

# UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN



Asociación del receptor de  $1\alpha,25$  dihidroxivitamina D3 a dominios subnucleares: rol de la fosforilación y de la interacción con proteínas correguladoras.

Tesis doctoral presentada a la Escuela de Graduados de la Universidad de Concepción como parte de los requisitos para optar al grado de Doctor en Ciencias Biológicas

Por

**Gloria Loretto Arriagada Inostroza**

Tutor: Dr. Martín Montecino Leonard

2007

## RESUMEN

Debido a que los receptores nucleares tienen un efecto rápido en la transcripción de genes, debe existir un mecanismo específico que asegure la localización oportuna y eficiente en los sitios en que se requiere de su función. Uno de los mecanismos propuestos involucra un cambio en la distribución subnuclear y la asociación a dominios subnucleares inducido por la unión del ligando. Este mecanismo ha sido propuesto para el receptor de glucocorticoides (GR), receptor de andrógenos (AR), receptor de mineralocorticoides (MR), receptor de estrógenos y receptor de  $1\alpha,25$  dihidroxivitamina D3 (VDR). A pesar de ello, no se ha definido aún la naturaleza del dominio subnuclear al que se asociaría VDR, ni si esta proteína es capaz de asociarse a la matriz nuclear. Esta tesis se centró en investigar la asociación de VDR a matriz nuclear y como la fosforilación del receptor, así como su interacción con proteínas coactivadoras, están contribuyendo o modulando esta asociación. Mediante experimentos de colocalización con dominios previamente descritos demostramos que VDR se asocia a dominios subnucleares específicos, que son diferentes a los de los sitios de *splicing*, de los cuerpos PML y los cuerpos de Cajal. Realizando preparaciones bioquímicas e *in situ* de matriz nuclear en las que se detectó el receptor VDR endógeno o sobreexpresado en su versión silvestre o con mutaciones en el residuo de serina 51, demostramos que este receptor se asocia a matriz nuclear en presencia de ligando y que esta asociación sería modulada por al menos dos componentes; uno sería la unión del ligando y la interacción con proteínas coactivadoras asociadas a matriz nuclear y el segundo, sería la retención nuclear de VDR dada por la fosforilación del residuo de serina 51 por PKC. Además, nuestros

resultados nos permitieron descartar que el factor de transcripción óseo específico Runx2, es el responsable de la retención de VDR en la matriz nuclear.

