



Caracterización funcional de la interacción de la proteína p53 con la ubiquitina ligasa HERC2

Mónica Cubillos Rojas

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



**Caracterización funcional
de la interacción de la proteína p53
con la ubiquitina ligasa HERC2**

Mónica Cubillos Rojas

Tesis Doctoral

2014

Conclusiones

1. El sistema de geles en gradiente Tris-acetato permite la separación y el análisis simultáneo de proteínas en un rango de 10-500 kDa.
2. HERC2 interacciona con p53 en diferentes líneas celulares humanas, así como en distintos tejidos de ratones. El dominio CPH de HERC2 y los últimos 43 aminoácidos del extremo carboxilo-terminal de p53 son necesarios para la interacción entre ambas proteínas.
3. La ausencia de HERC2 reduce la actividad transcripcional de p53 sin afectar significativamente a su estabilidad. Los niveles de la proteína p21 se reducen significativamente en ausencia de HERC2.
4. HERC2 no se asocia a p53 cuando este se une al DNA del promotor p53RE1 de p21 para actuar como factor de transcripción.
5. La disminución de HERC2 aumenta el crecimiento y la proliferación celular en una manera dependiente de p53. Células deficientes en p53 no se ven afectadas por la ausencia de HERC2.
6. La regulación de HERC2 sobre p53 es independiente del proteasoma y de la actividad de MDM2.
7. HERC2 interacciona con p53 tanto en citoplasma como en núcleo, y su interacción permanece después del tratamiento con el agente genotóxico bleomicina.
8. La ausencia de HERC2 no impide que la fosforilación de p53 ni su translocación de citoplasma a núcleo en respuesta a la bleomicina.
9. Mutaciones que afectan al dominio de tetramerización de p53 impiden la interacción entre HERC2 y p53.
10. La ausencia de HERC2 disminuye la oligomerización de p53. La expresión de un fragmento de HERC2 que contiene el dominio CPH aumenta la oligomerización de p53 y su actividad transcripcional.
11. La mutación puntual de HERC2^{Pro594Leu} causa una enfermedad similar al síndrome de Angelman. Este cambio de aminoácido causa que la proteína HERC2 sea inestable.

12. La proteína mutante HERC2^{Pro594Leu} disminuye la actividad transcripcional de p53 sin afectar su estabilidad.
13. Los ratones *knockout Herc2⁵³⁰* son letales en homocigosis y mueren antes del día embrionario 7.5, indicando que *Herc2* es un gen esencial durante el desarrollo embrionario del ratón. La letalidad no se logró rescatar por ausencia del gen *p53*.