

Regulación de la expresión génica.

Las células deben de responder continuamente a cambios ambientales para lo que deben de utilizar aquella parte de la información genética que poseen.

El nivel más elemental de control de la transcripción se produce por la existencia de secuencias específicas de bases en el ADN (zona promotora) con las que interacciona ARN polimerasa, en una fase llamada iniciación

La regulación génica explica el distinto comportamiento y las características diferenciales de las distintas células de un organismo (que poseen los mismos genes o información genética)

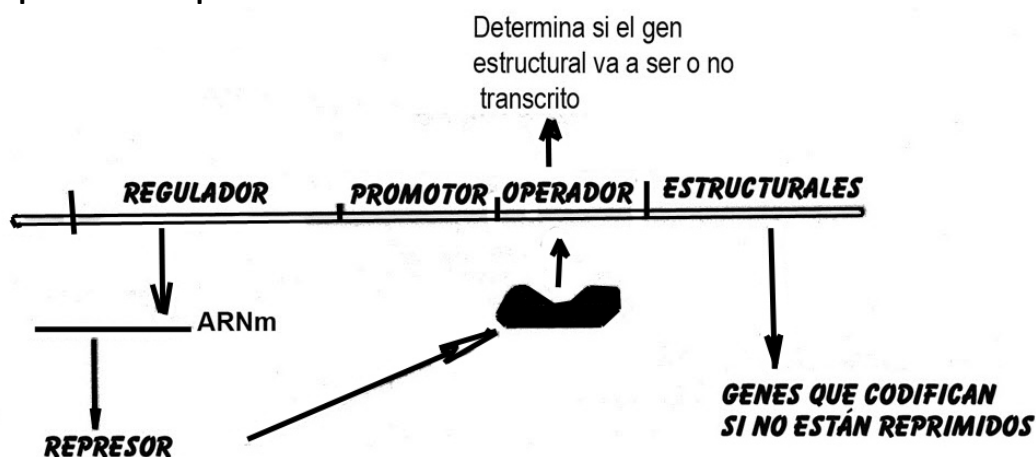
A nivel metabólico en una célula existen tres tipos de enzimas:

- **Enzimas constitutivas:** responsables de los procesos vitales fundamentales, existen siempre en la célula
- **Enzimas inducibles:** se forman en determinadas condiciones. Por ejemplo al suministrar lactosa en lugar de glucosa una bacteria, ésta produce tres enzimas (entre ellas la galactosidasa) que permiten el catabolismo de este disacárido.
- **Enzimas reprimibles:** se dejan de producir cuando los compuestos cuya formación favorecen, no son necesarios en ese momento para la célula o hay un exceso de ellos. Por ejemplo la histidinsintetasa necesaria para la formación de la histidina, deja de producirse cuando en la célula hay un exceso de histidina.

Regulación de la expresión génica en bacterias: Modelo de Jacob y Monod

A principios de 1970 F. Jacob y J. Monod del instituto Pasteur de Paris propusieron un modelo denominado operón para la regulación de la expresión génica en bacterias.

Un operón es un conjunto de genes que codifican para proteínas diferentes implicadas en procesos bioquímicos relacionados



Elementos del operón

Los *genes estructurales* (GE, GE₂, GE₃...). Contienen información para la síntesis de las proteínas participantes en un determinado proceso bioquímico. Todos estos genes se *transcriben* en un único ARNm policistrónico, cuya traducción da lugar a las proteínas que participan en dicho proceso.

- **El gen regulador (R).** Codifica una proteína reguladora que puede ser de dos tipos:
 - Represora (puede encontrarse *activa o inactiva*), que da lugar a un sistema de regulación negativo de la expresión génica porque no deja que tenga lugar la transcripción
 - Activadora, que permite un sistema de regulación positivo (porque facilita la unión del ARN polimerasa con los promotores específicos de la transcripción).
- **El promotor (P).** Está constituido por la secuencia TATA box, próxima a los genes estructurales, que señala el inicio de la transcripción y es el lugar donde se une el enzima ARN polimerasa
- **El operador (O).** Es una región intercalada entre el promotor y los genes estructurales que posee una secuencia característica reconocida por la proteína represora activa a la cual se une, de manera que, cuando el operador queda *bloqueado* con la proteína represora, impide físicamente el acceso del ARN polimerasa al promotor y la transcripción se *interrumpe*.

Cuando una bacteria necesita elaborar una determinada proteína debe de separar el operador del represor y para ello utiliza dos tácticas:

- > Inducción enzimática: El operón Lac
- > Represión enzimática: El operón His

> Inducción enzimática: El operón Lac.

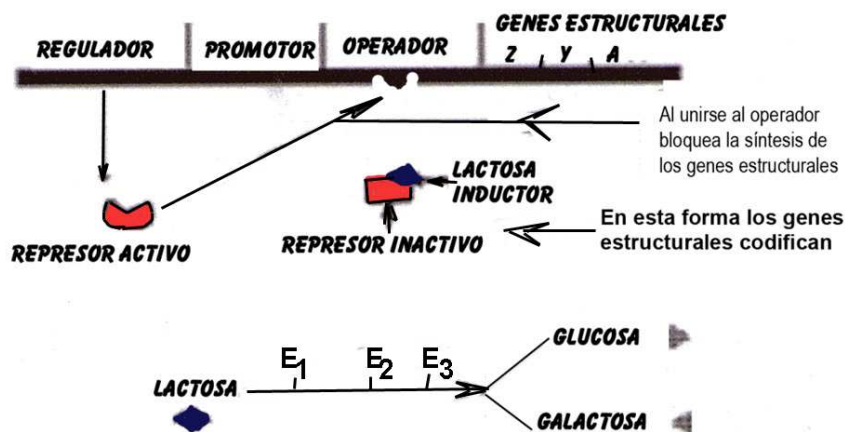
El gen regulador dirige la síntesis de una proteína represora que tiene dos lugares activos:

- Uno para la unión con el gen operador
 - El otro para la unión con la lactosa (el inductor)
- ❖ Si en el medio no hay lactosa la proteína represora se une al operador y los genes estructurales no transcriben
- ❖ Si en el medio hay lactosa, se une al segundo lugar activo de la proteína represora lo que provoca un cambio alostérico que da lugar a que la proteína represora se desprenda del operador, al quedar libre la ARN polimerasa puede unirse al promotor y si se realiza la transcripción.

La transcripción da lugar a un conjunto de enzimas que transforman la lactosa en galactosa y glucosa

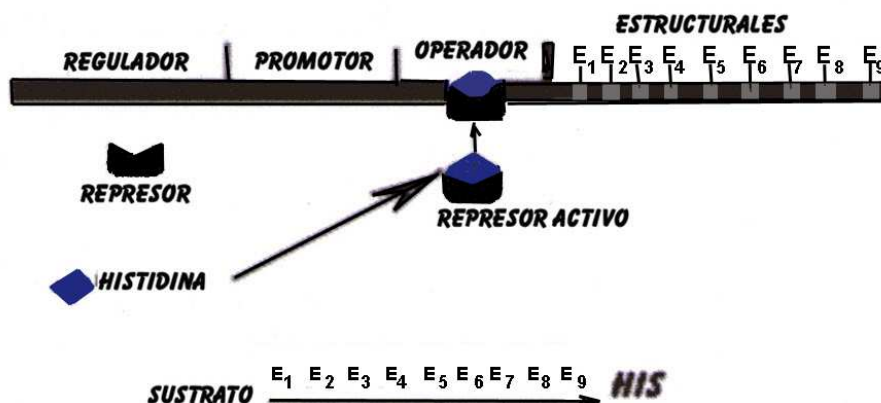
Cuando al ser metabolizada descenden los niveles de lactosa, el represor vuelve a activarse y la expresión génica queda reprimida.

A mayor cantidad de lactosa mayor nivel de producción de enzimas



> Represión enzimática: El operón His.-

El operón histidina regula la síntesis de nueve enzimas que participan en la biosíntesis de este aminoácido. En este caso la **proteína represora normal es inactiva**, permitiendo la transcripción por la ARN-pol de los genes estructurales que codifican para la síntesis de los enzimas que intervienen en la elaboración de la histidina.



- Cuando comienza a existir un exceso de histidina sus moléculas se comportan como un ligando activador de la proteína represora que bloquea al operador y los genes estructurales no codifican por lo que dejan de elaborarse los enzimas que catalizan la biosíntesis de la histidina
- Si disminuye la concentración de histidina vuelve a desactivarse el represor que al separarse del operador permite la transcripción de los genes estructurales se elaboran los enzimas

Regulación de la expresión génica en células eucariotas

Las células de los organismos pluricelulares deben responder rápidamente a una gran variedad de mensajes químicos internos que reciben en forma de *hormonas*, *neurotransmisores* y demás *mensajeros* procedentes de los sistemas de coordinación.

Sobre todo, deben responder en la etapa del desarrollo embrionario a un conjunto de *decisiones programadas* que indican qué genes exactamente se van a activar y cuáles se van a reprimir. Una célula de un embrión humano, por ejemplo, que ocupa un lugar concreto en el embrión, en el *momento* oportuno «censura» ciertas partes de su genoma y expresa otras, lo que la convertirá en uno de los 250 tipos distintos de células que se han especializado en llevar a cabo una determinada función.

El control de la transcripción

El mecanismo de regulación más importante y generalizado, que supone mayor ahorro energético -igual que en las bacterias- es el que ejerce el control sobre la transcripción de los genes mediante la activación de unos y la represión de otros.

1.- Activación de la transcripción

Puesto que los genes eucariotas están densamente «empaquetados», resultan en un principio *inaccesibles* para ser transcritos por el ARN polimerasa. Recordarás que el ADN se encuentra unido a las histonas y forma la cromatina, que es una estructura compacta. Esto significa que antes de la *transcripción* es necesario un proceso de *desempaquetamiento* de una región de la cromatina. Por esta razón, la activación de la transcripción se lleva a cabo en dos fases.

Primera fase: descondensación de la cromatina

Frente a señales reguladoras del medio interno (ciertas hormonas y algunos factores activadores de la transcripción) la cromatina de una región determinada se *descondensa* durante un periodo de tiempo corto, pero suficiente para que se *transcriban* los genes localizados en esa zona. Para ello, las histonas del nucleosoma se disgregan y el ADN se *desenrolla*, adoptando una configuración extendida que facilita el acceso del enzima ARN polimerasa hasta el lugar donde se encuentra el promotor del gen específico que se va a transcribir.

Segunda fase: activación de la «computadora» transcripcional

La compleja maquinaria que regula la transcripción en eucariotas se asemeja a una computadora que *procesa* la combinación adecuada de señales y *decide* si un gen se activa o no, pues la unión de la ARN polimerasa con el promotor requiere la *cooperación* de una gran variedad de *factores proteicos de la transcripción*. Estos, por una parte, interaccionan y se activan entre sí, y por otra, son capaces de reconocer las secuencias de ADN potenciadoras o *enhancers* de los genes diana, a las que se unen mediante una serie de motivos o dominios estructurales característicos de cada factor, entre los que se encuentran la hélice-giro-hélice, la cremallera de leucinas y los dedos de zinc.

Muchas hormonas proteicas (como la *insulina*) o esteroideas (como la *progesterona*) se unen a receptores celulares específicos y activan determinados factores de la transcripción. Cuando éstos se unen a los potenciadores característicos de cada tejido, inducen la expresión de ciertos genes que codifican proteínas esenciales en la respuesta *hormonal*; así, por ejemplo, la *insulina* provoca en la mayoría de los tejidos la síntesis de enzimas responsables del metabolismo de la glucosa, mientras que la *progesterona* estimula en las células del útero la síntesis de determinadas proteínas necesarias para la implantación del embrión en la pared del útero.

2.- Represión de la transcripción

Puesto que las células eucariotas de los organismos pluricelulares se han *especializado* en la realización de una tarea, es evidente que no necesitan expresar todos sus genes. Así, por ejemplo, las *neuronas* no necesitan expresar los genes que codifican la *hemoglobina*, ni los *eritrocitos* necesitan expresar los genes que controlan la síntesis de *neurotransmisores*.

Pero si todas las células de un organismo contienen los mismos genes, pues todas proceden de las múltiples *divisiones mitóticas* del cigoto, *¿cómo han conseguido «silenciar» parte de su genoma?*

- Una posibilidad es impedir que la cromatina se descondense. De hecho, existe un tipo de cromatina denominada heterocromatina, que presenta mayor grado de *empaquetamiento* con el fin de que determinados genes no se transcriban y permanezcan funcionalmente *inactivos*.
- Otra posibilidad es que determinadas regiones de la *doble hélice* del ADN adopten la configuración Z, que, al parecer son zonas donde los genes se encuentran *inactivados*, ya que la hélice Z puede afectar a la *configuración geométrica* del potenciador o del promotor, lo que impediría su unión con el ARN polimerasa.
- También es posible que un gen se *reprima* después de un tiempo de haber sido activado para dar una respuesta a un factor del ambiente interno, en este caso, bastaría con que otros factores de la transcripción se unieran a las secuencias silenciadoras y dificultaran el acceso del ARN polimerasa al promotor.

Control a nivel del procesamiento del ARNm: empalme alternativo

El empalme alternativo es un mecanismo muy difundido mediante el cual un solo gen puede codificar dos o más proteínas relacionadas. Muchos genes (y por lo tanto sus transcritos primarios) contienen numerosos intrones y exones. En muchos casos, hay más de una vía para procesar un transcrito primario particular.