

Resumen tesis doctoral:

**ESTUDIO DE LA ADAPTACIÓN METABÓLICA EN
RESPUESTA A ESTRÉS: REGULACIÓN DE LA
ACTIVIDAD PEROXISOMAL Y DEL METABOLISMO DE
ESFINGOLÍPIDOS**

Doctorado en Biotecnología

Sara Manzanares Estreder

En el presente trabajo se estudia la adaptación metabólica en respuesta a estrés en el modelo de levadura, y de forma más concreta se investiga la regulación de la actividad peroxisomal y el metabolismo de esfingolípidos.

Los peroxisomas son orgánulos dinámicos, encargados de forma específica de la β -oxidación de ácidos grasos en células de levadura. Aquí se muestra cómo la función peroxisomal es crucial para la adaptación al estrés salino, especialmente en condiciones de ayuno de glucosa. Se regula a múltiples niveles tanto la actividad peroxisomal como su número ante condiciones de estrés. La activación de la MAP quinasa Hog1 desencadena la inducción de genes que codifican enzimas para la activación, importación peroxisomal y β -oxidación de los ácidos grasos. Esta regulación génica ocurre a través del activador transcripcional Adr1, que se asocia transitoriamente con los genes que codifican enzimas metabólicas de ácidos grasos de una manera dependiente del estrés y de Hog1. Además, el estrés causado por Na^+ y Li^+ , provoca un aumento en el número de peroxisomas por célula de manera independiente de Hog1, que depende a su vez de la ruta retrógrada y de las dinaminas GTPasas Dnm1 y Vps1. La fuerte activación de la acil-CoA sintetasa Faa1, que se localiza específicamente en las partículas lipídicas y los peroxisomas, indica que la adaptación a estrés salino requiere una mayor movilización de ácidos grasos de los almacenes de lípidos internos. Estos resultados indican que la β -oxidación peroxisomal inducida por estrés desencadena un aumento de la respiración ante el choque salino.

Los esfingolípidos son reguladores de la muerte celular mediada por la mitocondria en eucariotas superiores. Sin embargo, se desconoce cómo, cambios en el metabolismo de los esfingolípidos y en intermediarios aguas abajo, afectan a las funciones mitocondriales. En este trabajo se describe cómo en la ruta de degradación de esfingolípidos de levadura, la producción de hexadecenal a través de Dpl1 y su degradación a través de Hfd1, es crítica para la función mitocondrial y la muerte celular. Intervenciones genéticas que favorecen la acumulación de hexadecenal, disminuyen el consumo de oxígeno de las células e incrementan la producción de ROS y la fragmentación mitocondrial, y a la inversa. La localización de Hfd1, que es la enzima que degrada el hexadecenal, es puntual en lugares cercanos a la red mitocondrial. Y esta localización depende de un complejo ERMES funcional, lo que indica que la modulación de los niveles de hexadecenal en lugares específicos de contacto entre el retículo endoplasmático y la mitocondria, podría ser un importante desencadenante de la muerte celular. Estos datos son apoyados por el hecho de que el hexadecenal añadido de forma externa o la ausencia de Hfd1, promueve la muerte celular inducida por la proteína Bax humana. Finalmente, la inducción de la ruta de degradación de esfingolípidos en condiciones de estrés, está controlada por la MAP quinasa Hog1. Por lo tanto, la modulación de la degradación de esfingolípidos regulada por estrés, podría ser una vía conservada para inducir la muerte celular en organismos eucariotas