

## RESIDUOS ESPECÍFICOS DE HISTONAS Y REPROGRAMACIÓN TRANSCRIPCIONAL EN ESTRÉS TÉRMICO Y OSMÓTICO

La levadura *S. cerevisiae* induce una rápida reprogramación transcripcional en respuesta a un estrés para adaptarse a cambios ambientales. Las modificaciones postraduccionales de histonas son elementos reguladores clave en la modulación de la expresión génica. En un artículo publicado en *Nucleic Acids Research*, investigadores del grupo de Señalización Celular, liderado por F. Posas y E. de Nadal (IRB Barcelona / UPF), en colaboración con el EMBL y la Northwestern University, han identificado los residuos de histona relevantes para regular la respuesta transcripcional en respuesta a los estreses osmótico y térmico.

Mediante un cribado genético utilizando colecciones exhaustivas de mutantes puntuales de histonas, en este trabajo se demuestra que los diferentes estreses requieren de diferentes modificaciones en las histonas, apuntando así a

residuos de histonas H4-S47 y H4-T30, relevantes para la respuesta transcripcional a estrés osmótico y térmico, respectivamente. Por espectrometría de masas, se ha caracterizado su fosforilación como nueva modificación postraducciona, así como mediante un cribaje bioquímico, se han identificado las quinasas responsables de su fosforilación. Este trabajo abre la puerta a caracterizar otras modificaciones de histonas específicas que responden a estrés, así como estudiar cómo se correlacionan estas modificaciones con las que ocurren en células humanas, y así entender cuáles de estos mecanismos son relevantes en diferentes enfermedades.

Los diferentes estreses requieren de diferentes modificaciones en las histonas.

una respuesta “personalizada” de adaptación. Además, los residuos de histonas clave para la respuesta a estrés tienden a ser accesibles y modificables. Como prueba de concepto, los autores caracterizan el mecanismo molecular de los re-

Viéitez C, Martínez-Cebrián G, Solé C, Böttcher R, Potel CM, Savitski MM, Onnebo S, Fabregat M, Shilatifard A, Posas F, de Nadal E. 2020. A genetic analysis reveals novel histone residues required for transcriptional reprogramming upon stress. *Nucleic Acids Res.* 48(7):3455-3475. doi: 10.1093/nar/gkaa081.

## MIP6, UN NUEVO REGULADOR DE LA HOMEOSTASIS DE LOS ARNM

El metabolismo de los ARNm es fundamental para la supervivencia de las células eucariotas. Muchos factores actúan coordinadamente en diferentes etapas regulando la homeostasis del ARN, y las proteínas de unión al ARN (RBP) son elementos cruciales en este proceso. El grupo liderado por Susana Rodríguez-Navarro del Instituto de Biomedicina de Valencia, en colaboración con grupos de Madrid y de EEUU, ha caracterizado en *S. cerevisiae*, la interacción física y funcional entre Mip6, una RBP con 4 motivos de unión al RNA (RRM) y Mex67, un factor exportador de ARN.

Mediante un enfoque multidisciplinar que combina técnicas biofísicas, bioquímicas, moleculares y de microscopía, han demostrado que un loop en los RRM4 de Mip6 se une al dominio asociado

y salida del núcleo en condiciones de no-estrés. Mip6 se desplaza entre el núcleo y el citoplasma de una manera dependiente de Mex67 e interactúa también con otros factores implicados en el metabolismo del ARN como Rpb1, Sgf73, Rrp6 y Xrn1 durante la expresión génica. El estudio demuestra que Mip6 es un nuevo regulador de las respuestas al estrés y abre futuras investigaciones para entender cómo atenúa la expresión de estos genes en condiciones no estresantes tanto en levadura como en humanos, donde han encontrado que las proteínas PABPCs presentan elevada similitud con Mip6 en los dominios RRM.

El estudio demuestra que Mip6 es un nuevo regulador de las respuestas al estrés.

a ubiquitina de Mex67, atenuando la exportación nuclear de los ARNm regulados por los factores transcripcionales de respuesta a estrés Msn2/4. Mip6 se une a los transcritos regulados por Msn2/4 reduciendo su expresión

Martín-Expósito M, Gas ME, Mohamad N, Nuño-Cabanes C, Tejada-Colón A, Pascual-García P, de la Fuente L, Chaves-Arquero B, Merran J, Corden J, Conesa A, Pérez-Cañadillas JM, Bravo J, Rodríguez-Navarro S. Mip6 binds directly to the Mex67 UBA domain to maintain low levels of Msn2/4 stress-dependent mRNAs. *EMBO Rep.* 2019 Nov 3:e47964. doi: 10.15252/embr.201947964.