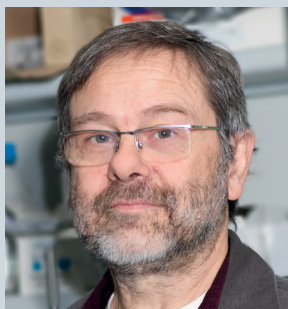


Miguel Angel Vidal Caballero

Investigador Científico
mvidal@cib.csic.es



PhD, 1985
Universidad Complutense de Madrid
Postdoctoral, 1985-1989
National Institute for Medical Research
(MRC, UK)
Científico Titular, 1991
Jefe de Grupo, 1991
Investigador Científico, 2008
CIB, CSIC

Otros miembros | Other lab members:

Mónica Bravo Madrigal
Katarzyna Starowicz
Fabio Nicolini

<https://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=14>

El Sistema Polycomb de Regulación Epigenética

El grupo de genes Polycomb (PcG) codifica reguladores epigenéticos que forman complejos con actividad modificadora de cromatina. Bien conocidos como reguladores transcripcionales durante el desarrollo embrionario, participan críticamente en diferenciación y homeostasis celulares, actuando sobre progenitores. Nuestro trabajo se centra en los complejos que monoubiquitinan la histona H2A.

La monoubiquitinación de la histona H2A (lisina 119) correlaciona con estados de transcripcionalmente reprimidos y, fundamentalmente, depende de RING1A y RING1B, E3 protein ligasas del sistema Polycomb. Estas proteínas ligasas son parte esencial de los complejos PRC1, uno de los dos tipos de ensamblajes moleculares del sistema Polycomb. RING1A y RING1B, así como RYBP, una subunidad común a todos los complejos no canónicos PRC1, fueron identificados en el laboratorio. En la actualidad, usamos modelos murinos de pérdida de función y otros que expresan formas modificadas de subunidades PRC1 para el estudio funcional y bioquímico de subunidades PRC1.

El compartimento hematopoyético y células pluripotentes (neural, ES) son nuestros modelos de trabajo. Una observación general es la apreciación de que las subunidades PRC1 promueven proliferación/supervivencia celulares. Así, la inactivación combinada de los homólogos Ring1A y Ring1B resultan en paradas proliferativas casi inmediatas, debida al aumento de niveles de reguladores negativos de proliferación que detienen el ciclo celular antes de la fase S. Además, estas células muestran alteraciones en replicación y evidencia de inestabilidad genómica. RING1A y RING1B pueden actuar sobre el proceso replicativo en sí, o sobre las vías de reparación disparadas por el estrés replicativo. Dado el efecto dominante que el bloqueo del ciclo celular tiene sobre cualquier otro tipo de análisis de las células mutantes sería importante desacoplar esta actividades de las asociadas con regulación transcripcional.

Para esclarecer los mecanismos de acción de RING1A y RING1B utilizamos aproximaciones proteómicas dirigidas a la identificación de proteínas asociadas. Con este fin usamos una línea de ratones que expresa una forma modificada de RING1B que permite su aislamiento eficaz, previo al análisis por cromatografía líquida y espectrometría de masas. El trabajo está enfocado a líneas hematopoyéticas.

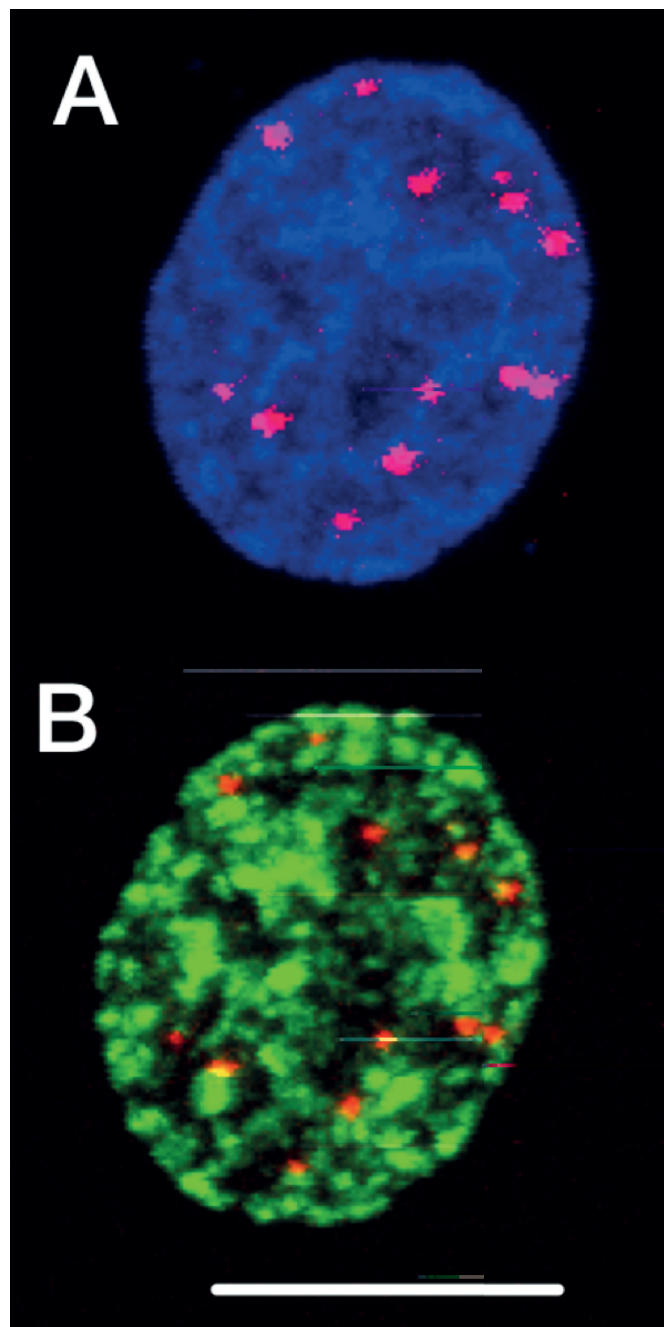


Figura 1 | Figure 1

Asociación de RING1B con la maquinaria de replicación. Sitios de interacción de RING1B con la abrazadera de replicación PCNA, detectada en un ensayo de ligación en proximidad (PLA) como focos coloreados en rojo. DNA nuclear (teñido con DAPI, A) y replicando (marcado mediante incorporación de EdU, un análogo de timidina, en verde, B). Barra, 10 μm.

Association of RING1B with the replication machinery. Proximity ligation assay (PLA) detects RING1B association to the replicative slide clamp PCNA, visualized as red foci. Total DNA (DAPI, A) and replicating DNA (B, EdU). Scale bar, 10 μm.



Epigenetic Control by the Polycomb Group of Genes

The Polycomb group (PcG) of genes encode epigenetic regulators assembled in complexes displaying chromatin modifying activities. Well known developmental regulators, they participate in cell differentiation and tissue homeostasis with an emphasis in progenitor cells. We focus on core subunits of complexes that monoubiquitylate histone H2A.

RING1A and RING1B, the evolutionary conserved Polycomb E3 ligases, are responsible for most of histone H2A (lysine 119) monoubiquitylation, a modification that correlates with transcriptional repression. RING1A and RING1B are part of the core of PRC1 complexes, one of the two major categories of Polycomb assembles. We identified RING1A and RING1B and also RYBP, a subunit unique to non-canonical PRC1 complexes. We use loss-of-function mouse models as well as mouse strains that express tagged variants for functional and biochemical analysis regarding transcriptional and non-transcriptional activities.

Currently, we investigate roles of RING1 and RYBP proteins in hematopoietic and neural homeostasis and in ES cells pluripotency. A general observation arising from these studies is the positive role that PRC1 subunits have on cell proliferation/survival. Thus, compound inactivation of Ring1A and Ring1B paralogs leads to acute proliferation arrest that involves a variety of proliferation inhibitors that prevent entry in S-phase.

A more detailed analysis of these cells, however, allowed the identification of RING1A and RING1B activities during replication and genome stability. Work to ascertain whether it is a role in assisting replication or in fixing replicative stress is underway. Understanding these activities would also help to overcome the dominant, obscuring effects that impaired cell cycle progression has on the analysis of transcriptional programs in mutant cells.

We have set up a proteomic approach aimed at identifying RING1A/RING1B partners that could illuminate mechanisms in transcriptional and non-transcriptional functions. It uses a mouse model carrying a knocked-in modification of the Ring1B locus that expresses a tagged-Ring1B protein. The model, one as physiological as it can get, also permits the access to PRC1 complexes in primary cells or in ex-vivo expanded primary cells that are not often available as established tissue culture cells lines. Ongoing works focuses on hematopoietic cell lineages.

Financiación | Funding

- BFU2010-18146 (MINECO)
- Oncocycle S2010/BMD2470 (CAM)
- FP7-People-2011-ITN
- SAF2013-47997-P (MINECO)

Publicaciones Seleccionadas Selected Publications

- Morimoto-Suzuki N, Hirabayashi Y, Tyssowski K, Shinga J, Vidal M, Koseki H, Gotoh Y [2014] *The polycomb component Ring1B regulates the timed termination of subcerebral projection neuron production during neocortical development. Development* 141:4343-53.
- Vidal M [2014] *Polycomb complexes: chromatin regulators required for cell diversity and tissue homeostasis*. pp95-139. **C. Bonifer and P.N. Cockerill** (eds.). Transcriptional and Epigenetic Mechanisms Regulating Normal and Aberrant Blood Cell Development, Epigenetics and Human Health, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Kondo T, Isono K, Kondo K, Endo TA, Itohara S, Vidal M, Koseki H [2014] *Polycomb potentiates Meis2 activation in midbrain by mediating interaction of the promoter with a tissue-specific enhancer. Dev Cell* 28:94-101.
- Martínez-Gómez AI, Villegas S, Aguado-Llera C, Bacarizo J Cámara-Artigas A, Vidal M Neira JL [2014] *The isolated N terminus of Ring1B is a well-folded, monomeric fragment with native-like structure. Protein Eng Des Sel* 27:1-11.
- Frangini, A. Sjöberg, M., Román-Trufero, M., Dharmalingam, G., Haberle, V., Bartke, T., Lenhard, B., Malumbres, M., Vidal M, Dillon N [2013] *The Aurora B Kinase and the Polycomb Protein Ring1B Combine to Regulate Active Promoters in Quiescent Lymphocytes. Mol Cell* 51:647-661.
- Yokobayashi S, Liang CY, Kohler H, Nestorov P, Liu Z, Vidal M, van Lohuizen M, Roloff TC, Peters AH [2013] *PRC1 coordinates timing of sexual differentiation of female primordial germ cells. Nature* 495: 236-240.
- van Arensbergen J, García-Hurtado J, Maestro MA, Correa-Tapia M, Rutter G, Vidal M, Ferrer J [2013] *Ring1B bookmarks genes in pancreatic embryonic progenitors for repression in adult beta cells. Genes Dev.* 27:52-63.

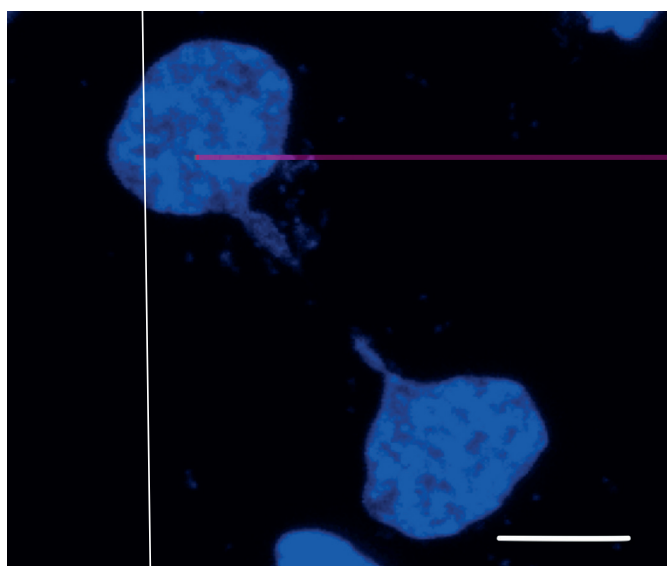


Figura 2 Figure 2

Mitosis aberrante en células mutantes que carecen de RING1A y RING1B. La tinción de DNA con DAPI muestra un puente cromosomal probablemente consecuencia de replicación incompleta. Barra, 10 μ m.

Aberrant mitosis of RING1A and RING1B-deficient cells. DAPI-stained mitosis showing chromosomal bridges indicating incomplete DNA replication. Scale bar, 10 μ m.