



RESUMEN

La conexión entre las diferentes etapas que comprenden la expresión génica es esencial para la regulación del proceso. Mip6 es una proteína que participa en varias de estas etapas, regulando la expresión de los genes de respuesta a estrés dependientes de Msn2/4. Mip6 viaja entre el núcleo y el citoplasma gracias a su interacción con Mex67. De esta forma, en condiciones óptimas, Mip6 se une a los transcritos dependientes de Msn2/4, los transporta hacia el citoplasma y participa en mantener sus niveles bajos. Sin embargo, en condiciones de estrés, Mip6 se une preferentemente a los transcritos de proteínas ribosomales y se acumula en gránulos de estrés. Así, los mRNA de respuesta a estrés se metabolizan para ejercer su función.

En este trabajo, se ha estudiado el papel de Mip6 en la expresión génica tanto en condiciones óptimas como en condiciones de estrés, centrándonos en su participación en la regulación de la transcripción. Además, también se han caracterizado otras vías de exporte de Mip6 independientes de Mex67.

Se han demostrado que Mip6 y Msn2/4 interaccionan genéticamente tanto en condiciones de estrés térmico severo como en estrés oxidativo. El crecimiento del mutante *msn2Δmsn4Δmip6Δ* está afectado en ambas condiciones, lo que sugiere que Mip6 participa en un mecanismo de supervivencia celular diferente del de Msn2/4. Además, Mip6 interacciona con la histona desacetilasa Rpd3 física y genéticamente y la presencia de Rpd3 es esencial para el papel de Mip6 en la regulación de los niveles de los transcritos de respuesta a estrés. De esta forma, Mip6 actuaría como un regulador negativo de Rpd3, puesto que sus efectos en la regulación de los niveles de los transcritos son opuestos.

Por otro lado, también se ha estudiado la memoria transcripcional en levaduras y la habilidad de las células de responder a una segunda exposición a estrés térmico. Se ha caracterizado tanto la cepa WT como el mutante *mip6Δ*. En ambas cepas, se ha observado que dos tercios del genoma se expresa diferencialmente dependiendo de si se trata de una primera o una segunda exposición



ABSTRACT

a estrés térmico. Además, un determinado grupo de genes también presentan diferencias de expresión entre WT y *mip6Δ*.

Existe una posible señal de exporte nuclear (NES) en el RRM4 de Mip6 que se había sugerido como una vía de exporte independiente de Mex67. Sin embargo, su funcionalidad no estaba clara, dado que al mutar dicha secuencia afectaba a la interacción entre Mip6 y Mex67 y, por tanto, podría afectar al exporte de Mip6 de forma indirecta. En este trabajo, se ha caracterizado la NES de Mip6 y se ha demostrado su capacidad de transportar a Mip6 entre el núcleo y el citoplasma tanto en condiciones óptimas como en estrés. También se han estudiado unos residuos de cisteínas que rodean la secuencia NES y, en concreto, la funcionalidad del residuo C₄₅₀. Por otro lado, la secuencia homóloga presente en el RRM4 de Pes4, una proteína paróloga de Mip6, no participa en el exporte de Pes4, pero parece que es importante para la localización de Pes4 en gránulos citoplasmáticos. Además, se ha encontrado una segunda secuencia NES en el dominio C-terminal de Mip6 que participa en el transporte de Mip6 en estrés oxidativo inducido por H₂O₂.

Por último, también se ha estudiado la formación de los gránulos de estrés. En concreto, la importancia de algunas regiones intrínsecamente desordenadas del dominio N-terminal de Tif4631. La delección de las regiones RNA1 y BOX1 afectan los niveles de Tif4631 y el crecimiento celular durante el cambio diáuxico. Esto sugiere la importancia de estas regiones para la función de Tif4631 durante el cambio diáuxico y, probablemente, en la formación de gránulos de estrés.