



UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN  
FACULTAD CIENCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE DOCTORADO

## **ESTUDIO DE LA REGULACIÓN TRANSCRIPCIONAL DEL GEN RIC-8B DURANTE LA DIFERENCIACIÓN CELULAR**



Profesor Guía: Martin Montecino L.  
Centro de Investigaciones Biomédicas  
Facultad de Ciencias Biológicas y Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Andrés Bello

Profesor Co-Tutor: Juan Olate A.  
Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular  
Facultad de Ciencias Biológicas  
Universidad de Concepción

Tesis para ser presentada a la Dirección de Postgrado de la  
Universidad de Concepción

RODRIGO ANDRES GRANDY MORGAN  
CONCEPCIÓN-CHILE  
2010

## **RESUMEN.**

En general, la represión de la expresión de genes importantes para el crecimiento y proliferación celular es un evento clave para el inicio de la diferenciación celular. Actualmente, se conocen los mecanismos moleculares que están detrás del control transcripcional de muchos de estos genes. Sin embargo, para Ric-8, un gen que codifica para una proteína que ha sido ampliamente descrita por su rol en el control de la división celular asimétrica y simétrica en eucariontes, se desconocen tales mecanismos.

De acuerdo con esto, el objetivo de esta tesis, es determinar los mecanismos moleculares de regulación transcripcional del gen Ric-8B durante la diferenciación celular.

En ese contexto, mostraremos que la expresión de Ric-8B, un homólogo de Ric-8, es reprimida gradualmente durante la diferenciación celular osteoblástica en ratón. Además, mediante ensayos de actividad del gen reportero luciferasa, ARNs de interferencia, inmunoprecipitación de cromatina (ChIP) y ensayos de sensibilidad a endonucleasas, entre otras técnicas, demostraremos que la represión de la expresión de este gen durante la diferenciación osteoblástica, es mediada directamente por el factor de transcripción C/EBP $\beta$ .

Coherentemente con lo anterior y con el hecho que el complejo remodelador de cromatina dependiente de ATP, SWI/SNF puede interactuar físicamente con C/EBP $\beta$ , y considerando además, que existen reportes que señalan que las dos subunidades catalíticas del complejo SWI/SNF (Brg1 y Brm), pueden modular negativamente la expresión génica, demostraremos que SWI/SNF reprime directamente la expresión de Ric-8B en células osteoblásticas diferenciadas, en forma dependiente de su actividad ATPasa.

De acuerdo con esto, mostraremos también, que la represión de Ric-8B en células osteoblásticas diferenciadas está asociada a un incremento en la densidad nucleosomal y a un remodelamiento de la estructura de la cromatina, pero no a la metilación del ADN, ni a cambios en los niveles totales de acetilación de la Histona H3 en el promotor proximal de Ric-8B.

