



**Departament de Ciències Fisiològiques II**

# **CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL DE LA PROTEÍNA HERC1**

**Francesc Garcia Gonzalo**

**Tesis Doctoral**

**2005**





# CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL DE LA PROTEÍNA HERC1

Memoria presentada por

**FRANCESC GARCIA GONZALO**

para optar al grado de Doctor en Bioquímica

Trabajo realizado bajo la dirección del **Dr. José Luis Rosa López**  
en la Unidad de Bioquímica del Departamento de Ciencias  
Fisiológicas II de la Universidad de Barcelona.

Francesc Garcia

Dr. José Luis Rosa



*A les meves dues àvies*

*A la meva mare*



# AGRAÏMENTS

## *José Luís Rosa*

Són moltes les persones a les quals he d'agrair el fet d'haver pogut arribar a la conclusió d'aquest projecte, gairebé set anys després del seu inici. Això no obstant, una d'elles sobresurt amb especial intensitat: es tracta del meu director de tesi, el José Luís. Ell m'ha fet costat en tot moment, quan les coses han anat bé i quan no han anat tan bé. D'ell he après moltíssim, tant pel que fa a la manera de treballar al laboratori com en la forma d'organitzar tot allò referent al funcionament del grup de recerca. Totes dues coses, confio, em seran de gran utilitat a partir d'ara i és a ell a qui les dedico principalment. A més de tot això, el José Luís ha estat un dels meus millors amics durant aquests anys i per aquest motiu li desitjo molt d'èxit en les seves futures investigacions sobre HERC1, de les quals, després d'uns anys inicials força durs, crec poder vaticinar que aviat arribarà l'anhelada fase de recollida de fruits. Jo ja no hi seré per recollir-los, però em complau saber que el laboratori es queda en bones mans per dur a terme aquesta tasca.

## *Els Amics*

Hi ha molta més gent amb la qual em sento endeutat. En primer lloc vull destacar els qui han estat els meus principals amics durant aquests anys. Ells han estat els artífexs del fet que jo m'hagi trobat a gust dins i fora del departament. Per a mi, aquests anys de tesi han estat com una segona escola: el Francesc que va arribar a Bellvitge el juliol de 1998 i el que ara se'n va són persones remarcablement diferents. Vull pensar que aquests canvis han estat molt positius i no haurien tingut lloc de la mateixa manera si no hagués gaudit de la inestimable companyia de gent com ara l'Arnau, l'Edu, el Llorenç, la Raquel, el Dani, el Jordi, el Jaume, el Xavi, l'Andrés, el Ricky i d'altres que no poso per no fer una llista massa llarga i avorrida. Els records d'activitats tals com les festes de la masia, les tardes soporíferes en els cursos de doctorat, la caminada de la Matagalls-Montserrat, l'aventura de l'aurora boreal, els futbolins, les esquíades i moltes altres els atresoraré d'ara endavant

de forma especial. I quan pensi en aquestes coses, pensaré en vosaltres i us estaré enormement agraït per haver compartit amb mi aquests valuosos moments de la meua vida.

### *Els Companys de feina*

Aquesta tesi he tingut la sort de fer-la en un ambient força agradable i distès, en el qual la gent sempre m'ha ajudat quan ho he necessitat. Aquí sí que faré una llista més exhaustiva, començant per la gent del meu propi laboratori, del present i del passat, com la Cristina Cruz i la Puri Muñoz, dues grans científiques que malgrat no recollir-ne tampoc gaires fruits, han estat cabdals en la recerca d'HERC1 (a totes dues els desitjo el millor en tot allò que facin), l'Eduard, el Ouadah i la Roser, les bones mans en què es queda ara el lab i l'Elena, la Diana i en Gustavo, als quals HERC1 no els va acabar de fer “el pes” i van preferir provar sort en altres llocs o oficis. Del grup del Francesc Ventura i del Francesc Vinyals, els nostres companys de seminaris i antics companys de laboratori, a més dels susdits caps, vull mencionar a l'Elisabeth Chalaux, la qual recordo que em va ensenyar quelcom tan bàsic com revelar films, cosa que ara un diria que ha sabut fer tota la vida, la Teresa López, que també em va fer una mica de mestra en la meua fase de novici, la Raquel, l'Arnau, el Nelson, la Cristina Gamell, la Cristina Lacasa, l'Antonio i la Bea, tots ells esplèndides persones amb qui ha estat un honor poder treballar. Als neurocientífics del departament també els vull agrair el seu suport així com nombroses converses interessants: al Santi, el Jordi Llorenç, la Cristina Gómez, el Pol, la Julia, la Roser, l'Eduard Balbuena, el Pere, la Judit, l'Anna Seoane, la Blanca i la Mònica Espejo. Tampoc em podré oblidar fàcilment dels asos de la PFK2, des del Ramon Bartrons, a qui sempre he considerat l'alma mater del departament i a qui també professo una gran admiració, al Lluís, un altre dels mestres que vaig tenir al principi tot i que paradoxalment era ell qui s'entestava a anomenar-me mestre a mi, la Mercè, el Joan, l'Àurea, l'Esther Adanero, la Marta, l'Anna Manzano, la Nieves i la Mònica Vallès. Gràcies també als integrants del grup d'apoptosi: al Joan, una altra persona en la qual també m'he volgut emmirallar donats el seu talent i entusiasme per la ciència, el Biel, l'Esther Castaño, la Montse, la Maria Piqué, el Dani, el Llorenç, la Clara, l'Antonio, el José



Manuel, l'Anna Maria, la Mercè i la Mireia Dalmau. Per altra banda, ha estat també un plaer compartir departament amb els biofísics: el Jordi Bermúdez, la Teresa Roig, a la qual li agraeixo a més haver tingut la generositat de prestar-me la seva targeta de pàrquing sense tenir perquè fer-ho, l'Edu, el Jordi Boada, l'Anna Vidal, la Maria Molas, el José Carlos, el Francesc Xavier i l'Àlicia. I ja per anar acabant, dono també les gràcies a la Pepita, la Fina, la Laura, la Kathryn i el Manel, de la cinquena al Ricardo, la Beatriz, la Vanessa, la Beth, la Wilmar, la Marta, el Ricky i sobretot a l'Esther, amb qui he tingut el plaer de compartir molts moments meravellosos en el darrer any, i tornant a la quarta a la gent de biologia cel·lular, especialment l'Àlex, el Benja i en Joan Blasi, qui al capdavant fou la primera persona de Bellvitge amb qui vaig parlar ara fa set anys i gràcies a la qual vaig conèixer a qui acabaria esdevenint el meu director de tesi. Per últim, dono també les gràcies als meus amfitrions durant la meva estada a Alemanya: Erich Eigenbrodt, Sybille Mazurek i Markus Ott. En definitiva, *moltes gràcies a tots !!!!!*

## *Les Àvies*

Les meves dues àvies es mereixen un apartat especial dins d'aquesta secció. No només perquè vaig estar vivint amb totes dues durant la primera meitat dels meus anys de tesi i per tant en bona mesura em van mantenir, sinó també perquè el fet de viure amb elles va suposar una experiència enormement edificant per a mi i em va permetre aprofundir en les meves arrels. Per aquest motiu aquesta tesi la dedico a les meves dues àvies, a la memòria de la meva estimada iaia Berta, que en pau descansi, i a la de tota una institució familiar, l'encara viva i increïblement lúcida iaia Severina. Infinites gràcies a les dues.

## *La Família*

La meva mare ha estat la persona de la qual més coses he rebut al llarg de la meva vida i és per això també la persona amb qui més endeutat em sento. El cert és que, tot i que a cops em resulti fàcil

oblidar-ho, no sé pas que faria sense saber que ella es troba al meu darrere per donar-me suport en tot allò que necessiti. Per aquest motiu i molts d'altres, tots els meus agraïments són pocs: gràcies Mama, perquè sense tu mai hauria arribat a ser ni una ombra del que sóc. Així mateix, vull expressar el meu més sincer agraïment als meus germans i germanes, la simple existència dels quals em fa enormement feliç: als grans, el Marc i la Lluna, i als més petits, el Marcel i el Bernat. També estic en deute amb el Ramon, el qual em va educar durant la meva adolescència i, en un gest que l'honra, sempre ha estat allà quan l'he necessitat. També agraeixo profundament al Papa la seva tasca paternal, així com el fet d'haver sufragat els costos de la pràctica totalitat dels meus estudis. A l'Olga li agraeixo sobretot que sigui tan bona mare dels meus germans petits, a més de tot el que ha fet per mi durant aquests anys. Per acabar, no em vull pas oblidar dels meus abundants cosins i cosines, tiets i tietes, i altres parents amb qui he passat molt bons moments. També voldria aprofitar l'avinentesa per retre homenatge als meus dos avis, l'avi Paco i el iaio Herminio, que en pau descansin.

# TABLA DE CONTENIDOS

	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Las proteínas HERC	1
1.1.1. Definición	1
1.1.2. El dominio RLD	1
1.1.3. El dominio HECT	11
1.1.4. Las proteínas HERC en el ser humano	17
1.1.4.1. La proteína HERC1	18
1.1.4.2. La proteína HERC2	23
1.1.4.3. La proteína HERC3	29
1.1.4.4. La proteína HERC4	30
1.1.4.5. La proteína HERC5	32
1.1.4.6. La proteína HERC6	35
1.1.5. Evolución de los genes HERC	36
2. OBJETIVOS	41
2.1. Identificación de moléculas asociadas a HERC1	41
2.2. Análisis de la localización subcelular de HERC1	41
2.3. Estudio de los efectos de la silenciación de HERC1	41
2.4. Estudio de los efectos de mutaciones en HERC1	42
3. MATERIALES Y MÉTODOS	43
3.1. Reactivos	43
3.2. Plásmidos	43
3.3. Anticuerpos	45
3.4. Líneas celulares, transfecciones y RNAi	46
3.5. Sistema de los dos híbridos en levadura	47
3.6. Expresión y purificación de proteínas	48
3.7. SDS-PAGE y Western blot	49
3.8. Experimentos de pull-down	50
3.9. Ensayos de ubiquitinación	51
3.10. Actividades enzimáticas	51
3.11. Cromatografía de filtración en gel	52
3.12. Experimentos de inmunoprecipitación	52
3.13. Experimentos de disociación e intercambio de nucleótidos	53
3.14. Slot-blots	54
3.15. Ensayos de unión a fosfolípidos	54
3.16. Técnicas inmunocitoquímicas	55
3.17. Microscopía confocal	55
3.18. Técnicas de DNA recombinante	56
3.19. Centrifugación en gradiente de sacarosa	58
3.20. Experimentos de internalización de EGF, transferrina y dextrano	59
3.21. Genotipaje de ratones	60

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	62
4.1. Identificación de moléculas asociadas a HERC1	62
4.1.1. Interacción entre HERC1 y M2PK	62
4.1.2. Interacción entre HERC1 y CLC	75
4.1.3. Interacción entre HERC1 y fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato	77
4.1.4. Interacción entre HERC1 y otros fosfolípidos	81
4.2. Análisis de la localización subcelular de HERC1	84
4.2.1. Análisis de la localización subcelular de HERC1 por microscopía confocal	84
4.2.1.1. Colocalización entre HERC1 y marcadores de vías endocíticas	84
4.2.1.2. Colocalización entre HERC1 y marcadores de la vía secretora	89
4.2.2. Efecto del fluoruro de aluminio sobre la localización subcelular de HERC1	96
4.2.2.1. HERC1 se halla en protrusiones de membrana ricas en actina	96
4.2.2.2. La sobreexpresión de HERC1 no afecta a la formación de protrusiones	98
4.2.2.3. HERC1 colocaliza con PI(4,5)P <sub>2</sub> en las protrusiones de actina	100
4.3. Estudio de los efectos de la silenciación de HERC1 por RNAi	103
4.3.1. Efecto del RNAi de HERC1 sobre endocitosis	105
4.3.2. Efecto del RNAi de HERC1 sobre la vía secretora	108
4.4. Estudio de los efectos de mutaciones en HERC1	111
4.4.1. Estudio de proteínas de fusión entre GFP y formas delecionadas de HERC1	111
4.4.2. Estudio de la mutación tambaleante	123
5. DISCUSIÓN FINAL	130
6. CONCLUSIONES	135
7. REFERENCIAS	138
8. ARTÍCULOS	158

## **TABLA DE FIGURAS**

	Página
Figura 1. Estructura del dominio RLD de RCC1	2
Figura 2. Regulación de la actividad de las GTPasas de la superfamilia de Ras	3
Figura 3. Alineamiento múltiple de RLDs	4-5
Figura 4. Árbol filogenético de RLDs	7
Figura 5. Estructura del dominio HECT de E6AP unido a Ubch7	12
Figura 6. Alineamiento múltiple de HECTs	13
Figura 7. Árbol filogenético de HECTs	14
Figura 8. Mecanismo de ubiquitinación de proteínas	15
Figura 9. Tipos de ubiquitinación y sus funciones	16
Figura 10. Los genes HERC	17
Figura 11. Las proteínas HERC	19
Figura 12. Árbol filogenético de las proteínas HERC	37
Figura 13. Orígenes de los genes HERC	38
Figura 14. Interacción entre HECT de HERC1 y M2PK en levadura	63
Figura 15. La piruvato quinasa tipo M2	64
Figura 16. Isoenzimas de la piruvato quinasa	65
Figura 17. Posible lugar de unión a M2PK en el HECT de HERC1	67
Figura 18. Interacción in vitro entre el HECT de HERC1 y M2PK	68
Figura 19. Interacción HERC1-M2PK en células de insecto	69
Figura 20. Localización subcelular de M2PK y HERC1	70
Figura 21. M2PK no parece ser un sustrato de ubiquitinación	72
Figura 22. Alteraciones en HERC1 no afectan a la actividad enzimática de M2PK	73
Figura 23. El HECT de HERC1 no altera la estructura cuaternaria de M2PK	74
Figura 24. Interacción entre HERC1 y CLC	76
Figura 25. HERC1 es un factor disociador de GDP para ARF6	78
Figura 26. Requerimiento de PI(4,5)P <sub>2</sub> para la actividad GRF de HERC1	79
Figura 27. El dominio RLD1 de HERC1 tiene afinidad por varios fosfolípidos	82
Figura 28. Interacción de HERC1 con fosfoinosítidos	83
Figura 29. HERC1 sólo colocaliza débilmente con dextrano	85
Figura 30. HERC1 no colocaliza con transferrina	86
Figura 31. HERC1 no colocaliza con EGF	87
Figura 32. HERC1 no colocaliza con marcadores endosomales	88
Figura 33. HERC1 no colocaliza con VSVG-GFP	91
Figura 34. HERC1 se halla en vesículas asociadas al Golgi pero no en las cisternas	92
Figura 35. Efecto de BFA sobre colocalización HERC1-GM130	94
Figura 36. HERC1 se transloca a protrusiones de actina tras activación de ARF6	97
Figura 37. HERC1 no afecta al grado de activación de ARF6 en HeLa	99
Figura 38. HERC1 colocaliza con PI(4,5)P <sub>2</sub> y PIP quinasa en las protrusiones de actina	101
Figura 39. RNAi de HERC1	104
Figura 40. HERC1-siRNA no afecta la localización de proteínas endocíticas	105
Figura 41. HERC1-siRNA no afecta la internalización de EGF en HeLa	106
Figura 42. HERC1-siRNA no afecta la degradación de EGFR	107
Figura 43. HERC1-siRNA no afecta la localización de proteínas de la vía secretora	109

Figura 44. HERC1-siRNA no afecta al transporte a la membrana de VSVG y EGFR	110
Figura 45. Proteínas de fusión entre GFP y HERC1	112
Figura 46. Western blot de las proteínas de fusión entre GFP y HERC1	113
Figura 47. Localización subcelular de las proteínas de fusión GFP-HERC1	114
Figura 48. Mapeo de la secuencia de HERC1 que da lugar a acumulaciones	116
Figura 49. Las acumulaciones de HERC1 contienen ubiquitina	118
Figura 50. Las acumulaciones de HERC1 son probablemente agregados proteicos	120
Figura 51. El dominio RLD1 de HERC1 inhibe la internalización de EGF	121
Figura 52. Los dominios RLD1 y RLD2 bloquean la internalización de EGF	122
Figura 53. La mutación tambaleante del ratón	124
Figura 54. Posible ubicación y papel de la glicina-483 de HERC1	125
Figura 55. La mutación tbl no afecta la localización subcelular de RLD1	126
Figura 56. La mutación tbl no afecta a la inhibición de la endocitosis causada por RLD1	127
Figura 57. Genotipaje de los ratones tambaleante	129

## TABLA DE ABREVIATURAS

<u>Abreviatura</u>	<u>Significado / Definición</u>
Ado	Adenosina
ADP	Adenosina 5'-difosfato
AMP	Adenosina 5'-monofosfato
APC	Complejo promotor de la anafase
ARF	Factor de ADP-ribosilación
ARNO	Proteína abridora del lugar de unión a nucleótido de ARF
BCA	Ácido bicinconínico
$\beta$ -COP	Subunidad beta del coatómero
BFA	Brefeldina A
$\beta$ -ME	2-mercaptoetanol
BSA	Albúmina sérica bovina
bp	Par de bases
CCVs	Vesículas recubiertas de clatrina
Cdc42	Cell division cycle-42
Cdk1	Quinasa dependiente de ciclinas-1 (p34 <sup>cdc2</sup> )
cDNA	DNA complementario
Ceb1	Proteína de unión a ciclina E
cGMP	Guanosina 3',5'-monofosfato cíclico
CHC	Cadena pesada de la clatrina
CI-M6PR	Receptor de manosa-6-fosfato independiente de cationes
CLC	Cadena ligera de la clatrina
COP-I	Vesículas de coatómero de tipo I
COP-II	Vesículas de coatómero de tipo II
Cyt b5	Dominio homólogo al citocromo b5
dCTP	Desoxicitidina 5'-trifosfato
DelGEF	GEF asociado a locus de sordera
DelGIP1	Proteína-1 que interacciona con DelGEF
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
dNTPs	Desoxinucleósidos trifosfato
DOC	Dominio homólogo a la subunidad Doc/Apc10 del APC
dsRNA	RNA de doble hebra
DTT	Ditiotreitol
E1	Enzima activador de la ubiquitina (Uba)
E2	Enzima conjugador de la ubiquitina (Ubc)
E3	Ubiquitina ligasa (Ubl)
E6	Oncoproteína E6 de HPV-16
E6AP	Proteína asociada a E6
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EEA1	Autoantígeno de endosomas tempranos-1
EGF	Factor de crecimiento epidérmico
EGFR	Receptor de EGF
ENU	N-etil-N-nitrosourea
ER	Retículo endoplásmico
ERES	Lugares de salida del ER (elementos de transición del ER)
ERGIC	Compartimento intermedio entre ER y Golgi
ERGIC53	Proteína de 53 kDa del ERGIC
F-actina	Actina filamentosa

FBS	Suero fetal bovino
FITC	Isotiocianato de fluoresceína
Flag	Epítipo Flag (DYKDDDDK)
FSH	Hormona estimulante de los folículos
FYVE	Fab1p, YOTB, Vac1p y EEA1
GAL4	Factor de transcripción de <i>S.cerevisiae</i> involucrado en el metabolismo de la galactosa
GAL4AD	Dominio de activación de la transcripción de GAL4
GAL4BD	Dominio de unión al DNA de GAL4
GAP	Proteína activadora de la actividad GTPasa
GDP	Guanosina difosfato
GEF	Factor intercambiador de nucleótidos de guanina
GFP	Proteína fluorescente verde
GH	Hormona del crecimiento o somatotropina
GM130	Proteína de 130 kDa de la matriz del Golgi
GMPt-1	Proteína de la matriz del trans-Golgi-1
GRASP65	Golgi reassembly stacking protein of 65 kDa
GRF	Factor disociador de nucleótidos de guanina
GST	Glutación S-transferasa
GTP	Guanosina trifosfato
GTPasa	GTP hidrolasa
GTP $\gamma$ S	Guanosina 5'-( $\gamma$ -tio)-trifosfato
HA	Epítipo HA (residuos 98-106 de la hemaglutinina del virus de la gripe humana)
HECT	Dominio homólogo al extremo COOH de E6AP
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico
HERC	Gen o proteína con dominios HECT y RLD
HGNC	Comité de nomenclatura génica de HUGO
His	Hexapéptido formado por seis residuos de histidina
HPV-16	Papilomavirus humano tipo 16
HRP	Peroxidasa de rábano picante
HSMECs	Células endoteliales microvasculares de piel humana
Hsp70	Proteína de choque térmico de 70 kDa
HUGO	Organización del genoma humano
ID	Identidad
IgG	Inmunoglobulinas G
IL-1 $\beta$	Interleucina 1-beta
IPTG	Isopropil- $\beta$ -D-1-tiogalactopiranosido
jdf2	Síndrome de desarrollo juvenil y fertilidad-2 (rjs)
kb	Kilobases (miles de pares de bases)
kDa	Kilodaltons
KDELR	Receptor de KDELR
LB	Medio de cultivo de Luria
LDH	L-lactato deshidrogenasa
LH	Hormona luteinizante
LIMP-II	Proteína integral de membrana de lisosomas-II
LLnL	N-acetil-leucil-leucil-norleucinal
LPA	Ácido lisofosfatídico
LPC	Lisofosfatidilcolina
LPS	Lipopolisacárido
M2PK	Piruvato quinasa tipo M2
MAPK	Proteína quinasa activada por mitógenos
M-H	Dominio Mindbomb-Herc2
mRNA	RNA mensajero
MVBs	Endosomas multivesiculares
Myc	Epítipo Myc (residuos 408-439 de la proteína p62 <sup>c-myc</sup> humana)



NADH	Forma reducida del dinucleótido de nicotinamida y adenina
NFκB	Factor nuclear kappa B
Ni-NTA	Ácido nitrilotriacético con iones Ni <sup>2+</sup> coordinados
NLS	Señal de localización nuclear
ORF	Marco abierto de lectura
p70-S6K	p70-S6 quinasa
PA	Ácido fosfatídico
PAM	Proteína asociada al factor de transcripción c-Myc
PBS	Salino tamponado con fosfato
PC	Fosfatidilcolina
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PE	Fosfatidiletanolamina
PEI	Polietilenimina
PEP	Fosfoenolpiruvato
PFA	Paraformaldehído
PH-PLCδ1	dominio de homología a plestrina de la fosfolipasa C-delta-1
Pi	Ion mono- o dihidrógenofosfato
PI	Fosfatidilinositol
PI(3)P	Fosfatidilinositol-3-monofosfato
PI(4)P	Fosfatidilinositol-4-monofosfato
PI(5)P	Fosfatidilinositol-5-monofosfato
PI(3,4)P <sub>2</sub>	Fosfatidilinositol-3,4-difosfato
PI(4,5)P <sub>2</sub>	Fosfatidilinositol-4,5-difosfato
PI(3,5)P <sub>2</sub>	Fosfatidilinositol-3,5-difosfato
PI(3,4,5)P <sub>3</sub>	Fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato
PIP	Fosfoinosítidos
PIPKα	PI(4)P 5-quinasa
PK	Piruvato quinasa
PMSF	Fluoruro de fenilmetilsulfonil
PPi	Iones pirofosfato
PS	Fosfatidilserina
PVDF	Fluoruro de polivinilideno
PWS	Síndrome de Prader-Willi
Rab	Familia de GTPasas pequeñas de la superfamilia de Ras
Rac	GTPasas pequeñas pertenecientes a la familia de Rho
Ran	Proteína nuclear relacionada con Ras
Ras	Familia de GTPasas pequeñas descubiertas como los oncogenes existentes en los virus de los sarcomas murinos de Harvey y Kirsten
Rb	Proteína del retinoblastoma
RCC1	Regulador de la condensación cromosómica-1
Rho	Familia de GTPasas pequeñas de la superfamilia de Ras
RING	Dedo de zinc de tipo RING (really interesting new gene)
rjs	Síndrome de enanismo, movimientos bruscos y esterilidad (jdf2)
RLD	Dominio homólogo a RCC1
RNA	Ácido ribonucleico
RNAi	Interferencia por RNA
RPGR	Regulador de GTPasas de la retinitis pigmentosa
RPGRIP	Proteína que interacciona con RPGR
SDS	Dodecilsulfato sódico
SDS-PAGE	Electroforesis en gel de poliacrilamida con SDS
Sec7	Dominio homólogo a la proteína Sec7p de <i>S.cerevisiae</i>
SH3	Dominio-3 de homología a Src
siRNA	RNA interferente pequeño
Smurf1	Factor regulador de la ubiquitinación de Smads-1

SNF1	Sucrose Non-Fermenting-1
SNF4	Sucrose Non-Fermenting-4
Sph(1)P	Esfingosina-1-fosfato
SPRY	Dominio homólogo a splA y al receptor de rianodina
tbl	Tambaleante
TGN	Red trans-Golgi
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral-alfa
TopBP1	Proteína de unión-1 a la DNA topoisomerasa II
TRITC	Isotiocianato de rojo de Texas
TSC	Complejo de la esclerosis tuberosa
Ubc	Enzima conjugador de ubiquitina (E2)
WD40	dominio homólogo a la subunidad beta de las proteínas G heterotriméricas
wt	tipo salvaje
VSV-G	Glucoproteína del virus de la estomatitis vesicular
VTCs	Compartimentos túbulo-vesiculares
X-gal	5-bromo-4-cloro-3-indolil- $\beta$ -D-galactopiranosido
ZZ	Dedo de zinc de tipo ZZ