

RESUMEN

La regulación de la cromatina a través de modificaciones epigenéticas es un paso fundamental durante el control de la expresión génica en células eucariotas. La participación de diferentes factores tales como chaperonas de histonas, complejos de remodelación de la cromatina y complejos modificadores de histonas, regulan la dinámica de la cromatina y garantizan el correcto metabolismo de los transcritos que necesitan ser exportados al citoplasma. De esta forma, las modificaciones postraduccionales que incluyen la monoubicuitinación de la histona H2B (H2Bub¹) y la metilación de la histona H3 representan un “cross-talk” de histonas la cual es requerida para la integridad de la cromatina y la transcripción. Además, la transición de H2Bub¹ a su forma desubicuitinada por Ubp8, la enzima DUB del complejo co-activador SAGA (Spt-Ada-Gcn5-acetiltransferasa), es necesaria para obtener una expresión génica correcta. En este trabajo, se demuestra que la chaperona de histona Asf1 y la proteína de unión a Ran, Mog1, participan en el mantenimiento de los niveles de H2Bub¹. Se demuestra que Mog1 es necesaria para la trimetilación de la histona H3 en la lisina 4 (H3K4me³), actuando como un modulador del “cross-talk” de histonas. El papel de Mog1 en la expresión génica también se demuestra por sus interacciones físicas y genéticas con factores de transcripción, incluyendo los complejos SAGA y COMPASS. Además, demostramos que Mog1 interactúa genéticamente con subunidades de TREX-2 y afecta a la exportación de mRNAs. Durante este trabajo, también nos hemos centrado en la comprensión de los mecanismos moleculares que envuelven a la Ataxia Espinocerebelosa Tipo 7 (SCA7), que es una enfermedad rara causada por una repetición de aminoácidos glutamina (Q) dentro del componente del DUBm, ATXN7. Por lo tanto, nuestro interés se ha dirigido hacia el estudio de nuevos mecanismos que desencadenan SCA7, como la actividad DUB del complejo SAGA, las interacciones proteína-proteína y los perfiles metabólicos.