial para mantener la integridad celular y el crecimiento polarizado. Utilizamos tanto técnicas bioquímicas como ensayos genéticos y genómicos que nos permiten comprender las señales que controlan y son controladas por las GTPasas de la familia Rho. Puesto que muchos componentes de la ruta de señalización de las GTPasas Rho están conservados en todos los eucariotas, nuestro trabajo puede desvelar mecanismos moleculares generales de la polaridad de crecimiento y la morfogénesis.

Las líneas de investigación del laboratorio en la actualidad se resumen en:

- Función de Cdc42 y sus proteínas diana en el mantenimiento de las dimensiones celulares.
- Función de Rho1 en el mantenimiento de la integridad celular.
- Regulación de la citoquinesis por las GTPasas de la familia Rho

PUBLICACIONES RECIENTES

Rincón SA, Ye Y, Villar-Tajadura MA, Santos B, Martin SG, Perez P. (2009). Pob1 participates in the Cdc42 regulation of fission yeast actin cytoskeleton. *Mol Biol Cell*. 20:4390-4399.

Perez P., Rincon S. (2010). Rho GTPases regulation of cell Polarity and growth in yeasts. *Biochemical J*. 426:243-253.

Soto T, Villar-Tajadura MA, Madrid M, Jero Vicente J, Gacto M, Pérez P, Cansado J. (2010). Rga4 modulates the activity of the fission yeast cell integrity MAPK pathway by acting as a Rho2-GAP. *J. Biol. chem.* 285:11516-25.

Pérez P, Cansado J. (2011). Cell integrity signaling and response to stress in fission yeast. *Current Protein & Peptid Science* 11:680-92.

Estravis M, Rincón SA, Santos B, Perez P. (2011). Cdc42 regulates multiple membrane traffic events in fission yeast. *Traffic* 12:1744-1758.

Estravis M, Rincón SA, Santos B, Perez P. (2012). Cdc42 regulation of polarized traffic in fission yeast. *Communicative & Integrative Biology*. 5:370-3

Viana RA, Pinar M, Soto T, Coll PM, Cansado J, Perez P. (2013). Negative Functional Interaction Between Cell Integrity MAPK Pathway and Rho1 GTPase in Fission Yeast. *Genetics* 195:421-432.

Muñoz J, Cortés JCG, Sipiczki M, Ramos M, Clemente-Ramos JA, Moreno MB, Martins IM, Pérez P, Ribas JC. (2013). Extracellular cell wall b(1,3)glucan is required to couple septation to actomyosin ring contraction. *J. Cell Biol.* 203:265-282.

Rincón SA, Estravis M, Perez P. (2014). Cdc42 Regulates Polarized Growth and Cell Integrity in Fission Yeast. *Biochem Soc. Trans.* 42:201-5.

Sánchez-Mir L, Soto T, Franco A, Madrid M, Viana RA, Vicente J, Gacto M, Pérez P, Cansado J. (2014). Rho1 GTPase and PKC ortholog Pck1 are upstream activators of the cell integrity MAPK pathway in fission yeast. *PLoS One* 9:e88020.

Sánchez-Mir L, Franco A, Martín-García R, Madrid M, Vicente-Soler J, Soto T, Gacto M, Pérez P, Cansado J. (2014). Rho2 palmitoylation is required for plasma membrane localization and proper signaling to the fission yeast cell integrity mitogen-activated protein kinase pathway. *Mol. Cell. Biol.* 34:2745-59.

Martín-García R, Coll PM, Pérez P. (2013). F-BAR domain protein Rga7 collaborates with Cdc15 and Imp2 to ensure proper cytokinesis in fission yeast. *J. Cell Sci.* 127:4146-58.

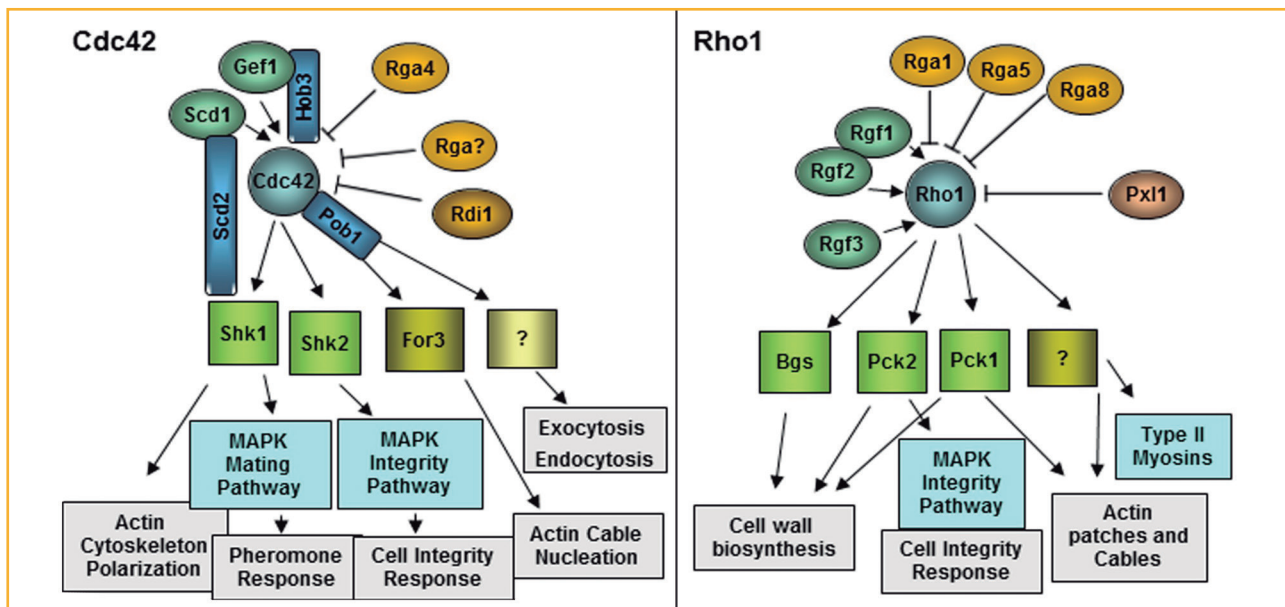


Figura 1. Proteínas reguladoras y dianas de Cdc42 y Rho1 en *S. pombe*.