

ESTUDIO DEL PAPEL DE LOS COMPLEJOS SAGA/SLIK Y DE LA PROTEÍNA MIP6 EN LA REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA EN EUCARIOTAS

Carme Nuño Cabanes

RESUMEN

El estudio de la expresión génica en eucariotas es un desafío debido a la interconexión entre todos los pasos. Muchos factores orquestan la expresión genética al influir en varios niveles su regulación. El complejo Spt-Ada-Gcn5 acetiltransferasa (SAGA) es un coactivador transcripcional involucrado en el acoplamiento entre la activación transcripcional y eventos posteriores, como la elongación transcripcional y la exportación de ARNm, al interactuar con otros elementos de la maquinaria de regulación, como el complejo de transcripción y exportación 2 (TREX-2). En esta tesis, demostramos que componentes de TREX-2 influyen en la actividad del módulo de desubiquitinación de SAGA (DUBm) y en la formación del complejo SAGA-like (SLIK), un complejo relacionado con SAGA que existe en la levadura, cuya función aún se desconoce. Profundizamos nuestra comprensión de la dualidad de SAGA y SLIK, mediante el estudio de diferentes escenarios en los que los dos complejos se comportaban de manera similar o mostraban diferencias funcionales, como el estrés osmótico. Creamos nuevos mutantes de Spt7, en los que se favoreció o impidió la formación de SLIK, para determinar las diferencias funcionales entre ambos complejos. Aunque observamos que algunas funciones de SAGA, como la desubiquitinación de histonas, también fueron realizadas por SLIK, otras no, como el reclutamiento a la cromatina de las subunidades de SAGA Spt7 y Spt8 y la retención nuclear del ARNm en estrés osmótico. También demostramos que el dominio C-terminal de Spt7 interactúa con Spt8 fuera del complejo SAGA. Además, en esta tesis nos centramos en el estudio de la proteína Mip6, una proteína de unión a ARNm que interactúa con el factor general de exportación Mex67 y cuya función en la regulación de la respuesta al estrés térmico se ha descrito en un reciente estudio de nuestro laboratorio. Utilizando un enfoque multiómico, caracterizamos el mutante *mip6*^Δ en un experimento de estrés térmico de 120 minutos mediante la generación de un conjunto de datos de alta calidad, lo que nos permitió profundizar en el estudio de la función de Mip6 en choque térmico y en la adaptación a dicho estrés. *mip6*^Δ mostró niveles alterados de algunos transcritos en condiciones de estrés y no estrés, junto con un reclutamiento a la cromatina deficiente de los factores de transcripción Hsf1 y Msn2 y una alteración en la ocupación de la RNA polimerasa II (RNAPol II) en estrés térmico. Se observó una hiperactivación constante de los genes del metabolismo de la trehalosa, así como acumulación de trehalosa, un disacárido clave en la respuesta al estrés con una función protectora.