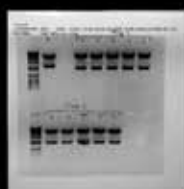
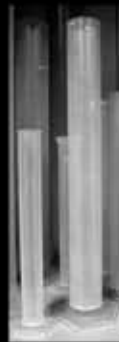


Departament de Bioquímica i Biologia Molecular
Facultat de Biologia - Universitat de Barcelona

ESTUDI FUNCIONAL DEL GEN DOR

Jordi Duran i Castells
Tesi Doctoral - Barcelona, 2007



Estudi funcional del gen DOR

Jordi Duran i Castells
TESI DOCTORAL
Barcelona, 2007

Programa de Doctorat de Biomedicina, Bienni 2002-2004
Departament de Bioquímica i Biologia Molecular
Facultat de Biologia
Universitat de Barcelona

Memòria per a optar al grau de
Doctor per la Universitat de Barcelona

Presentada per:

JORDI DURAN I CASTELLS

Vist i plau del director:

L'interessat,

Dr. Antonio Zorzano Olarte
Departament de Bioquímica i Biologia Molecular
Universitat de Barcelona

Jordi Duran i Castells

A dense pile of clear, conical microcentrifuge tubes, likely Eppendorf tubes, filling the bottom portion of the page. The tubes are scattered and overlapping, creating a textured, repetitive pattern.

conclusions

I. La proteïna DOR presenta activitat coactivadora dels receptors nuclears TR α , PPAR γ , GR α , ER α i VDR. DOR no és un activador general de la transcripció, ja que no és actiu sobre altres factors de transcripció com p53 o c-Myc. En cèl·lules musculars DOR és un efector important de l'acció de TR α ja que la repressió de DOR disminueix l'activitat de TR α en assajos de transfecció transitòria així com l'acció de les hormones tiroïdals sobre l'expressió de diferents gens..

II. DOR té un domini d'activació de la transcripció que es troba a la regió N-terminal de la proteïna. Concretament hem identificat les regions que comprenen els residus 30 a 50 i 90 a 110 com a responsables de l'activació de la transcripció. En totes dues regions hem identificat residus aromàtics que són importants en aquesta funció. Aquest domini d'activació està conservat des de l'ésser humà fins a procordats, i no presenta homologia amb cap altre domini d'activació conegut

III. Tot i tenir una potencial caixa LxxLL, la interacció de DOR amb els receptors nuclears no té lloc per aquesta. La caixa, en canvi, és important pel domini d'activació de la transcripció.

IV. La proteïna DOR es distribueix entre nucli i citosol, sent majoritàriament nuclear a cèl·lules proliferatives. La localització nuclear és mitjançada per la part C-terminal de la proteïna, concretament per la regió compresa entre els residus 163 i 203. A l'extrem N-terminal de la proteïna hi trobem una NES que és responsable de la sortida de DOR del nucli en determinades circumstàncies.

V. En cèl·lules musculars diferenciades DOR es troba al citosol. Tot i això, segueix responnent a l'arribada de T3, ja que en presència de l'hormona DOR es relocalitza formant uns agregats citosòlics. En aquest sentit DOR podria ser un efector de l'acció de la T3 tant al nucli com al citosol. La sortida del nucli que té lloc a la diferenciació muscular podria estar regulada per modificacions post-traduccionals en residus de lisina, ja que la mutació d'aquestes fa que DOR es trobi al nucli en miotubs diferenciats.

VI. Tant la vida mitja com l'activitat de la proteïna es veuen afectades quan es muten possibles centres de fosforilació. D'aquesta manera la proteïna DOR podria ser regulada per diverses modificacions post-traduccionals, que podrien actuar de forma concertada.