**Resumen**

La exportación nuclear de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) es un proceso complejo y esencial para una expresión correcta de los genes en todas las células eucariotas. La exportación de ARNm a través del complejo del poro nuclear depende principalmente de la interacción y coordinación de varias proteínas, que forman lo que se conoce como mRNPs (ribonucleoproteínas mensajeras), que tienen un papel dinámico e interconectado en las diferentes etapas de la biogénesis de ARNm, tales como el procesamiento del pre-ARNm, estabilidad, y exportación.

Una proteína clave en este proceso es Mex67, conservada de levaduras a humanos, que es la principal exportadora de ARN mensajero y también está implicada en la exportación de ARN ribosomal. Mex67 interacciona con Mtr2 para formar un heterodímero conservado evolutivamente esencial para una exportación adecuada de ARNm y la consiguiente supervivencia de la célula. Se ha estudiado Mex67 durante muchos años, sin embargo, debido a la complejidad e interconectividad de los diferentes procesos de biogénesis de ARNm, todavía quedan por descubrir muchos detalles de la dinámica del proceso y las interacciones entre Mex67 y sus muchas proteínas asociadas.

En este estudio, combinando un análisis bioquímico, biofísico y estructural, hemos caracterizado la interacción entre Mex67 y una nueva proteína asociada denominada Mip6 (proteína 6 que interacciona con Mex67). Hemos podido reconstituir un complejo estable *in vitro* y estudiar extensivamente el mecanismo por el cual interaccionan estas dos proteínas. También hemos resuelto la estructura cristalográfica de la región C-terminal de Mex67 que interacciona con Mip6 e identificado el dominio UBA de Mex67, conocido por unirse a nucleoporinas FG y a la proteína Hpr1, así como el sitio por el que se une Mip6. No obstante, se sabía muy poco sobre la estructura o la función de Mip6 y su parálogo Pes4. Hemos probado que Mip6 es una proteína de unión a ARN con cuatro motivos de reconocimiento de ARN que se unen a ARN in vitro con una afinidad alta. Además, su cuarto motivo de reconocimiento de ARN es también el sitio de unión a Mex67. Posteriormente, demostramos que la formación del complejo de Mex67 con el dominio RRM4 de Mip6 compromete su capacidad para unir ARN o viceversa. También diseñamos una mutación puntual en el RRM4 de Mip6 que rompe la interacción con Mex67 pero no con el ARN. Los ensayos posteriores *in vivo* en levaduras nos permitieron establecer una hipótesis sobre el papel de Mip6 como proteína adaptadora para Mex67 en la exportación nuclear, especialmente en condiciones de estrés. Una función adicional de Mip6 era la localización del ARNm que se unía a ella en gránulos de estrés en condiciones de estrés celular.

Además, hemos resuelto las estructuras cristalográficas del RRM3 de Mip6, RRM3 de Pes4, RRM4 de Pes4 y los RRM3 y 4 de Pes4. Todos los RRMs adoptaron una conformación canónica RRM con secuencias RNP1 y RNP2 conservadas generalmente implicadas en la unión a ARN, excepto el RRM3 de Mip6 que carecía del anillo aromático en RNP2. En la estructura sin ARN de los RRM3 y 4 de Pes4, los dominios RRM tándem estaban conectados por una región flexible desordenada y no había un contacto inter-dominio entre ellos. Finalmente, aunque el RRM4 de Pes4 se unía a ARN *in vitro*, no presentaba la capacidad de interaccionar con Mex67 lo cual sugiere una divergencia evolutiva de la función de Mip6 y Pes4.