

Anexo

Estudio y caracterización de la dinámica celular y morfogénesis de una estructura epitelial primitiva en *Dictyostelium discoideum*

Ana Belén Benítez Dos Santos.

Contenido:

- Tablas Anexas**
- Medios y soluciones**
- Referencias suplementarias**

Tabla anexa 1: Proteínas en *D. discoideum* relacionadas a la adhesión celular

<i>Dictybase</i> ID	Genes	Proteína	Tipo de adhesión	Aumento o Disminución	Estadios en donde se expresa	Tipo celular en donde se expresa	Observaciones
DDB_Go289073	csaA	gp80	Célula-Célula	Disminución	Agregación	Todas	Glucoproteína de membrana. Involucrada en interacciones Hemofílicas. Resistencia a EDTA.
DDB_Go279921	gp130	gp130	Célula-Célula	Aumento	Vegetativo	Todas	Glicoproteína de superficie. Sugiere que tiene un doble papel como receptor de fagocitosis y mediador de la cohesión célula-célula.
DDB_Go269248	cf45-1	CF45-1	Célula-Célula	Aumento	Vegetativo y estadios tempranos	Todas	Componente del complejo del factor de conteo (CF). Se secreta.
DDB_Go273175	cf50-1	CF50	Célula-Célula	Aumento	Vegetativo y estadios tempranos	Todas	Componente del complejo del factor de conteo (CF). Se secreta.
DDB_Go272538	RAM9	RAM9	Sustrato	Aumento	Vegetativo	Todas	Regulador de la Adhesión y Motilidad. Producción de actina-F no polarizada. Derivado de predicción de genes.
DDB_Go274679	RAM6	RAM6	Sustrato	Aumento	Vegetativo	Todas	Regulador de la Adhesión y Motilidad. Producción de actina-F no polarizada. Derivado de predicción de genes.
DDB_Go281485	RAM10	RAM10	Sustrato	Aumento	Vegetativo	Todas	Regulador de la Adhesión y Motilidad. Producción de actina-F no polarizada. Derivado de predicción de genes.
DDB_Go281497	RAM7	RAM7	Sustrato	Aumento	Vegetativo	Todas	Regulador de la Adhesión y Motilidad. Producción de actina-F no polarizada. Derivado de predicción de genes.
DDB_Go291241	gnt2	Gnt2	Célula-Célula	Disminución	Todos los estadios	Todas	Glicosiltransferasa Gnt2, actividad transferasa, componente integral de la membrana tipo 2 asociada con el aparato de Golgi.
DDB_Go272562	csbB	csbB	Célula-Célula	Disminución	Vegetativo y estadios tempranos (Principalmente)	Todas	Proteínas que forman el sitio de contacto B que funciona en la adhesión célula-célula durante el desarrollo temprano.
DDB_Go276103	enlA	fimB	Sustrato	Disminución	Todos los estadios	Todas	Proteína ENLAZINA. Unión a filamentos de actina, ubicado en la corteza celular.
DDB_Go283609	cbpG	CBP7	Sustrato	Disminución	Culminación	Pre-espora	Proteína de unión a calcio.
DDB_Go282851	cepL	CEP161	Sustrato	Aumento	Todos los estadios	Todas	Proteína Centrosomal.
DDB_Go286773	gflB	RasGEF	Sustrato	Aumento	Todos los estadios	Todas	Factor de intercambio de nucleótidos de guanina Rap. Localizada en la Corteza Celular.
DDB_Go291237	rapA	Rap 1	Sustrato	Aumento	Todos los estadios	Todas	Pequeña GTPasa perteneciente a la superfamilia Ras GTPasa. Se localiza en la membrana plasmática.

continúa en la siguiente página

Tabla anexa 1: Proteínas en *D. discoideum* relacionadas a la adhesión celular

<i>Dictybase</i>	Genes	Proteína	Tipo de adhesión	Aumento o Disminución	Estadios en donde se expresa	Tipo celular en donde se expresa	Observaciones
DDB_Go293434	rasG	Ras G	Célula-Célula	Aumento	Vegetativo y todos los estadios	Todas	Ras GTPasa. La sobre-expresión causa una disminución en la fosforilación de la molécula de adhesión DdCad-1 que aumenta su localización en la superficie celular.
DDB_Go282373	gbpD	RasGEF	Sustrato	Disminución	Vegetativo y todos los estadios	Todas	Factor de intercambio de nucleótidos para pequeñas proteínas G de la familia Ras. Activa a Rapi.
DDB_Go284469	gpaH	GpaH	Célula-Célula	Disminución	Principalmente en la agregación	Principalmente ALC	Subunidad Galfa8.
DDB_Go288511	sadA	SadA	Sustrato	Disminución	Vegetativo y en todos los estadios	Todas	Molécula de adhesión al sustrato. Proteína transmembrana. Regula la estabilidad y la expresión en la superficie de la proteína de adhesión SibA.
DDB_Go292268	rab2A	Rab GTPase 2A	Célula-Célula	Aumento	Vegetativo y en todos los estadios	Todas	Rab GTPasa 2A. Formación de grandes agregados.
DDB_Go282537	rabs	Rab GTPase	Célula-Célula	Disminución	Vegetativo y en todos los estadios	Todas	Rab GTPasa. No se completa el desarrollo.
DDB_Go280043	rab8A	Rab GTPase	Célula-Célula	Disminución	Vegetativo y todos los estadios, (Principalmente en el estadio slug)	Todas	Rab GTPasa.
DDB_Go272106	arpB	ARP2	Sustrato	Disminución	Agregación	Todas	Componente del complejo arp2/3 que contribuye a la actividad de DdPPK2 y además inician la polimerización de nuevas cadenas de F-actina
DDB_Go274109	paxB	Paxilin	Sustrato	Disminución	Vegetativo y todos los estadios	Todas	Proteína involucrada en la adhesión, culminación y clasificación celular.
DDB_Go281389	abcG6	RAM2	Sustrato	Aumento	Vegetativo	Todas	Regulador de la Adhesión y Motilidad. Producción de actina-F no polarizada. Derivado de predicción de genes.
DDB_Go269520	abnC	RAM1	Sustrato	Aumento	Vegetativo	Todas	Regulador de la Adhesión y Motilidad. Producción de actina-F no polarizada. Derivado de predicción de genes.
DDB_Go268632	abpA	α -actinin 1	Célula-Célula	Aumento	Vegetativo y todos los estadios	Todas	Proteína de Unión a la actina.
DDB_Go287291	abpD	α actinin 2	Célula-Célula	Disminución	Vegetativo y todos los estadios (principalmente en el estadio de montículo)	Principalmente en ALC	Proteína de Unión a la actina.
DDB_Go275695	ampA	AMPA	Célula-Célula	Aumento	Vegetativo y todos los estadios	Principalmente en ALC	Proteína anti-adhesión.

continúa en la siguiente página

Tabla anexa 1: Proteínas en *D. discoideum* relacionadas a la adhesión celular

<i>Dictybase</i>	Genes	Proteína	Tipo de adhesión	Aumento o Disminución	Estadios en donde se expresa	Tipo celular en donde se expresa	Observaciones
DDB_Go288769	cap	CAP	Célula-Célula	Disminución	Todos los estadios	Todas	Proteína asociada a ciclasa. Disminución de la transcripción de la proteínas de adhesión temprana.
DDB_Go291796	araA	RAM4	Sustrato	Aumento	Vegetativo	Todas	Regulador de la Adhesión y Motilidad. Producción de actina-F no polarizada. Derivado de predicción de genes.
DDB_Go269024	ate1	Transferasa	Sustrato	Disminución	Vegetativo y todos los estadios	Todas	Arginiltransferasa.
DDB_Go285793	cadA	DdCAD-1	Célula-Célula	Disminución	Estadios tempranos	Todas	Importante para el desarrollo temprano.
DDB_Go273397	carA-1	cAR1	Sustrato	Aumento	Todos los estadios	Todas	Receptor de AMPc.
DDB_Go269134	efaIAI	ABP50	Sustrato	Disminución	Vegetativo y todos	Todas	Proteína de unión a la actina.
DDB_Go289483	CtxA	Cortexilin I	Sustrato	Disminución	Vegetativo	Todas	Proteína de unión a la actina.
DDB_Go269388	corB	Coronin 7	Sustrato	Aumento	Vegetativo y todos los estadios	Todas	Unión directa a la F-actina
DDB_Go274597	ctnA	countin	Célula-Célula	Aumento	Vegetativo y estadios tempranos	Todas	Componente del complejo del factor de conteo (CF). Se secreta.
DDB_Go275741	dio3	thyroxine 5'-	Célula-Célula	Disminución	Vegetativo y estadios tempranos	Todas	Disminución de las moléculas de adhesión tempranas Cas A y CsbA.
DDB_Go269404	dspA	RAM13	Sustrato	Aumento	Vegetativo	Todas	Regulador de la Adhesión y Motilidad. Producción de actina-F no polarizada. Derivado de predicción de genes.
DDB_Go289389	dtfA	DTFA	Célula-Célula	Disminución	Agregación y culminación ocasionalmente	Todas	Proteína de superficie celular. Importante papel en la agregación y clasificación del tipo celular anterior. Aberrante morfología del cuerpo fructífero.
DDB_Go277851	dymB	dynamin B	Célula-Célula	Aumento	Vegetativo y en todos los estadios	Todas	GTPasa responsable de la endocitosis en las células eucariotas.
DDB_Go285589	forH	formin H	Sustrato	Disminución	Vegetativo	Todas	Proteínas de unión a actina que están involucradas en la inducción de la polimerización de los filamentos de actina.
DDB_Go291303	frmA	FrmA	Célula-Célula	Aumento	Culminación	Todas	Regulación de la rotación de los sitios de adhesión de paxilina / talina; afecta la formación de la punta durante el desarrollo.

continúa en la siguiente página

Tabla anexa 1: Proteínas en *D. discoideum* relacionadas a la adhesión celular

<i>Dictybase</i> ID	Genes	Proteína	Tipo de adhesión	Aumento o Disminución	Estadios en donde se expresa	Tipo celular en donde se expresa	Observaciones
DDB_Go269362	frmB	FrmB	Célula-Célula	Aumento	Culminación	Todas	Proteína que contiene el dominio FERM. Regulación de la rotación de los sitios de adhesión de paxilina / talina; afecta la formación de la punta durante el desarrollo.
DDB_Go274741	gnt 15	putative glycosyl-transferase	Célula-Célula	Aumento	Vegetativo y estadios tempranos	Todas	Glucosiltransferasa.
DDB_Go280473	hbx9	homeobox transcription factor Hbx9	Célula-Célula	Disminución	Todos los estadios	PrestalkA (pstA) pero no en PrestalkO (pstO)	Factor de transcripción. Controla la proporción de células pre-tallo
DDB_Go274341	htmA	RAM3	Sustrato	Aumento	Vegetativo	Todas	Regulador de la Adhesión y Motilidad. Producción de actina-F no polarizada. Derivado de predicción de genes.
DDB_Go272344	htt	huntingtin	Célula-Célula	Disminución	Vegetativo y en todos los estadios	Todas	Regula la fosforilación de miosina 2 a través de la fosfatasa pp2a.
DDB_Go274805	ibrA	IBARa	Sustrato	Disminución	Vegetativo y en todos los estadios	Todas	Se localiza conjuntamente con manchas de clatrina y parece estar involucrado en la endocitosis mediada por clatrina; se localiza en puntas de filopodia pero no participa en la formación de filopodio.
DDB_Go272837	ifkA	PEK family protein kinase	Célula-Célula	Aumento	Todos los estadios	Todas	IfkA e ifkB codifican homólogos de una quinasa que fosforila el factor de iniciación de la traducción eIF2alpha.
DDB_Go285505	ino1	MIPS	Sustrato	Disminución	Todos los estadios	Todas	Inositol-3-fosfato sintasa.
DDB_Go267978	krsB	Krs2	Sustrato	Aumento	Todos los estadios	Todas	Supuesta proteína serina / treonina quinasa; N-terminal similar a las quinasas STK3 y STK4 (MST) de mamíferos.
DDB_Go284863	limB	LIM-type zinc finger-containing protein B	Sustrato	Disminución	Agregación y Montículo	Todas	Se localiza en la membrana plasmática y puede regular la reorganización del citoesqueleto de actina. Arresto en la etapa de montículo
DDB_Go279081	abpB	ABP34	Célula-Célula	Disminución	Vegetativo y en	Todas	Proteína de Unión a la actina.
DDB_Go274455	myoI	myosinVII	Célula-Célula	Disminución	Vegetativo y en todos los estadios	Todas	Cadena pesada de miosina-I. M7.
DDB_Go274519	napA	Nap1	Célula-Célula	Disminución	Vegetativo	Todas	Componente del complejo regulador SCAR. Se localiza en el borde de la célula, en la punta de los filopodios y en las uniones célula-célula.

Tabla anexa 1: Proteínas en *D. discoideum* relacionadas a la adhesión celular

<i>Dictybase</i>	Genes	Proteína	Tipo de adhesión	Aumento o Disminución	Estadios en donde se expresa	Tipo celular en donde se expresa	Observaciones
DDB_Go286385	padA	nmrA-like family protein PadA	Célula-Célula	Disminución	Todos los estadios (Preferentemente en la agregación)	Todas	Involucrado en el desarrollo y la diferenciación celular; modula la expresión de genes de transmisión de cAMP extracelular durante la agregación. Arresto del desarrollo en la etapa de babosa.
DDB_Go267444	phg1A	TM9 protein A	Sustrato	Disminución	Vegetativo y en todos los estadios	Todas	Involucrado en la fagocitosis; controla los niveles de moléculas de adhesión de SibA en la superficie celular, así como el transporte intracelular y la estabilidad de la proteína SibA
DDB_Go283699	phg2	tyrosine kinase-like protein (Phg2)	Sustrato	Disminución	Vegetativo	Todas	Serina / treonina quinasa. Se localiza en la membrana plasmática en mayor medida.
DDB_Go288147	pkcA	protein kinase PkcA	Célula-Célula	Disminución	Vegetativo y en todos los estadios	Prestalk en el montículo a Prespora en slug	Pertenece a la superfamilia de la proteína quinasa; miembro del grupo similar a la tirosina quinasa (TKL).
DDB_Go290157	pkgB	PKBR-1	Sustrato	Disminución	Vegetativo y en todos los estadios	Todas	Proteína quinasa activada por AMPc implicada en la morfogénesis durante el desarrollo multicelular.
DDB_Go276967	racF2	Rho GTPase RacF2	Sustrato	Disminución	Vegetativo y en todos los estadios	Todas	RhoGTPasa
DDB_Go285817	cad3	cell adhesion molecule-3	Célula-Célula	Disminución	Vegetativo y en todos los estadios	Todas	Similar a Cad1. Posible molécula de adhesión celular dependiente de calcio.
DDB_Go293520	exoc3	exocyst complex subunit 3	Sustrato	Disminución	Vegetativo y en todos los estadios	Todas	Subunidad del complejo de exocitosis, que dirige las vesículas secretoras a sitios activos de exocitosis.
DDB_Go276465	sepA	RAM5	Sustrato	Aumento	Vegetativo	Todas	Regulador de la Adhesión y Motilidad. Producción de actina-F no polarizada. Derivado de predicción de genes.
DDB_Go287363	sibA	integrin beta-like protein A	Sustrato	Disminución	Vegetativo	Todas	Similar a la b-integrina. El dominio citosólico se une a la talina y regula la adhesión al sustrato y la fagocitosis.
DDB_Go281803	sma	SAP domain-containing protein (Sma)	Célula-Célula	Aumento	Vegetativo y en todos los estadios	Todas	Proteína que tiene un dominio de Unión al adn (SAP). Regula la adhesión célula-Célula y la migración celular. Se localiza en la membrana plasmática.

continúa en la siguiente página

Tabla anexa 1: Proteínas en *D. discoideum* relacionadas a la adhesión celular

<i>Dictybase</i> ID	Genes	Proteína	Tipo de adhesión	Aumento o Disminución	Estadios en donde se expresa	Tipo celular en donde se expresa	Observaciones
DDB_Go287587	smla	small aggregate formation protein (Smla)	Célula-Célula	Disminución	Vegetativo y en estadios tempranos	Todas	Se localiza en el citosol y en la región extracelular.
DDB_Go287845	spdA	spreading and phagocytosis regulator	Sustrato	Disminución	Vegetativo	Todas	Regula la propagación celular y la fagocitosis
DDB_Go273445	spkA-1	ARK family protein kinase	Sustrato	Disminución	Vegetativo y en estadios tempranos	Todas	Actividad quinasa estimulada por hiperosmolaridad y choque térmico.
DDB_Go290481	talA	talin A	Célula-Célula	Disminución	Vegetativo y todos los estadios	Todas	Se localiza en citoesqueleto, borde de la célula y en membrana.
DDB_Go289541	vasp	VASP	Sustrato	Disminución	Vegetativo	Todas	Miembro de la familia VASP involucrado en la formación de filopodio y en el control del citoesqueleto de actina durante la quimiotaxis.
DDB_Go280531	tgrC1	Tiger protein C1 (TgrC1)	Célula-Célula	Disminución	Agregación y culminación	Todas	Receptores de la superficie celular y un dominio transmembrana C-terminal; juega un papel en la agregación durante el desarrollo.
DDB_Go288877	aarA	Aardvark	Célula-Célula	Disminución	Todos los estadios	Todas	Homologo de b-catenina de metazoos, se localiza en las uniones adherentes.
DDB_Go285939	ctnnA	α -Catenin	Célula-Célula	Disminución	Todos los estadios	Todas	Proteína de la familia catenina / vinculina; se une Aar; requerido para la formación de un epitelio polarizado en la punta de los culminantes.
DDB_Go286355	mhcA	MHC/Ddmy II	Célula-Célula	Disminución	Todos los estadios	Todas	Cadena pesada de miosina II, componente del motor molecular basado en actina (miosina convencional); tiene actividad ATPasa activada por actina.
DDB_Go269100	abpC	ABP120	Célula-Célula	Disminución	Todos los estadios	Pre-tallo	La proteína de unión a actina F de 120 kDa o factor de gelificación o filamina; involucrado en la organización, motilidad y desarrollo del citoesqueleto de actina; enriquecido en células prestalk.

Tabla anexa 2: Proteínas en *D. discoideum* relacionadas a la adhesión celular

<i>Dictybas</i> eID	Genes	Proteína	Tipo de adhesión	Aumento o Disminu- ción	Estadios en donde se expresa	Tipo celular en donde se expresa	Herramientas disponibles	Observaciones
DDB_Go289073	csaA	gp80	Célula- Célula	Disminución	Agregación	Todas	Anticuerpo- KO-OE	Proteína de sitio de contacto A (gp80). Una proteína de adhesión célula-célula estable con EDTA. Se localiza en la membrana plasmática y colocaliza con zonas de contacto célula-célula. (1) (2) Las células nulas csA en condiciones de laboratorio habituales se agregan normalmente y completan el desarrollo (3). Se expresa después de 6 horas de desarrollo cuando las células comienzan a agregarse (entre las 10 y 12 horas mayor expresión, decrece a partir de las 18 horas) (4) (5).
DDB_Go276103	enlA	fimB	Célula- Célula	Disminución	Vegetativo y estadios tempranos (Principal- mente)	Todas	Anticuerpo- RNAi	Proteína de unión a filamentos de actina (6). Mutante nulo no viable. Disminución de la adhesión al sustrato mediante RNAi (7) <i>D. discoideum</i> presenta dos proteínas con actividad de agrupamiento regulada por calcio: FimB y abp34 (6). Las mutantes dobles de fimB-/abp34- se caracterizaron por cuerpos fructíferos pequeños ybajo rendimiento de esporas (6).
DDB_Go288511	sadA	SadA	Sustrato	Disminución	Todos los estadios	Todas	KO-OE	Es una molécula transmembrana. La cola citoplasmática de la proteína Sad A tiene una función importante en la adhesión al sustrato celular (8). También Sad A interacciona con la proteína de agrupamiento de actina Cortexillina 1, esto podrá sugerir que la fosforilación y desfosforilación de la cola de Sad A regula la adhesión mediante la unión de Sad A la Cortexilina 1 (9). Además,Sad A juega un papel en la adhesión celular al controlar los niveles de moléculas de adhesión SibA en la superficie al estabilizar la proteína (10).
DDB_Go274109	paxB	Paxilina	Sustrato	Disminución	Vegetativo y todos los estadios	Todas	KO-OE	La Paxilina se localiza en las adherencias focales en la interfaz célula-sustrato. Mutantes nulos de PaxB- disminuyen su adhesión al sustrato, su expresión génica y la clasificación de la región pre-tallo. Además de tener un arresto en la etapa de montículo. Al igual que en mamíferos PaxB y vinculina forman complejos similares ala adhesión focal. PaxB se encuentra en los sitios de contacto célula-Célula, entre las células que rodean el tubo del tallo (11). PaxB y vinculina se expresan en todas las etapas en el silvestre, aumentan en el desarrollo y alcanzan un máximo a las 12-18 ha después de la inanición (11). Con densidades altas, los mutantes PaxB- pueden formar algunos cuerpos Fructíferos. La Paxilina se expresa en todos los tipos celulares pero tiene un pico de expresión, en la etapa de babosa, en las células pre-tallo. Durante la culminación, la expresión fue particularmente fuerte en las regionesde copa superior e inferior del cuerpo fructífero (13).

continúa en la siguiente página

Tabla anexa 2: Proteínas en *D. discoideum* relacionadas a la adhesión celular

<i>Dictybase</i> ID	Genes	Proteína	Tipo de adhesión	Aumento o Disminu- ción	Estadios en donde se expresa	Tipo celular en donde se expresa	Herramientas disponibles	Observaciones
DDB_Go268632	abpA	α - actinina 1	Célula- Célula	Aumento	Vegetativo y todos los estadios	Todas	Anticuerpo-	Proteína de unión a la actina A o α -actinina 1. Se localiza en KO vacuolas/vesículas fagocíticas; citoplasma, corteza celular y borde celular (14). Se demuestra que la falta de α -actinina afecta solo ligeramente la adhesión del sustrato celular (15). AbpB-/abpA- presenta una mayor adhesión célula-célula y expresión génica precoz Los mutantes nulos y dobles nulos pudieron llegar a la fase de cuerpo fructífero (15).
DDB_Go287291	abpD	α - actinina 2	Célula- Célula	Disminución	Vegetativo y todos los estadios (prin- cipalmente en la etapa de montículo)	En particular en ALC	Anticuerpo- KO-OE	Interaptina es una proteína de unión a actina o α -actinina 2. Proteína de Unión a actina que está regulada en el desarrollo. Seasocia con membranas intracelulares (16). Abpd- dan lugar a cuerpos Fructíferos con tallo alargado y Soros pequeños o de tamaños heterogéneos (16). AbpD se expresa principalmente en la punta y en las células similares a las anteriores ALC de la babosa. Es posible que la interaptina, al regular el tráfico de membrana y la secreción en la punta pueda estar involucrada en la diferenciación y clasificación celular adecuada. AbpD se expresa a niveles muy bajos durante la fase de crecimiento y el periodo de agregación temprana. Los niveles de transcripción alcanzaron un máximo a las 12-16 horas, una etapa en la que tiene lugar la diferenciación y la clasificación en células pre-tallo y pre-espora. La expresión disminuye durante la maduración del cuerpo fructífero (16) (17).
DDB_Go275695	ampA	AMPA	Célula- Célula	Aumento	Vegetativo y todos los estadios	En particular en ALC	KO-pAmpA / lacZ	Es una molécula anti adhesión que limita la adhesión célula-Célula y célula-sustrato durante el desarrollo (18). Se localiza en el aparato de Golgi, vesícula y Periferia celular de la región extracelular. Presenta un nivel máximo de expresión en la etapa de <i>finger</i> y se encuentra extracelular durante el desarrollo y en los culminantes. Los mutantes nulos presentan mayor adhesión célula-célula (18). En el culminante AmpA se expresa solo en la copa superior, la copa inferior y el disco basal (19). En AmpA- las células se especifican prematuramente como células pre esporas y se retrasa la diferenciación y migración de células pre-tallo (18) (20) (21).
DDB_Go285793	cadA	CAD-1	Célula- Célula	Disminución	Estadios tempranos	Todas en particular células pre-tallo	KO-OE	También denominada gp24. Es una proteína de adhesión celular dependiente de calcio, se transporta a través de vacuolas a la membrana plasmática. Localización celular: unión celular, membrana plasmática, citoplasma, lado externo de la membrana plasmática (22) (24). Las cepas mutantes en las que se interrumpe el gen de Cad-1 pueden completar el desarrollo y formar cuerpos fructíferos. Sin embargo, mostraron una morfología anormal en el slug y la culminación se retrasa aproximadamente 6 horas. La proporción de células prestalk en los slug de cadA (-) mostró un aumento de 2.5 veces sobre la cepa parental (23). DdCad-1 comparte homología limitada con el dominio extracelular de la e-cadherina, así como similitud en su sitio de unión a calcio (22).

Tabla anexa 2: Proteínas en *D. discoideum* relacionadas a la adhesión celular

<i>Dictybase</i> ID	Genes	Proteína	Tipo de adhesión	Aumento o Disminu- ción	Estadios en donde se expresa	Tipo celular en donde se expresa	Herramientas disponibles	Observaciones
DDB_Go289483	CtxA	Cortexilina I	Sustrato	Disminución	Vegetativo y todos los estadios	Todas	Anticuerpo- KO	Proteína de agrupamiento de actina. Miembro de la superfamilia α-actinina / espectrina, dimeriza con cortexilina II; participa en la citocinesis y el desarrollo y se asocia con el citoesqueleto de actina. Se localiza en membrana plasmática y colocaliza con citoesqueleto de actina (25). Filamina y Cortexillina son proteínas de reticulación deF-actina en <i>D. discoideum</i> (26). En las células de la etapa de agregación, las cortexilinas se enriquecieron en la región anterior y,en menor medida, en su extremo posterior (25) (27).
DDB_Go269388	corB	Coronina 7	Sustrato	Aumento	Vegetativo y todos los estadios	Todas	Anticuerpo- KO	Ortólogo de coronina-7 humana (CORO 7). Regula la despolimerización de la actina F y, por lo tanto, participa en la adhesión del sustrato, la fagocitosis y la motilidad celular. Localización: citoesqueleto, citosol y citoesqueleto de actina cortical. Los mutantes nulos presentan un aumento de la adhesión al sustrato. CRN7 se une directamente a la F-actina y protege los filamentos de actina de la despolimerización (28).
DDB_Go291303	frmA	FrmA	Célula- Célula	Aumento	Culminantes	Todas	KO	Proteína que contiene el dominio FERM, involucrado en la adhesión del sustrato mediante la regulación de la rotación de los sitios de adhesión de paxilina / talina; También participa en la adhesión célula-célula y afecta la formación de la punta durante el desarrollo. Se localiza en el citoesqueleto de actina (29). Los mutantesNulos presentan una disminución en la adhesión al sustrato (30). La pérdida de FrmA conduce a una mayor adhesión entre células y da como resultado un desarrollo multicelular deteriorado, migración de slug y cuerpos fructíferos. Además, los experimentos de quimerasmuestran que las células nulas FrmA están excluidas del vértice de los montículos de tipo salvaje, a las cuales las células que normalmente forman el centro organizador. Estos datos sugieren un papel crítico para FrmA en la regulación de la adhesión célula-célula, el desarrollo multicelular y, en particular, la formación del centro organizador (30).
DDB_Go279081	abpB	ABP34	Célula- Célula	Disminución	Vegetativo y en todos los estadios	Todas	Anticuerpo- KO-OE	Proteína de unión a actina B. o también denominada ABP34, p34,p30. Proteína de agrupamiento de actina de 34 kDa regulada por Ca2+ Se localiza en la corteza cortical (31). Aumento de la adhesión célula-célula en mutantes dobles junto a abpA. Los mutantes nulos pueden presentar un desarrollo normal (32) (15).
DDB_Go274455	myol	miosina 7	Célula- Célula	Disminución	Vegetativo y en todos los estadios	Todas	KO-OE	Cadena pesada de miosina-I. Se localiza en el citoesqueleto, citoplasma, filopodio, membrana, borde de la célula y complejo de miosina. Los mutantes nulos presentan una disminución de la adhesión célula-célula y al sustrato (33). Monómeros Interacciona con talA. La miosina VII (M7) y la talina son proteínas de unión a la actina antiguas y ubicuas con papeles conservados en la adhesión (34) (35).

Tabla anexa 2: Proteínas en *D. discoideum* relacionadas a la adhesión celular

<i>Dictybase</i> ID	Genes	Proteína	Tipo de adhesión	Aumento o Disminu- ción	Estadios en donde se expresa	Tipo celular en donde se expresa	Herramientas disponibles	Observaciones
DDB_Go274519	napA	Nap1	Célula- Célula	Disminución	Vegetativo	Todas	KO	Componente del complejo regulador SCAR, Parte de un complejo Scar / WAVE que contiene brk1, scrA, abiA, pirA y napA. Se localiza en la unión célula-célula, borde de la célula, punta de filopodio y complejo SCAR. Los mutantes nulos presentan una disminución de la adhesión célula-célula y al sustrato (36).
DDB_Go267444	phg1A	TM9 Proteína A	Sustrato	Disminución	Vegetativo y en todos los estadios	Todas	KO	Involucrado en la fagocitosis y la adhesión del sustrato; se localiza en membrana plasmática (integrada). Los mutantes nulos presentan una disminución de la adhesión al sustrato (37). Controla los niveles de moléculas de adhesión de SibA en la superficie celular, así como el transporte intracelular y la estabilidad de la proteína SibA. TM9 disminuye drásticamente los niveles de superficie de la molécula de adhesión SibA en <i>D. discoideum</i> (38).
DDB_Go283699	phg2	Phg2	Sustrato	Disminución	Vegetativo	Todas	KO	Proteína serina / treonina quinasa Phg2. serina / treonina quinasa que regula la adhesión al sustrato celular, la fagocitosis, la motilidad y la organización de la actina. Se localiza en la membrana plasmática. Phg2- disminuye la adhesión al sustrato. Phg2 controla la polimerización y despolimerización de actina local (39).
DDB_Go287363	sibA	integrina	Sustrato	Disminución	Vegetativo	Todas	KO	Proteína similar a la integrina beta; el dominio citosólico se une a la talina; involucrado en la adhesión del sustrato y la fagocitosis. Se localiza en la membrana plasmática, espacio extracelular. Los mutantes nulos presentan una disminución en la adhesión al sustrato. SibA y SibC se expresan en células vegetativas, pero la expresión de sibC se reprime fuertemente en condiciones donde disminuye la adhesión celular. La proteína SibA (Similar a Integrin Beta) es una proteína transmembrana de tipo I, y sus dominios citosólicos, transmembrana y extracelular contienen características que también se encuentran en las cadenas de integrina beta. Además, el dominio citosólico conservado de SibA interactúa con la talina (40). Los niveles de ARNm sibA y sibC disminuyeron en las células en desarrollo, mientras que la expresión de sibB y sibE aumenta. SibB, SibC y SibE pueden compensar la falta de SibA. Parece que la fuerza de la adhesión al sustrato en las células desarrolladas de 5 a 6 horas no depende de SibA o SadA (41).

continúa en la siguiente página

Tabla anexa 2: Proteínas en *D. discoideum* relacionadas a la adhesión celular

<i>Dictybase</i> ID	Genes	Proteína	Tipo de adhesión	Aumento o Disminución	Estadios en donde se expresa	Tipo celular en donde se expresa	Herramientas disponibles	Observaciones
DDB_Go281803	sma	Sma	Célula-Célula	Aumento	Vegetativo y en todos los estadios	Todas	KO	<p>Proteína que contiene el dominio de unión al ADN de SAP. Juega un papel en la migración celular y la adhesión célula-célula. Se localiza en el núcleo y membrana plasmática. Los mutantes nulos presentan un aumento de la adhesión célula-célula y al sustrato. La proteína parece estar involucrada en las vías AmpA (influencia en los niveles de mRNA de AmpA). Los resultados sugieren una interacción compleja entre Sma y AmpA. Sma se localiza en parte en el núcleo pero a altas densidades celulares se encuentra una cantidad creciente en la fracción de membrana. En Sma- disminuye el mensajero de AmpA por ende en este mutante nulo hay una mayor adhesión al sustrato y célula-célula. La expresión de Sma aumento durante el desarrollo, con un nivel máximo a las 12 horas. La interrupción de Sma resulta en la incapacidad para producir cuerpos Fructíferos (solo ocasionales) (42).</p>
DDB_Go287587	smla	Smla	Célula-Célula	Disminución	Vegetativo y en todos los estadios	Todas	KO	<p>Proteína citosólica presente en células vegetativas y en desarrollo. Se localiza en el espacio extracelular, citosol y vesícula fagocítica. Los mutantes nulos presentan una disminución de la adhesión célula-célula. Las células en las que se interrumpe el gen smla forman pequeños agregados. El ARNm smla se expresa en células vegetativas y de desarrollo temprano, y disminuye aproximadamente a las 10 horas de desarrollo (43). La ausencia de Smla no afecta la tasa de crecimiento, el ciclo celular, la diferenciación o la velocidad de desarrollo de las células. Smla parece regular la secreción o el procesamiento de factores de conteo (CF) (44).</p>
DDB_Go290481	talA	Talina A	Célula-Célula	Disminución	Vegetativo y en todos los estadios	Todas	Anticuerpo-KO	<p>Es el homólogo de la talina de mamíferos, involucrado en la adhesión del sustrato celular y la citocinesis. En las células de mamífero la talina es crucial para la adhesión. Los mutantes nulos presentan una disminución de la adhesión al sustrato y célula-célula. Talina A se localiza en la parte posterior de células migratorias polarizadas y colocaliza con la miosina 2. La integrina β2, pero no la vinculina, es esencial para el ensamblaje de la talina en las adherencias focales. La cohesión sensible al EDTA de las células no desarrolladas depende de la talina. Los "contactos de tipo B" sensibles a EDTA y también los contactos de célula- sustrato representan tipos de adhesión celular dependientes de talina (45). <i>D. discoideum</i> tiene dos homólogos de talina, talA y talB. TalA - células muestran adherencia reducida a los sustratos y ligeramente deteriorada citocinesis que conduce a una alta proporción de células multinucleadas en la etapa vegetativa, mientras que el desarrollo es normal. En contraste, TalB - células se caracterizan por la motilidad reducida en la etapa de desarrollo, y son detenidos en la etapa de montículo. La sobreexpresión de TalA o TalB compensa la pérdida de la otra talina, respectivamente. El análisis de TalA- TalB-, las células también revelaron que se requería talina para la formación de sitios de adhesión ricos en paxilina (46).</p>

Tabla anexa 2: Proteínas en *D. discoideum* relacionadas a la adhesión celular

<i>Dictybase</i> ID	Genes	Proteína	Tipo de adhesión	Aumento o Disminu- ción	Estadios en donde se expresa	Tipo celular en donde se expresa	Herramientas disponibles	Observaciones
DDB_Go280531	tgrC1	TgrC1	Célula- Célula	Disminución	Agregación y culminación	Todas	KO-OE	Contiene un péptido señal predicho, un dominio IPT / TIG que se encuentra en los receptores de la superficie celular y un dominio transmembrana C-terminal. Se localiza en la unión celular, membrana plasmática y complejo proteico implicado en la adhesión célula-célula. Los mutantes nulos presentan un arresto en la etapade montículo (47). TgrC1 glucoproteína de superficie responsable de la adhesión tardía de células resistentes a EDTA (48). TgrC1 media la adhesión de célula a célula por interacción heterofilia con la proteína relacionada TgrB1 (tgrB1) (49).
DDB_Go288877	aarA	Aardvark	Célula- Célula	Disminución	Todos los estadios	Todas	KO	Proteína relacionada con beta-catenina. Componente de las uniones intercelulares asociadas a actina e implicado en la adhesión célula-célula, transducción de señales y formación de tallosdurante el desarrollo. Se localiza en la unión célula-célula, citoplasma, unión adherente. Los mutantes nulos presentan establecimiento o mantenimiento aberrante de la polaridad celular. Formación del tallo aberrante. Se descubrió que aarA era un componente de las uniones adherentes asociadas a la actina que mantiene las células juntas alrededor de la parte superior del tubo del tallo. Los mutantes que carecen de AarA forman cuerpos fructíferos débiles que colapsan fácilmente (50) (51). Se demostró que el aarA une a la alfa-catenina (ctnnA). Además, ambas cateninas son esenciales para la localización de miosina apical(mhcA) durante la morfogénesis del tubo epitelial mediante la regulación de la distribución de cortexilina (ctxA) (52).
DDB_Go285939	ctnnA	α - catenina	Célula- Célula	Disminución	Todos los estadios	Todas	KO-OE- RNAi	Proteína de la familia catenina / vinculina; se une a aarA, la proteína relacionada con la beta-catenina requerido para la formación de un epitelio polarizado en el Tip y, por lo tanto, para la formación de tallos durante la culminación. Se localiza en las uniones célula-célula y en la corteza celular. Los mutantes nulos tienen un fenotipo salvaje, pero si silenciamos la expresión mediante RNAi la culminación se vuelve aberrante (50) (52). Se encontró quese colocaliza con paxB en complejos similares a la adhesión focal (53).
DDB_Go286355	mchA	miosina 2	Célula- Célula	Disminución	Todos los estadios	Todas	Anticuerpo- KO	Cadena pesada de miosina II); tiene actividad ATPasa activada por actina; La miosina II consta de dos cadenas pesadas y una esencial (mlcE) y una cadena ligera reguladora (mlcR), respectivamente. Se localiza en la corteza celular. En general, se acepta que el movimiento celular requiere la producción de fuerzas contráctiles dependientes de miosina II en la parte posterior de la célula para inducir la retracción. Esto se ve respaldado por el hallazgo de que la miosina II está localizada en la parte posterior de las células en movimiento (54).

Tabla anexa 2: Proteínas en *D. discoideum* relacionadas a la adhesión celular

Dictybase ID	Genes	Proteína	Tipo de adhesión	Aumento o Disminución	Estadios en donde se expresa	Tipo celular en donde se expresa	Herramientas disponibles	Observaciones
DDB_Go269100	abpC	ABP120	Célula-Célula	Disminución	Todos los estadios	Pre-tallo	KO-OE	Proteína de unión a actina C. Denomina a menudo factor de gelificación o filamina; involucrado en la organización, motilidad y desarrollo del citoesqueleto de actina; enriquecido en células prestalk.Se localiza en la membrana plasmática, citoplasma y borde celular (55).

UniProt ID	Gen	Proteína	Rol dentro del mecanismo
Q8TEW0	PARD3	Partitioning defective 3 homolog	Proteína adaptadora involucrada en la división celular asimétrica y los procesos de polarización celular. Parece jugar un papel central en la formación de uniones epiteliales estrechas. Dirige la fosfatasa PTEN a las uniones celulares (1). El complejo PARD6-PARD3 une las pequeñas GTPasas Rho unidas a GTP con la proteína quinasa C atípicas (2).
Q9NPB6	PARD6A	Partitioning defective 6 homolog alpha	Proteína adaptadora involucrada en la división celular asimétrica y los procesos de polarización celular. Probablemente involucrado en la formación de uniones epiteliales estrechas. La asociación con PARD3 puede evitar la interacción de PARD3 con F11R / JAM1, evitando así el ensamblaje de uniones estrechas. El complejo PARD6-PARD3 une las pequeñas GTPasas Rho unidas a GTP con proteínas quinasa C atípicas (3).
P60953	Cdc42	Cell division control protein 42 homolog	GTPasa pequeña asociada a la membrana plasmática que alterna entre un estado unido a GTP activo y un estado unido a GDP inactivo. En estado activo se une a una variedad de proteínas efectoras para regular las respuestas celulares. Participa en procesos de polarización de células epiteliales y regula la migración celular (4) (5).
P41743	α PKC (PRKCI)	Protein kinase C iota type	La proteína serina / treonina quinasa que desempeña un papel protector contra los estímulos apoptóticos, la supervivencia celular, la diferenciación y la polaridad. Funciones en la organización del dominio apical en células epiteliales mediante fosforilación de EZR. Este paso es crucial para la activación y distribución normal de EZR en las primeras etapas de la diferenciación en células epiteliales intestinales (6). Forma un complejo de proteínas con LLGL1 y PARD6B independientemente de PARD3 para regular la polaridad de las células epiteliales (7) (8) (9).
P82279	CRB1	Protein crumbs homolog 1	Desempeña un papel en la morfogénesis de fotorreceptores en la retina. Puede mantener la polarización y adhesión celular (10).
Q8N3R9	MPP5 (PALS1)	MAGUK p55 subfamily member 5	Desempeña un papel en la biogénesis de uniones estrechas y en el establecimiento de la polaridad celular en las células epiteliales (11) (12). También participa en la biogénesis de las uniones adherentes (13). Se requiere para la localización de EZR en la membrana apical de las células epiteliales y puede desempeñar un papel en la remodelación dinámica del citoesqueleto apical.
Q8NI35	PATJ	InaD-like protein	Proteína de andamiaje que puede llevar diferentes proteínas a posiciones adyacentes en la membrana celular (15) . Puede regular la selección de proteínas, la polaridad celular y la integridad de las uniones celulares (14)
Q14160	SCRIB	Protein scribble homolog	Proteína involucrada en diferentes aspectos de la diferenciación de células polarizadas, que regulan la morfogénesis epitelial y neuronal y la polarización de células T (16) (17) (19) También puede funcionar en la migración y adhesión celular y, por lo tanto, regular la invasión celular a través de la señalización MAPK. Funciona como un activador de la actividad de Rac GTPasa (18).
Q7KZI7	MARK2	Serine/threonine-protein kinase MARK2	Serina / treonina-proteína quinasa. Participa en la determinación de la polaridad celular y la regulación de la dinámica de los microtúbulos. Fosforila DCX, MAP2, MAP4 y la proteína asociada a microtúbulos MAPT / TAU, lo que provoca el desprendimiento de los microtúbulos y su desmontaje (19) (20).
Q12959	DLG1	Disks large homolog 1	Proteína de andamiaje multidominio esencial requerida para el desarrollo normal. Recluta canales, receptores y moléculas de señalización para dominios discretos de la membrana plasmática en células polarizadas. Puede desempeñar un papel en el ensamblaje de las uniones adherentes, la transducción de señales y la proliferación celular (21) (22) (23).

Uniprot ID	Gen	Proteína	Rol dentro del mecanismo
Q15334	LLGL1	Lethal(2) giant larvae protein homolog 1	La proteína del citoesqueleto cortical se encuentra en un complejo involucrado en el mantenimiento de la polaridad celular y la integridad epitelial. La expresión aumenta la adhesión celular y disminuye la migración celular. (24) (25)
Q13153	PAK-1	Serine/threonine-protein kinase PAK 1	La proteína quinasa implicada en las vías de señalización intracelular aguas abajo de las integrinas y las quinasas de tipo receptor que desempeña un papel importante en la dinámica del citoesqueleto, en la adhesión celular, la migración, la proliferación, la apoptosis, la mitosis y en los procesos de transporte mediados por vesículas (28) (32). Activado por interacción con CDC42 y RAC1. Funciona como efector de GTPasa que une las GTPasas CDC42 y RAC1 relacionadas con Rho a la ruta de la quinasa MAP JNK (28) (29). Fosforila y activa MAP2K1, y por lo tanto media la activación de MAP quinasas aguas abajo. Participa en la reorganización del citoesqueleto de actina, las fibras de actina y los complejos de adhesión focal (27) (30) (31).
P63104	14-3-2003	14-3-3 protein zeta/delta	Proteína de anclaje implicada en la regulación de un amplio espectro de vías de señalización tanto generales como especializadas. Se une a un gran número de parejas, generalmente mediante el reconocimiento de un motivo de fosfoserina o fosfotreonina (26).

Tabla anexa 4: Blastp recíprocos de proteínas relacionadas a la polaridad celular

ID (<i>DictyBase</i>)	Proteína en <i>D.discoideum</i>	ID (<i>UniProt</i>)	Proteína en <i>H.</i> <i>sapiens</i>	Query core	E-Value
DDB_G0277869	Rac1A	P63000	RAC1	95%	2,00 e-117
DDB_G0279605	RacB	P63000	RAC1	100%	2,00 e-102
DDB_G0269138	14-3-3	P62258	14-3-3 epsilon	96%	4,00 e-139
DDB_G0267450	PakC	Q13153	PAK1	100%	0
DDB_G0276459	PakB	Q13153	PAK1	33%	1,00 e-94
DDB_G0292304	MARK-A	P27448	MARK3	33%	3,00 e-102
DDB_G0268620	PkbA	Q56A86	AKT3	93%	4,00 e-120
DDB_G0290157	PKBR-1	O00141	SGK1	68%	1,00 e-112
DDB_G0295485	EGF-like domain-containing protein	Q75N90	FBN3	59%	3,00 e-141
DDB_G0279001	guanylate kinase	Q16774	GUK1	89%	1,00 e-58
DDB_G0294094	leucine-rich repeat-containing protein (LRR)/IrrA	Q14160	SCRIB	90%	6,00 e-40

Medios y soluciones

SM liquido

- 10 g de glucosa
- 10 g de proteosa peptona
- 1 g de extracto de levadura
- 1 g de $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (o 0,5 g de MgSO_4)
- 1,9 g de KH_2PO_4
- 0,6 g de K_2HPO_4

Llevar a un volumen de 1 litro con agua destilada

Ajustar el pH a 6,0 - 6,4 con KOH

Autoclavar

Almacenar a 4 ° C

Placas de SM-Agar

Agregar 20 g de bacto agar a 1 litro de SM liquido

Ajustar el pH a 6,0 - 6,4 con KOH

Autoclavar

Verter (para placas de Petri de 100 mm) 20 ml por placa

Secar las placas y almacenar a 4 ° C

HL5

- 5 g de proteosa peptona
- 5 g de peptona de tiotona E
- 5 g de extracto de levadura
- 0,35 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$
- 0,35 g de KH_2PO_4
- 0,05 g de sulfato de dihidroestreptomicina

Llevar a un volumen de 1 litro con agua destilada

Ajustar el pH con HCl a pH 6,4 - 6,7

Autoclavar

Almacenar a 4 ° C

HL5 Completo

Agregar 100 ml de glucosa a 1 litro de HL5 esterilizado

Agregar ampicilina y estreptomicina, 100 µl/ml respectivamente

Almacenar a 4°C

Buffer KK2 10X

- 22 g KH_2PO_4 (monobásico)
- 7,0 g de K_2HPO_4 (dibásico)

Autoclavar

Usar a una concentración 1x (diluir 1:10 con agua destilada).

Placas de Buffer KK2-Agar

A 1 litro de Buffer KK2 1x, agregar 15 g de agar
Verter 20 ml por placa de 100 mm.

LB liquido

- 1 g de lactosa
- 1 g de peptona bacto
- 15 g de agar

Autoclavar

Almacenar a 4°C

Placas de LB-Agar

A 1 litro de LB líquido, agregar 15 g de agar

Autoclavar

Verter 20 ml por placa de 100 mm.

Secar las placas y almacenar a 4°C

Dicty Freezing

1 litro de HL5 frío suplementado con DMSO hasta una concentración final del 10%.

H-50

- HEPES 20 mM
- KCl 50 mM
- NaCl 10 mM
- MgSO_4 1 mM
- NaHCO_3 5 mM
- NaH_2PO_4 1 mM

Llevar a pH=7

Autoclavar y almacenar a 4°C

Minipreps

Solución 1 (fría) (100 ml)

- Tris 25 mM pH= 8 (stock 1 M, añadir 2,5 ml)
- EDTA 10 mM pH=8 (stock 500 mM, añadir 2 ml)
- Glucosa 50 mM (stock 1M, añadir 5 ml)

Solución 2 (Preparar en el momento) (1 ml)

- SDS 1% (stock 10%, añadir 100 µl)
- NaOH 200 mM (stock 2M, añadir 100 µl)

Solución 3 (200 ml)

- NaAcO 3M pH=5,2 o KacO 3M pH=5,2

Referencias Suplementarias

Referencias correspondientes a la Tabla 2 Anexa: Proteínas en *D. discoideum* relacionadas a la adhesión celular. Relacionado a la sección 3.2.1

- [1] Noegel, A., Gerisch, G., Stadler, J., & Westphal, M. (1986). Complete sequence and transcript regulation of a cell adhesion protein from aggregating Dictyostelium cells. The EMBO Journal, 5(7), 1473–1476. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1986.tb04384.x>
- [2] Wong, L. M., & Siu, C.-H. (1986). Cloning of cDNA for the contact site A glycoprotein of Dictyostelium discoideum (cohesion molecule/XgtII/immunologic screening/temporal expression). In Proc. Natl. Acad. Sci. USA (Vol. 83). <https://www.pnas.org/content/83/12/4248.short>
- [3] Harloff, C., Gerisch, G., & Noegel, A. A. (1989). Selective elimination of the contact site A protein of Dictyostelium discoideum by gene disruption. Genes and Development, 3(12 A), 2011–2019. <https://doi.org/10.1101/gad.3.12a.2011>
- [4] Ponte, E., Bracco, E., Faix, J., & Bozzaro, S. (1998). Detection of subtle phenotypes: The case of the cell adhesion molecule csA in Dictyostelium. In Developmental Biology (Vol. 95). www.pnas.org.
- [5] Thompson, M. N., Macdonald, M. E., Gusella, J. F., & Myre, M. A. (2014). Huntingtin Supplies a csaA-independent function essential for EDTA-Resistant homotypic cell adhesion in dictyostelium discoideum. Journal of Huntington's Disease, 3(3), 261–271. <https://doi.org/10.3233/JHD-140112>
- [6] Pikzack, C., Prassler, J., Furukawa, R., Fechheimer, M., & Rivero, F. (2005). Role of calcium-dependent actin-bundling proteins: Characterization of Dictyostelium mutants lacking fimbrin and the 34-kilodalton protein. Cell Motility and the Cytoskeleton, 62(4), 210–231. <https://doi.org/10.1002/cm.20098>
- [7] Ottaviani, E., Effler, J. C., & Robinson, D. N. (2006). Enlazin, a natural fusion of two classes of canonical cytoskeletal proteins, contributes to cytokinesis dynamics. Molecular Biology of the Cell, 17(12), 5275–5286. <https://doi.org/10.1091/mbc.E06-08-0767>
- [8] Fey, P., Stephens, S., Titus, M. A., & Chisholm, R. L. (2002). SadA, a novel adhesion receptor in Dictyostelium. Journal of Cell Biology, 159(6), 1109–1119. <https://doi.org/10.1083/jcb.200206067>
- [9] Kowal, A. S., & Chisholm, R. L. (2011). Uncovering a role for the tail of the dictyostelium discoideum sada protein in cell-substrate adhesion. Eukaryotic Cell, 10(5), 662–671. <https://doi.org/10.1128/EC.00221-10>
- [10] Froquet, R., Le Coadic, M., Perrin, J., Cherix, N., Cornillon, S., & Cosson, P. (2012). TM9/Phg1 and SadA proteins control surface expression and stability of SibA adhesion molecules in Dictyostelium. Molecular Biology of the Cell, 23(4), 679–686. <https://doi.org/10.1091/mbc.E11-04-0338>
- [11] Nagasaki, A., Kanada, M., & Uyeda, T. Q. (2009). Cell adhesion molecules regulate contractile ring-independent cytokinesis in Dictyostelium discoideum. Cell Research, 19(2), 236–246. <https://doi.org/10.1038/cr.2008.318>
- [12] Duran, M. B., Rahman, A., Colten, M., & Brazill, D. (2009). Dictyostelium discoideum Paxillin Regulates Actin-Based Processes. Protist, 160(2), 221–232. <https://doi.org/10.1016/j.protis.2008.09.005>
- [13] Bukharova, T., Weijer, G., Bosgraaf, L., Dormann, D., van Haastert, P. J., & Weijer, C. J. (2005). Paxillin is required for cell-substrate adhesion, cell sorting and slug migration during Dictyostelium development. Journal of Cell Science, 118(18), 4295–4310. <https://doi.org/10.1242/jcs.02557>
- [14] Condeelis, J., Vahey, M., Carboni, J. M., DeMey, J., & Ogiwara, S. (1984). Properties of the 120,000- and 95,000-dalton actin-binding proteins from Dictyostelium discoideum and their possible functions in assembling the cytoplasmic matrix. Journal of Cell Biology, 99(1 II), 119s. <https://doi.org/10.1083/jcb.99.1.119s>
- [15] Three actin cross-linking proteins, the 34 kDa actin-bundling protein, alpha-actinin and gelation factor (ABP-120), have both unique and redundant roles in the growth and development of Dictyostelium - PubMed. (n.d.). Retrieved August 27, 2020, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10413681/>
- [16] Rivero, F., Kuspa, A., Brokamp, R., Matzner, M., & Noegel, A. A. (1998). Interaptin, an actin-binding protein of the α -actinin superfamily in Dictyostelium discoideum, is developmentally and cAMP-regulated and associates with intracellular membrane compartments. Journal of Cell Biology, 142(3), 735–750. <https://doi.org/10.1083/jcb.142.3.735>
- [17] Ponte, E., Rivero, F., Fechheimer, M., Noegel, A., & Bozzaro, S. (2000). Severe developmental defects in Dictyostelium null mutants for actin-binding proteins. Mechanisms of Development, 91(1–2), 153–161. [https://doi.org/10.1016/S0925-4773\(99\)00292-0](https://doi.org/10.1016/S0925-4773(99)00292-0)

- [18] Varney, T. R., Casademunt, E., Ho, H. N., Petty, C., Dolman, J., & Blumberg, D. D. (2002). A novel Dictyostelium gene encoding multiple repeats of adhesion inhibitor-like domains has effects on cell-cell and cell-substrate adhesion. *Developmental Biology*, 243(2), 226–248. <https://doi.org/10.1006/dbio.2002.0569>
- [19] Casademunt, E., Varney, T. R., Dolman, J., Petty, C., & Blumberg, D. D. (2002). A gene encoding a novel anti-adhesive protein is expressed in growing cells and restricted to anterior-like cells during development of Dictyostelium. *Differentiation*, 70(1), 23–35. <https://doi.org/10.1046/j.1432-0436.2002.700103.x>
- [20] Noratel, E. F., Petty, C. L., Kelsey, J. S., Cost, H. N., Basappa, N., & Blumberg, D. D. (2012). The adhesion modulation protein, AmpA localizes to an endocytic compartment and influences substrate adhesion, actin polymerization and endocytosis in vegetative Dictyostelium cells. *BMC Cell Biology*, 13. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-13-29>
- [21] Varney, T. R., Ho, H., Petty, C., & Blumberg, D. D. (2002). A novel disintegrin domain protein affects early cell type specification and pattern formation in Dictyostelium. *Development*, 129(10).
- [22] Wong, E. F. S., Brar, S. K., Sesaki, H., Yang, C., & Siu, C. H. (1996). Molecular cloning and characterization of DdCAD-1, a Ca²⁺-dependent cell-cell adhesion molecule, in Dictyostelium discoideum. *Journal of Biological Chemistry*, 271(27), 16399–16408. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.27.16399>
- [23] Disruption of the gene encoding the cell adhesion molecule DdCAD-1 leads to aberrant cell sorting and cell-type proportioning during Dictyostelium development | *Development*. (n.d.). Retrieved August 28, 2020, from <https://dev.biologists.org/content/129/16/3839.long>
- [24] Srisanthadevan, S., Zhu, Y., Manoharan, K., Yang, C., & Siu, C.-H. (2011). The cell adhesion molecule DdCAD-1 regulates morphogenesis through differential spatiotemporal expression in Dictyostelium discoideum. *Development*, 138(12), 2487–2497. <https://doi.org/10.1242/dev.060129>
- [25] Faix, J., Steinmetz, M., Boves, H., Kammerer, R. A., Lottspeich, F., Mintert, U., Murphy, J., Stock, A., Aebi, U., & Gerisch, G. (1996). Cortexillins, major determinants of cell shape and size, are actin-bundling proteins with a parallel coiled-coil tail. *Cell*, 86(4), 631–642. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80136-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80136-1)
- [26] Mondal, S., Burgute, B., Rieger, D., Müller, R., Rivero, F., Faix, J., Schleicher, M., & Noegel, A. A. (2010). Regulation of the Actin Cytoskeleton by an Interaction of IQGAP Related Protein GAPA with Filamin and Cortexillin I. *PLoS ONE*, 5(11), e15440. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015440>
- [27] Cha, I., & Jeon, T. J. (2011). Dynamic localization of the actin-bundling protein cortexillin i during cell migration. *Molecules and Cells*, 32(3), 281–287. <https://doi.org/10.1007/s10059-011-0072-0>
- [28] Shina, M. C., Ünal, C., Eichinger, L., Müller-Taubenberger, A., Schleicher, M., Steinert, M., & Noegel, A. A. (2010). A Coronin7 homolog with functions in actin-driven processes. *Journal of Biological Chemistry*, 285(12), 9249–9261. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.083725>
- [29] Patel, H., König, I., Tsujioka, M., Frame, M. C., Anderson, K. I., & Brunton, V. G. (2008). The multi-FERM-domain-containing protein FrmA is required for turnover of paxillin-adhesion sites during cell migration of Dictyostelium. *Journal of Cell Science*, 121(8), 1159–1164. <https://doi.org/10.1242/jcs.021725>
- [30] Patel, H., & Brunton, V. G. (2009). Loss of FrmA leads to increased cell-cell adhesion and impaired multi-cellular development of Dictyostelium cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66(1), 145–155. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8527-y>
- [31] (PDF) Isolation and characterization of a 30,000-dalton calcium-sensitive actin cross-linking protein from Dictyostelium discoideum. (n.d.). Retrieved August 28, 2020, from https://www.researchgate.net/publication/16489349_Isolation_and_characterization_of_a_30000-dalton_calcium-sensitive_actin_cross-linking_protein_from_Dictyostelium_discoideum
- [32] Rivero, F., Furukawa, R., Noegel, A. A., & Fechheimer, M. (1996). Dictyostelium discoideum cells lacking the 34,000-dalton actin-binding protein can grow, locomote, and develop, but exhibit defects in regulation of cell structure and movement: A case of partial redundancy. *Journal of Cell Biology*, 135(4), 965–980. <https://doi.org/10.1083/jcb.135.4.965>
- [33] Tuxworth, R. I., Weber, I., Wessels, D., Addicks, G. C., Soll, D. R., Gerisch, G., & Titus, M. A. (2001). A role for myosin VII in dynamic cell adhesion. *Current Biology*, 11(5), 318–329. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(01\)00097-5](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(01)00097-5)
- [34] Titus, M. A. (2005). A conserved role for myosin VII in adhesion. *Novartis Foundation Symposium*, 269, 16–24. <https://doi.org/10.1002/047001766x.ch3>
- [35] Tuxworth, R. I., Stephens, S., Ryan, Z. C., & Titus, M. A. (2005). Identification of a myosin VII-talin complex. *Journal of Biological Chemistry*, 280(28), 26557–26564. <https://doi.org/10.1074/jbc.M503699200>
- [36] Ibarra, N., Blagg, S. L., Vazquez, F., & Insall, R. H. (2006). Nap1 Regulates Dictyostelium Cell Motility and Adhesion through SCAR-Dependent and -Independent Pathways. *Current Biology*, 16(7), 717–722. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.02.068>

- [37] Cornillon, S., Pech, E., Benghezal, M., Ravel, K., Gaynor, E., Letourneur, F., Brückert, F., & Cosson, P. (2000). Phg1p is a nine-transmembrane protein superfamily member involved in Dictyostelium adhesion and phagocytosis. *Journal of Biological Chemistry*, 275(44), 34287–34292. <https://doi.org/10.1074/jbc.M006725200>
- [38] Froquet, R., Le Coadic, M., Perrin, J., Cherix, N., Cornillon, S., & Cosson, P. (2012). TM9/Phg1 and SadA proteins control surface expression and stability of SibA adhesion molecules in Dictyostelium. *Molecular Biology of the Cell*, 23(4), 679–686. <https://doi.org/10.1091/mbc.E11-04-0338>
- [39] Gebbie, L., Benghezal, M., Cornillon, S., Froquet, R., Cherix, N., Malbouyres, M., Lefkir, Y., Grangeasse, C., Fache, S., Dalous, J., Brückert, F., Letourneur, F., & Cosson, P. (2004). Phg2, a kinase involved in adhesion and focal site modeling in Dictyostelium. *Molecular Biology of the Cell*, 15(8), 3915–3925. <https://doi.org/10.1091/mbc.E03-12-0908>
- [40] Cornillon, S., Gebbie, L., Benghezal, M., Nair, P., Keller, S., Wehrle-Haller, B., Charette, S. J., Brückert, F., Letourneur, F., & Cosson, P. (2006). An adhesion molecule in free-living Dictyostelium amoebae with integrin β features. *EMBO Reports*, 7(6), 617–621. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400701>
- [41] Tarantola, M., Bae, A., Fuller, D., Bodenschatz, E., Rappel, W. J., & Loomis, W. F. (2014). Cell substratum adhesion during early development of dictyostelium discoideum. *PLoS ONE*, 9(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106574>
- [42] Kelsey, J. S., & Blumberg, D. D. (2013). A SAP domain-containing protein shuttles between the nucleus and cell membranes and plays a role in adhesion and migration in *D. discoideum*. *Biology Open*, 2(4), 396–406. <https://doi.org/10.1242/bio.20133889>
- [43] Roisin-Bouffay, C., Jang, W., Caprette, D. R., & Gomer, R. H. (2000). A precise group size in Dictyostelium is generated by a cell-counting factor modulating cell-cell adhesion. *Molecular Cell*, 6(4), 953–959. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(05\)00082-1](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(05)00082-1)
- [44] A Dictyostelium mutant with defective aggregate size determination - PubMed. (n.d.). Retrieved September 8, 2020, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8787732/>
- [45] Niewöhner, J., Weber, I., Maniak, M., Müller-Taubenberger, A., & Gerisch, G. (1997). Talin-null cells of Dictyostelium are strongly defective in adhesion to particle and substrate surfaces and slightly impaired in cytokinesis. *Journal of Cell Biology*, 138(2), 349–361. <https://doi.org/10.1083/jcb.138.2.349>
- [46] Tsujioka, M., Yoshida, K., Nagasaki, A., Yonemura, S., Müller-Taubenberger, A., & Uyeda, T. Q. P. (2008). Overlapping functions of the two talin homologues in Dictyostelium. *Eukaryotic Cell*, 7(5), 906–916. <https://doi.org/10.1128/EC.00464-07>
- [47] Dynes, J. L., Clark, A. M., Shaulsky, G., Kuspa, A., Loomis, W. F., & Firtel, R. A. (1994). LagC is required for cell-cell interactions that are essential for cell-type differentiation in Dictyostelium. *Genes and Development*, 8(8), 948–958. <https://doi.org/10.1101/gad.8.8.948>
- [48] Wang, J., Hou, L., Awrey, D., Loomis, W. F., Firtel, R. A., & Siu, C. H. (2000). The membrane glycoprotein gp150 is encoded by the lagC gene and mediates cell-cell adhesion by heterophilic binding during Dictyostelium development. *Developmental Biology*, 227(2), 734–745. <https://doi.org/10.1006/dbio.2000.9881>
- [49] Hirose, S., Benabentos, R., Ho, H. I., Kuspa, A., & Shaulsky, G. (2011). Self-recognition in social amoebae is mediated by allelic pairs of tiger genes. *Science*, 333(6041), 467–470. <https://doi.org/10.1126/science.1203903>
- [50] Dickinson, D. J., Nelson, W. J., & Weis, W. I. (2011). A polarized epithelium organized by β - and α -catenin predates cadherin and metazoan origins. *Science*, 331(6022), 1336–1339. <https://doi.org/10.1126/science.1199633>
- [51] Grimson, M. J., Coates, J. C., Reynolds, J. P., Shipman, M., Blanton, R. L., & Harwood, A. J. (2000). Adherens junctions and β -catenin-mediated cell signalling in a non-metazoan organism. *Nature*, 408(6813), 727–731. <https://doi.org/10.1038/35047099>
- [52] Dickinson, D. J., Robinson, D. N., Nelson, W. J., & Weis, W. I. (2012). α -Catenin and IQGAP Regulate Myosin Localization to Control Epithelial Tube Morphogenesis in Dictyostelium. *Developmental Cell*, 23(3), 533–546. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2012.06.008>
- [53] Nagasaki, A., Kanada, M., & Uyeda, T. Q. (2009). Cell adhesion molecules regulate contractile ring-independent cytokinesis in Dictyostelium discoideum. *Cell Research*, 19(2), 236–246. <https://doi.org/10.1038/cr.2008.318>
- [54] Shelden, E., & Knecht, D. A. (1996). Dictyostelium cell shape generation requires myosin II. *Cell Motility and the Cytoskeleton*, 35(1), 59–67. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0169\(1996\)35:1<59::AID-CM5>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0169(1996)35:1<59::AID-CM5>3.0.CO;2-D)

[55] Cox, D., Condeelis, J., Wessels, D., Soll, D., Kern, H., & Knecht, D. A. (1992). Targeted disruption of the ABP-120 gene leads to cells with altered motility. *Journal of Cell Biology*, 116(4), 943–955. <https://doi.org/10.1083/jcb.116.4.943>

Referencias correspondientes a la Tabla 3 Anexa: Genes involucrados en la polaridad celular en *H. sapiens*. Relacionado a la sección 3.3.1

- [1] Joberty, G., Petersen, C., Gao, L., & Macara, I. G. (2000). The cell-polarity protein Par6 links Par3 and atypical protein kinase C to Cdc42. *Nature Cell Biology*, 2(8), 531–539. <https://doi.org/10.1038/35019573>
- [2] Chen, X., An, Y., Gao, Y., Guo, L., Rui, L., Xie, H., Sun, M., Lam Hung, S., Sheng, X., Zou, J., Bao, Y., Guan, H., Niu, B., Li, Z., Finnell, R. H., Gusella, J. F., Wu, B. L., & Zhang, T. (2017). Rare Deleterious PARD3 Variants in the aPKC-Binding Region are Implicated in the Pathogenesis of Human Cranial Neural Tube Defects Via Disrupting Apical Tight Junction Formation. *Human Mutation*, 38(4), 378–389. <https://doi.org/10.1002/humu.23153>
- [3] Qiu, R.-G., Abo, A., & Martin, G. S. (2000). A human homolog of the *C. elegans* polarity determinant Par-6 links Rac and Cdc42 to PKC ζ signaling and cell transformation. *Current Biology*, 10(12), 697–707. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(00\)00535-2](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(00)00535-2)
- [4] Modzelewska, K., Newman, L. P., Desai, R., & Keely, P. J. (2006). Ack1 Mediates Cdc42-dependent Cell Migration and Signaling to p130 Cas. *Journal of Biological Chemistry*, 281(49), 37527–37535. <https://doi.org/10.1074/jbc.M604342200>
- [5] Ocegüera-Yanez, F., Kimura, K., Yasuda, S., Higashida, C., Kitamura, T., Hiraoka, Y., Haraguchi, T., & Narumiya, S. (2005). Ect2 and MgcRacGAP regulate the activation and function of Cdc42 in mitosis. *Journal of Cell Biology*, 168(2), 221–232. <https://doi.org/10.1083/jcb.200408085>
- [6] Wald, F. A., Oriolo, A. S., Mashukova, A., Fregien, N. L., Langshaw, A. H., & Salas, P. J. I. (2008). Atypical protein kinase C (iota) activates ezrin in the apical domain of intestinal epithelial cells. *Journal of Cell Science*, 121(5), 644–654. <https://doi.org/10.1242/jcs.016246>
- [7] Noda, Y., Takeya, R., Ohno, S., Naito, S., Ito, T., & Sumimoto, H. (2001). Human homologues of the *Caenorhabditis elegans* cell polarity protein PAR6 as an adaptor that links the small GTPases Rac and Cdc42 to atypical protein kinase C. *Genes to Cells*, 6(2), 107–119. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2443.2001.00404.x>
- [8] Suzuki, A., Yamanaka, T., Hirose, T., Manabe, N., Mizuno, K., Shimizu, M., Akimoto, K., Izumi, Y., Ohnishi, T., & Ohno, S. (2001). Atypical protein kinase C is involved in the evolutionarily conserved PAR protein complex and plays a critical role in establishing epithelia-specific junctional structures. *Journal of Cell Biology*, 152(6), 1183–1196. <https://doi.org/10.1083/jcb.152.6.1183>
- [9] Hirano, Y., Yoshinaga, S., Takeya, R., Suzuki, N. N., Horiuchi, M., Kohjima, M., Sumimoto, H., & Inagaki, F. (2005). Structure of a cell polarity regulator, a complex between atypical PKC and Par6 PB1 domains. *Journal of Biological Chemistry*, 280(10), 9653–9661. <https://doi.org/10.1074/jbc.M409823200>
- [10] Den Hollander, A. I., Ten Brink, J. B., De Kok, Y. J. M., Van Soest, S., Van Den Born, L. I., Van Driel, M. A., Van De Pol, D. J. R., Payne, A. M., Bhattacharya, S. S., Kellner, U., Hoyng, C. B., Westerveld, A., Brunner, H. G., Bleeker-Wagemakers, E. M., Deutman, A. F., Heckenlively, J. R., Cremers, F. P. M., & Bergen, A. A. B. (1999). Mutations in a human homologue of *Drosophila* crumbs cause retinitis pigmentosa (RP12). *Nature Genetics*, 23(2), 217–221. <https://doi.org/10.1038/13848>
- [11] Zhang, J., Yang, X., Wang, Z., Zhou, H., Xie, X., Shen, Y., & Long, J. (2012). Structure of an L27 domain heterotrimer from cell polarity complex Patj/Pals1/Mals2 reveals mutually independent L27 domain assembly mode. *Journal of Biological Chemistry*, 287(14), 11132–11140. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.321216>
- [12] Kantardzhieva, A., Gosens, I., Alexeeva, S., Punte, I. M., Versteeg, I., Krieger, E., Neefjes-Mol, C. A., Den Hollander, A. I., Letteboer, S. J. F., Klooster, J., Cremers, F. P. M., Roepman, R., & Wijnholds, J. (2005). MPP5 recruits MPP4 to the CRB1 complex in photoreceptors. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 46(6), 2192–2201. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1417>
- [13] Brinkmann, B. F., Steinbacher, T., Hartmann, C., Kummer, D., Pajonczyk, D., Mirzapourshafiyi, F., Nakayama, M., Weide, T., Gerke, V., & Ebnet, K. (2016). VE-cadherin interacts with cell polarity protein Pals1 to regulate vascular lumen formation. *Molecular Biology of the Cell*, 27(18), 2811–2821. <https://doi.org/10.1091/mbc.E16-02-0127>

- [14] Lemmers, C., Médina, E., Delgrossi, M. H., Michel, D., Arsanto, J. P., & Le Bivic, A. (2002). hINAd1/PATJ, a homolog of discs lost, interacts with crumbs and localizes to tight junctions in human epithelial cells. *Journal of Biological Chemistry*, 277(28), 25408–25415. <https://doi.org/10.1074/jbc.M202196200>
- [15] Roh, M. H., Makarova, O., Liu, C. J., Shin, K., Lee, S., Laurinec, S., Goyal, M., Wiggins, R., & Margolis, B. (2002). The Maguk protein, Pals1, functions as an adapter, linking mammalian homologues of crumbs and discs lost. *Journal of Cell Biology*, 157(1), 161–172. <https://doi.org/10.1083/jcb.200109010>
- [16] Métais, J.-Y., Navarro, C., Santoni, M.-J., Audebert, S., & Borg, J.-P. (2005). hScrib interacts with ZO-2 at the cell-cell junctions of epithelial cells. *FEBS Letters*, 579(17), 3725–3730. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.05.062>
- [17] Nagasaka, K., Nakagawa, S., Yano, T., Takizawa, S., Matsumoto, Y., Tsuruga, T., Nakagawa, K., Minaguchi, T., Oda, K., Hiraike-Wada, O., Ooishi, H., Yasugi, T., & Taketani, Y. (2006). Human homolog of Drosophila tumor suppressor Scribble negatively regulates cell-cycle progression from G1 to S phase by localizing at the basolateral membrane in epithelial cells. *Cancer Science*, 97(11), 1217–1225. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2006.00315.x>
- [18] Dow, L. E., Elsum, I. A., King, C. L., Kinross, K. M., Richardson, H. E., & Humbert, P. O. (2008). Loss of human Scribble cooperates with H-Ras to promote cell invasion through deregulation of MAPK signalling. *Oncogene*, 27(46), 5988–6001. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.219>
- [19] Kojima, Y., Miyoshi, H., Clevers, H. C., Oshima, M., Aoki, M., & Taketo, M. M. (2007). Suppression of tubulin polymerization by the LKB1-microtubule-associated protein/microtubule affinity-regulating kinase signaling. *Journal of Biological Chemistry*, 282(32), 23532–23540. <https://doi.org/10.1074/jbc.M700590200>
- [20] Gu, G. J., Lund, H., Wu, D., Blokzijl, A., Classon, C., Von Euler, G., Landegren, U., Sunnemark, D., & Kamali-Moghaddam, M. (2013). Role of individual MARK isoforms in phosphorylation of tau at Ser 262 in Alzheimer's disease. *NeuroMolecular Medicine*, 15(3), 458–469. <https://doi.org/10.1007/s12017-013-8232-3>
- [21] Ishidate, T., Matsumine, A., Toyoshima, K., & Akiyama, T. (2000). The APC-hDLG complex negatively regulates cell cycle progression from the G0/G1 to S phase. *Oncogene*, 19(3), 365–372. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203309>
- [22] Laprise, P., Viel, A., & Rivard, N. (2004). Human Homolog of Disc-large Is Required for Adherens Junction Assembly and Differentiation of Human Intestinal Epithelial Cells. *Journal of Biological Chemistry*, 279(11), 10157–10166. <https://doi.org/10.1074/jbc.M309843200>
- [23] Lue, R. A., Marfatia, S. M., Branton, D., & Chishti, A. H. (1994). Cloning and characterization of hdlg: The human homologue of the Drosophila discs large tumor suppressor binds to protein 4.1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(21), 9818–9822. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.21.9818>
- [24] Kuphal, S., Wallner, S., Schimanski, C. C., Bataille, F., Hofer, P., Strand, S., Strand, D., & Bosserhoff, A. K. (2006). Expression of Hugl-1 is strongly reduced in malignant melanoma. *Oncogene*, 25(1), 103–110. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209008>
- [25] Schimanski, C. C., Schmitz, G., Kashyap, A., Bosserhoff, A. K., Bataille, F., Schäfer, S. C., Lehr, H. A., Berger, M. R., Galle, P. R., Strand, S., & Strand, D. (2005). Reduced expression of Hugl-1, the human homologue of Drosophila tumour suppressor gene lgl, contributes to progression of colorectal cancer. *Oncogene*, 24(19), 3100–3109. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208520>
- [26] Angrand, P. O., Segura, I., Völkel, P., Ghidelli, S., Terry, R., Brajenovic, M., Vintersten, K., Klein, R., Superti-Furga, G., Drewes, G., Kuster, B., Bouwmeester, T., & Acker-Palmer, A. (2006). Transgenic mouse proteomics identifies new 14-3-3-associated proteins involved in cytoskeletal rearrangements and cell signaling. *Molecular and Cellular Proteomics*, 5(12), 2211–2227. <https://doi.org/10.1074/mcp.M600147-MCP200>
- [27] Vadlamudi, R. K., Barnes, C. J., Rayala, S., Li, F., Balasenthil, S., Marcus, S., Goodson, H. V., Sahin, A. A., & Kumar, R. (2005). p21-Activated Kinase 1 Regulates Microtubule Dynamics by Phosphorylating Tubulin Cofactor B. *Molecular and Cellular Biology*, 25(9), 3726–3736. <https://doi.org/10.1128/mcb.25.9.3726-3736.2005>
- [28] Zhou, H., & Kramer, R. H. (2005). Integrin engagement differentially modulates epithelial cell motility by RhoA/ROCK and PAK1. *Journal of Biological Chemistry*, 280(11), 10624–10635. <https://doi.org/10.1074/jbc.M411900200>
- [29] Yang, Z., Rayala, S., Nguyen, D., Vadlamudi, R. K., Chen, S., & Kumar, R. (2005). Pak1 phosphorylation of Snail, a master regulator of epithelial-to-mesenchyme transition, modulates Snail's subcellular localization and functions. *Cancer Research*, 65(8), 3179–3184. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3480>

- [30] Manser, E., Huang, H. Y., Loo, T. H., Chen, X. Q., Dong, J. M., Leung, T., & Lim, L. (1997). Expression of constitutively active alpha-PAK reveals effects of the kinase on actin and focal complexes. *Molecular and Cellular Biology*, 17(3), 1129–1143. <https://doi.org/10.1128/mcb.17.3.1129>
- [31] Sells, M. A., Knaus, U. G., Bagrodia, S., Ambrose, D. M., Bokoch, G. M., & Chernoff, J. (1997). Human p21-activated kinase (Pak1) regulates actin organization in mammalian cells. *Current Biology*, 7(3), 202–210. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(97\)70091-5](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(97)70091-5)
- [32] Nola, S., Sebbagh, M., Marchetto, S., Osmani, N., Nourry, C., Audebert, S., Navarro, C., Rachel, R., Montcouquiol, M., Sans, N., Etienne-Manneville, S., Borg, J. P., & Santoni, M. J. (2008). Scrib regulates PAK activity during the cell migration process. *Human Molecular Genetics*, 17(22), 3552–3565. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn248>