



Seminarios internos del IBFG

Búsqueda de sustratos de la fosfatasa calcineurina en el anillo de división durante la citocinesis de la levadura de fisión

Victor Arribas

Jueves 4 de Abril de 2019

La citocinesis es la fase final del ciclo celular a través del cual se produce la segregación de los componentes de la célula madre para dar lugar a dos células hijas. Este proceso está regulado espacial y temporalmente para asegurar la correcta segregación cromosómica y el reparto equitativo de material celular entre las dos células hijas. Tanto en células animales como en levaduras, la citocinesis requiere la formación de un anillo contráctil de actomiosina. En levaduras la contracción de este anillo de actomiosina requiere la formación simultánea del septo para la separación física de las dos células hijas. En *S. pombe* se han identificado numerosos componentes del anillo contráctil, además de la actina y la miosina tipo II. Algunos de ellos como Cdc15 forman parte de un complejo que ancla el anillo a la membrana plasmática y recluta a otras proteínas del anillo, como la paxilina o Fic1, a través de su dominio SH3 [1].

La calcineurina es una serina/treonina fosfatasa dependiente de calcio muy conservada en todas las células eucariotas que en *S. pombe* participa en una gran variedad de procesos como la citocinesis, la polaridad celular o el tráfico de membranas [2]. Tanto la delección de la paxilina como la de la calcineurina originan células multiseptadas con anillos aberrantes y la doble delección de ambos genes no presenta un fenotipo aditivo, esto nos indicó que estas proteínas podrían ir por la misma vía. Hemos visto que ambas proteínas interactúan existiendo un sitio putativo de unión a calcineurina en la paxilina. De esta forma, la calcineurina se localiza en el anillo durante la citocinesis y la paxilina es necesaria para su localización. Finalmente la llegada de calcineurina también es necesaria para la llegada de más paxilina al anillo formándose un *feedback loop* positivo entre ambas proteínas [3]. Cdc15 coimmunoprecipita con la fosfatasa calcineurina y su estado de fosforilación durante la citocinesis cambia en ausencia de esta. Por lo que identificamos a esta proteína como un sustrato de la calcineurina cuya funcionalidad es la localización de más paxilina en el anillo [3].

En este seminario presentaré los estudios que estamos haciendo para identificar otros posibles sustratos de la calcineurina en el anillo. Resultados preliminares indican que Rga7 y la quinasa Pom1 parecen encontrarse más fosforiladas en cultivos asincrónicos en ausencia de la fosfatasa calcineurina. De hecho hemos identificado sitios de Rga7 cuya desfosforilación in vivo depende de la calcineurina. La glucán sintasa Ags1 encargada de la síntesis del septo secundario nos pareció un posible sustrato, sin embargo, se encuentra desfosforilada durante la citocinesis y su estado no cambia en ausencia de la calcineurina por lo que esta no es necesaria para mantener su estado de desfosforilación. Otras proteínas como la miosina Myo2 o la quinasa de la ruta de inicio de la septación Cdc7 aumentan ligeramente su

localización en el anillo aunque no parecen cambiar su estado de fosforilación. Por otro lado la formina Cdc12, encargada de la nucleación de los filamentos de actina del anillo, pasa a estar más fosforilada en ausencia de paxilina aumentando ligeramente su localización. Sorprendentemente, este resultado no se observa con la misma claridad en ausencia de la fosfatasa calcineurina.

Referencias

1. Ren L. *et al.* (2015) *Mol Biol Cell.* 26(2):256-69
2. Sugiura R. *et al.* (2002) *Genes Cells.* 7:619-27
3. Martín-García R. *et al.* (2018) *Cell Report.* 25(3):772-783