

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Las levaduras también sufren: mecanismos de respuesta a estrés por pH alcalino

Joaquín Ariño
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)



Biografía

Joaquín Ariño (Barcelona, 1957) es Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Licenciado en Farmacia por la Universidad de Barcelona, obtuvo el grado de Doctor por esta universidad en 1986. Tras una estancia posdoctoral en la University of Massachusetts Medical School, donde clonó la primera Ser/Thr proteína fosfatasa humana, retornó a la UAB como Prof. Titular. Especializado en el campo de las Ser/Thr proteína fosfatasas, ha descubierto muchos de estos enzimas en los más diversos organismos. Desde 1990 dirige un grupo de investigación que, empleando la levadura *Saccharomyces cerevisiae* como modelo primordial, pretende elucidar las vías de señalización de respuesta a estrés (sobre todo salino y por pH) basadas en procesos de fosfo-desfosforilación. Ha publicado alrededor de 120 artículos o revisiones y dirigido 15 Tesis Doctorales. Recientemente recibió una Distinción ICREA Academia por su labor investigadora.

Resumen

La alcalinización del medio supone un estrés importante para la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, al que reacciona con una respuesta orquestada de diversas vías de señalización que configuran una compleja respuesta transcripcional adaptativa. Nuestro grupo ha contribuido notablemente a descifrar esta red de señales y sus mecanismos de regulación.

Summary

Alkalinization of the medium is a major stress for the yeast *Saccharomyces cerevisiae*, which responds to it with a variety of orchestrated signaling pathways that result in a complex adaptive transcriptional response. Our group has significantly contributed to decipher this network of signals and their regulatory mechanisms

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

La levadura *Saccharomyces cerevisiae* es un organismo importante en Biotecnología y en la industria alimentaria, pero que también sirve de modelo de investigación en Biología. Es un organismo un tanto raro, ya que incluso en ambientes aerobios y ricos en azúcares tiende a fermentar éstos (preferentemente la glucosa) transformándolos en piruvato y, de ahí, a etanol, en lugar de oxidarlos de inmediato a CO₂ con un rendimiento energético mucho más favorable. Este metabolismo eminentemente glucolítico es fuertemente acidificante y el exceso de protones es expulsado, con gasto de energía, por una H⁺-ATPasa. De esta manera, *S. cerevisiae* acidifica marcadamente su entorno y el gradiente electroquímico formado sirve de motor para la captación de diversos cationes (sobre todo potasio) y nutrientes, que son esenciales para la supervivencia del organismo. Por lo tanto, un entorno neutro o moderadamente alcalino es poco favorable para el crecimiento de esta levadura y la alcalinización súbita del medio, siquiera modesta, le supone una importante situación de estrés que afecta negativamente su crecimiento y productividad.

Sorprendentemente, cuando hace poco más de 10 años nos interesamos por este aspecto de la biología de la levadura, descubrimos que apenas había sido investigado. Durante este tiempo nuestro grupo ha conseguido caracterizar la red de mecanismos de respuesta a una situación de estrés alcalino. Las primeras pistas relevantes las obtuvimos mediante dos aproximaciones paralelas: el estudio de la respuesta transcripcional del gen *ENA1*, que codifica una Na⁺-ATPasa importante en la destoxicación de este catión, y el análisis mediante microarrays de ADN de la respuesta transcripcional global a un incremento moderado de pH. Ambas aproximaciones nos demostraron que la respuesta a pH alcalino era multifactorial e implicaba múltiples vías de señalización (1). Una de ellas está mediada por la señal de calcio, que entra en

SEBBM
SEBBM

Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

cuestión de segundos desde el exterior a través de transportadores de alta afinidad y, entre otras acciones, activa la proteína fosfatasa calcineurina (2). La calcineurina desfosforila el factor transcripcional Crz1, lo que permite su entrada en el núcleo y su unión a secuencias específicas promoviendo la activación de diversos genes relevantes para la adaptación a pH alcalino (entre ellos, *ENA1*). Los datos de microarrays también mostraron que algunas vías de señalización de nutrientes, como las que responden a falta de fosfato o de cobre/hierro también son activadas por pH alcalino. De hecho, la disponibilidad de cobre y hierro resultó ser uno de los factores determinantes de la tolerancia a alto pH (3).

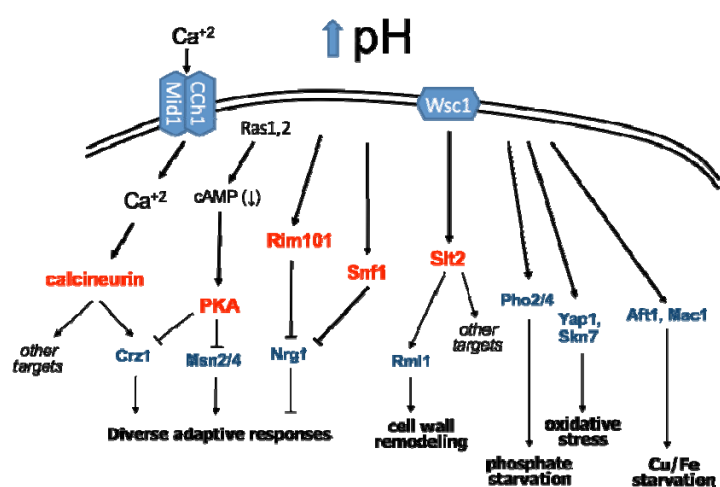


Figura- El complejo entramado de señales en la respuesta a estrés alcalino (modificado de la Ref. (8))

Otro mecanismo en la respuesta a estrés alcalino es la vía de Rim101. A diferencia de otras levaduras, en *S. cerevisiae* se trata de un efecto indirecto, ya que la activación de Rim101 conlleva la represión de la expresión de Nrg1, un represor transcripcional que actúa sobre diversos genes importantes a pH alcalino (4). La exposición a pH alcalino parece dañar de alguna manera la pared de la levadura. Ello conlleva la activación de la vía de la MAP quinasa Sit2, que coordina el mantenimiento de la integridad de la pared. En esta señalización juega un papel clave el sensor de membrana Wsc1. La activación de Sit2 justifica una parte de la respuesta transcripcional a estrés alcalino (5).

Un componente significativo de la respuesta transcripcional a pH alcalino lo constituyen genes que son regulados en respuesta a la disponibilidad de glucosa. Esta señal, extremadamente importante en levaduras, implica tanto la vía de la proteína quinasa dependiente de AMPc (PKA) como la de Snf1 (equivalente a la quinasa activable por AMP en animales). Recientemente hemos demostrado (6) que, en respuesta a pH alcalino, la vía de la PKA sufre una

inhibición, promovida por una caída transitoria de los niveles de AMPc, que tiene como consecuencia la rápida activación de los factores de transcripción Msn2/Msn4. Ello promueve una respuesta transcripcional potente y rápida que implica muchos de los genes de respuesta a glucosa. La activación de Snf1 es también relevante en la adaptación a un incremento de pH, como demuestran nuestros experimentos más recientes. La interconexión de las diferentes vías que se activan por pH alcalino es sorprendentemente compleja. Así, muchos de los genes relacionados con la respuesta a falta de glucosa que se inducen por pH alcalino, y que suelen estar bajo el control de Snf1, contienen también elementos de respuesta a calcineurina en sus promotores, de manera que reciben un doble "input" a consecuencia de la alcalinización del medio (7).

En resumen, la respuesta adaptativa a estrés por pH alcalino en levadura es extraordinariamente compleja, implicando diversas vías que entrecruzan sus señales potenciando así la robustez del sistema. Su pleno conocimiento nos llevará a poder diseñar cepas específicas o condiciones de cultivo que permitan un crecimiento vigoroso, con el consiguiente impacto en la producción, incluso en condiciones desfavorables.

Referencias

1. Serrano, R., Ruiz, A., Bernal, D., Chambers, J. R., and Arino, J. (2002) *Mol. Microbiol.* 46, 1319-1333
2. Viladevall, L., Serrano, R., Ruiz, A., Domenech, G., Giraldo, J., Barcelo, A., and Arino, J. (2004) *J. Biol. Chem.* 279, 43614-43624
3. Serrano, R., Bernal, D., Simon, E., and Arino, J. (2004) *J. Biol. Chem.* 279, 19698-19704
4. Lamb, T. M. and Mitchell, A. P. (2003) *Mol. Cell Biol.* 23, 677-686
5. Serrano, R., Martin, H., Casamayor, A., and Arino, J. (2006) *J. Biol. Chem.* 281, 39785-39795
6. Casado, C., Gonzalez, A., Platara, M., Ruiz, A., and Arino, J. (2011) *Biochem. J.* 438, 523-533
7. Ruiz, A., Serrano, R., and Arino, J. (2008) *J. Biol. Chem.* 283, 13923-13933
8. Arino, J. (2010) *OMICS.* 14, 517-523