

# LA REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA EN EUCARIOTAS

Estructura de cromatina



Procesamiento

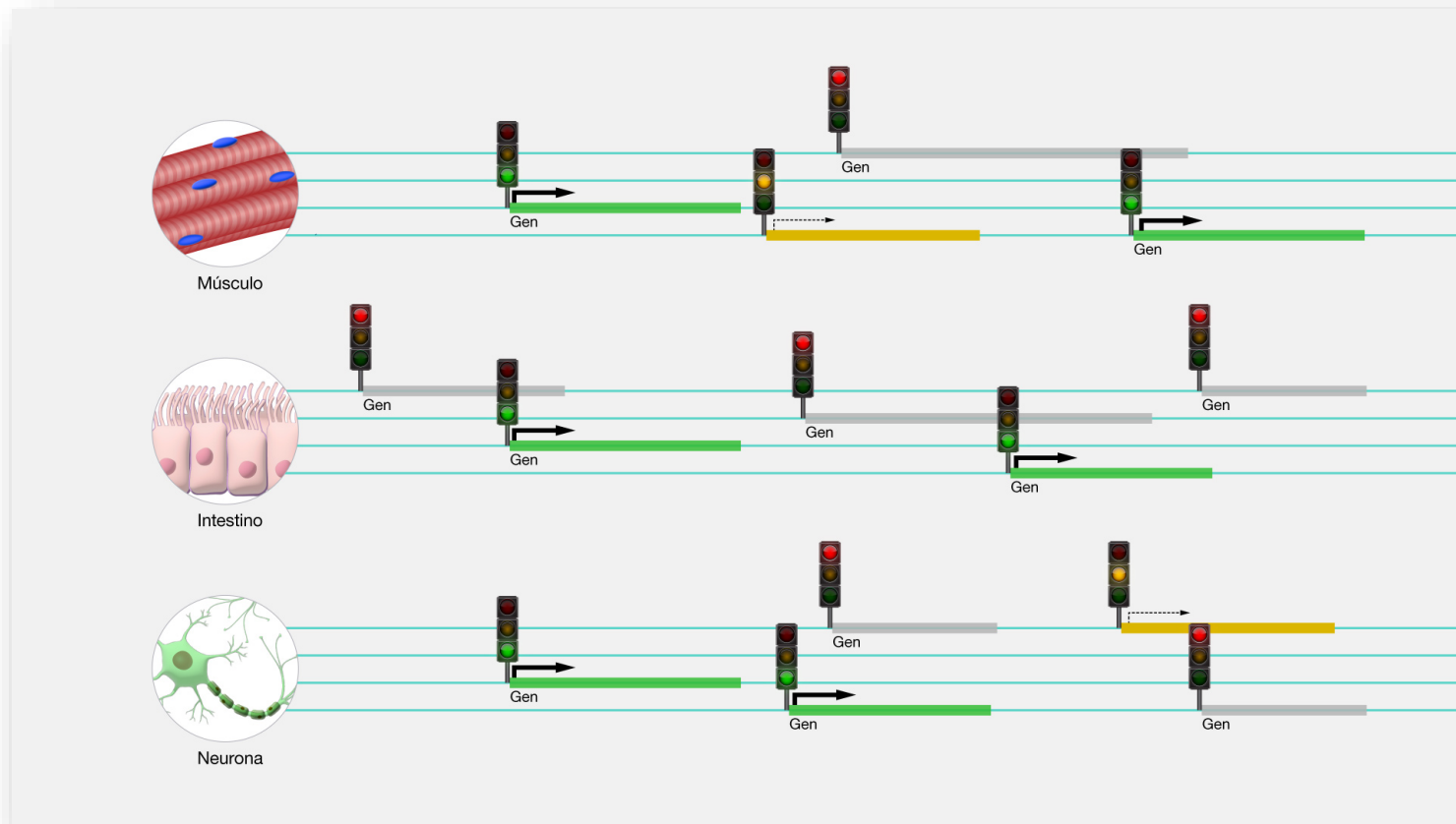
Procesamiento

ARNm

Proteína activa

Núcleo

Todas las células de un organismo multicelular con tejidos especializados poseen los mismos genes. Entonces, **¿cómo es que en un mismo organismo una célula puede diferenciarse en un glóbulo blanco y otra en célula de la piel?**



No basta con conocer la secuencia del genoma completo, hay que caracterizar las proteínas que los genes ordenan elaborar.

La **regulación génica** son procesos que usan las células para controlar el momento, la ubicación y el nivel de expresión de los genes.

- ✓ Diferentes células en un organismo multicelular pueden expresar grupos muy diversos de genes, aun cuando contienen el mismo ADN.
- ✓ El grupo de genes expresados en una célula determina el grupo de proteínas y de ARN funcionales que contiene, y le da sus características únicas.
- ✓ En los eucariontes como los humanos, la expresión de los genes involucra muchos pasos y su regulación puede ocurrir en cualquiera de ellos. Sin embargo, muchos genes se regulan principalmente en el nivel de la transcripción.

## ¿Cómo "deciden" las células cuáles genes activar?

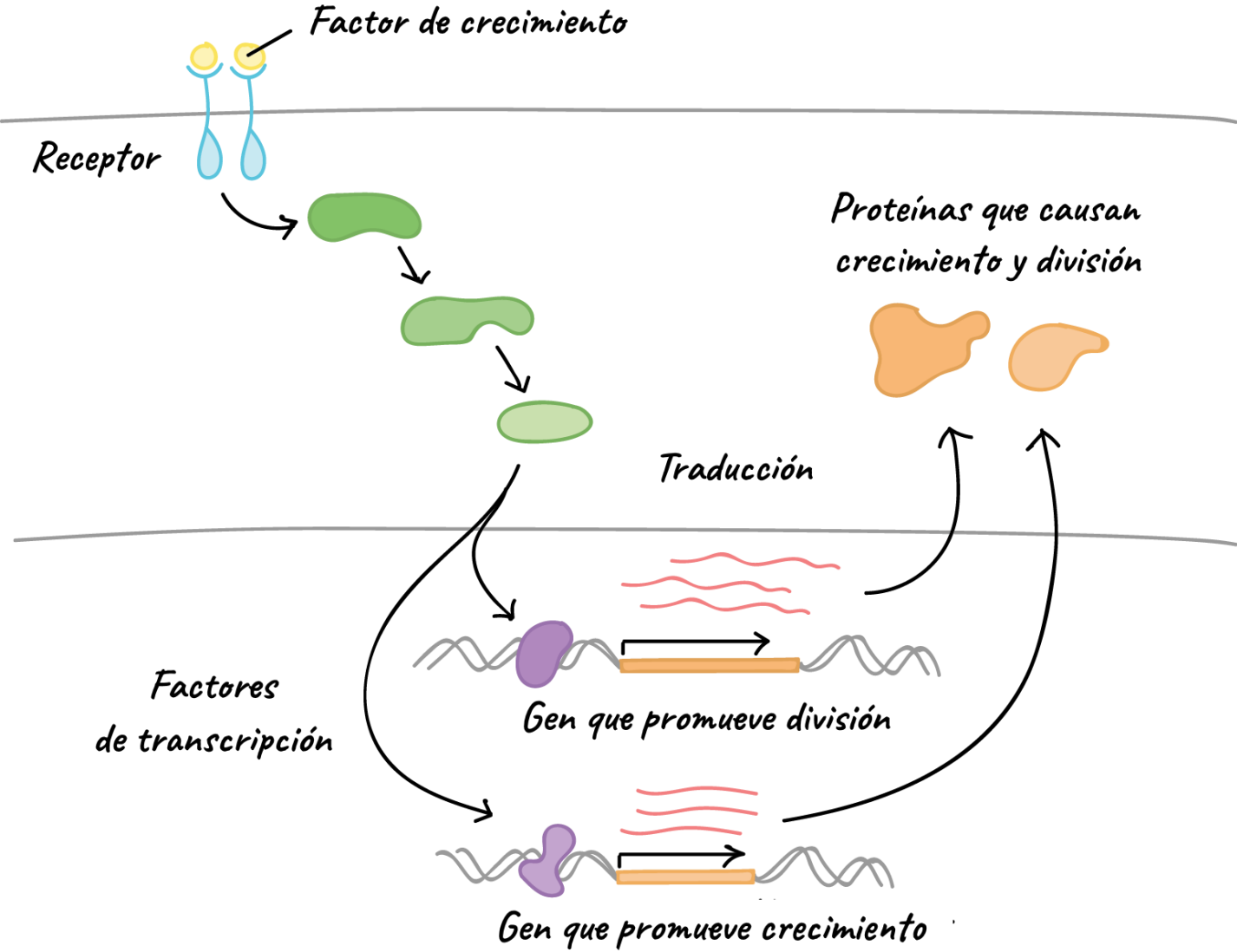
En general, el patrón de la expresión génica de una célula lo determina la información tanto del interior como el exterior de la célula.



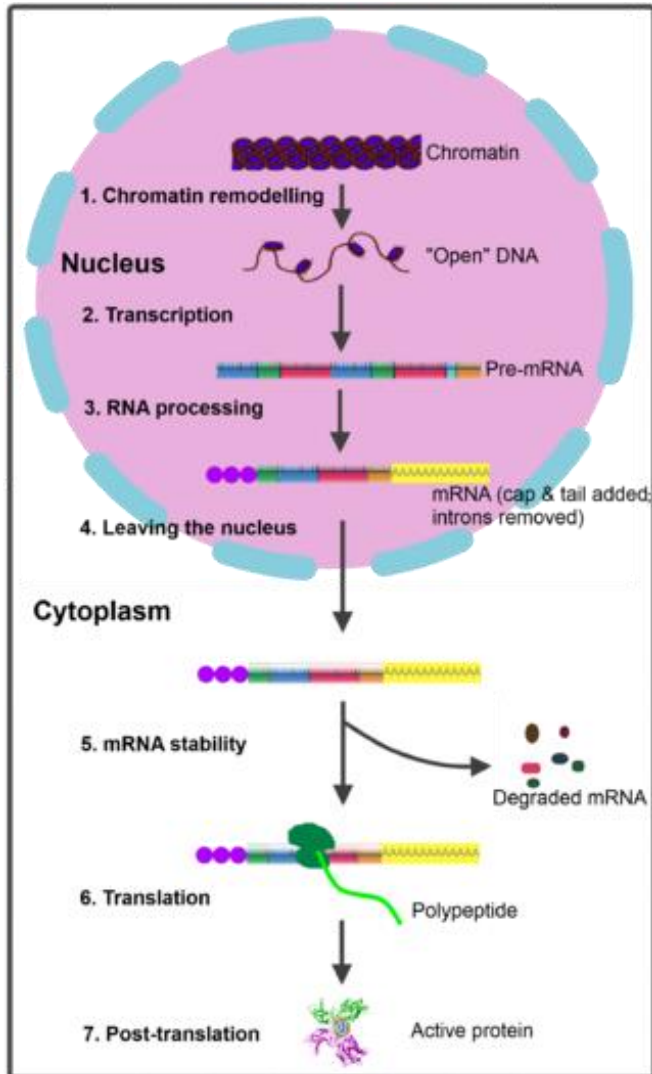
Las células tienen vías moleculares que convierten la información –tal como la unión de una señal química a su receptor– en un cambio en la expresión del gen.

- Ejemplos de información del interior de la célula: las proteínas que heredó de su célula madre, si su ADN está dañado y cuánto ATP tiene.
- Ejemplos de información del exterior de la célula: señales químicas de otras células, señales mecánicas de la matriz extracelular y niveles de nutrientes.

Ejemplo: cómo las células responden a los factores de crecimiento.



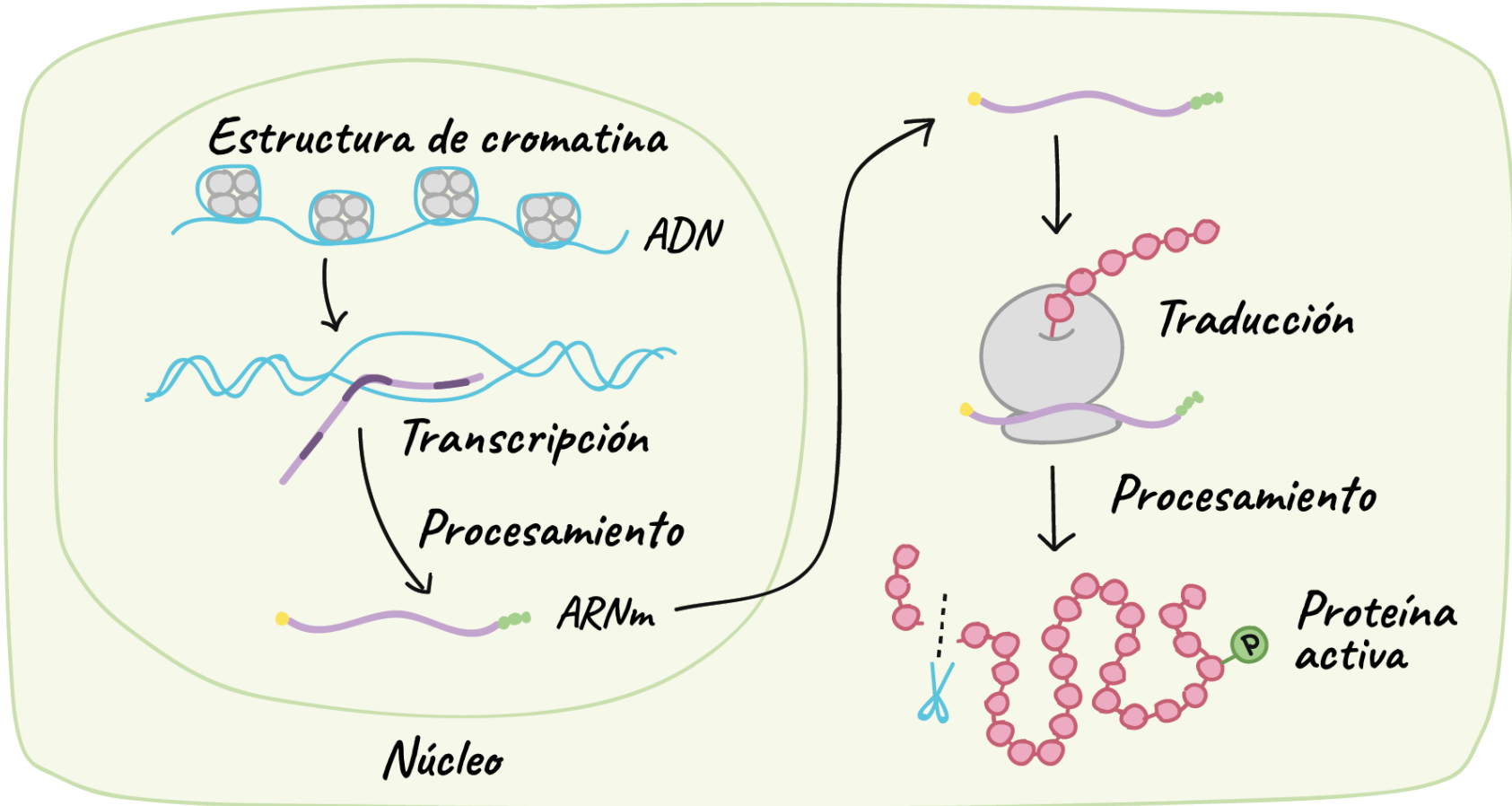
# ¿Qué mecanismos determinan los tipos y cantidades de las diversas proteínas que caracterizan un organismo o una célula en particular?



La regulación de la expresión génica puede ocurrir en distintos niveles:

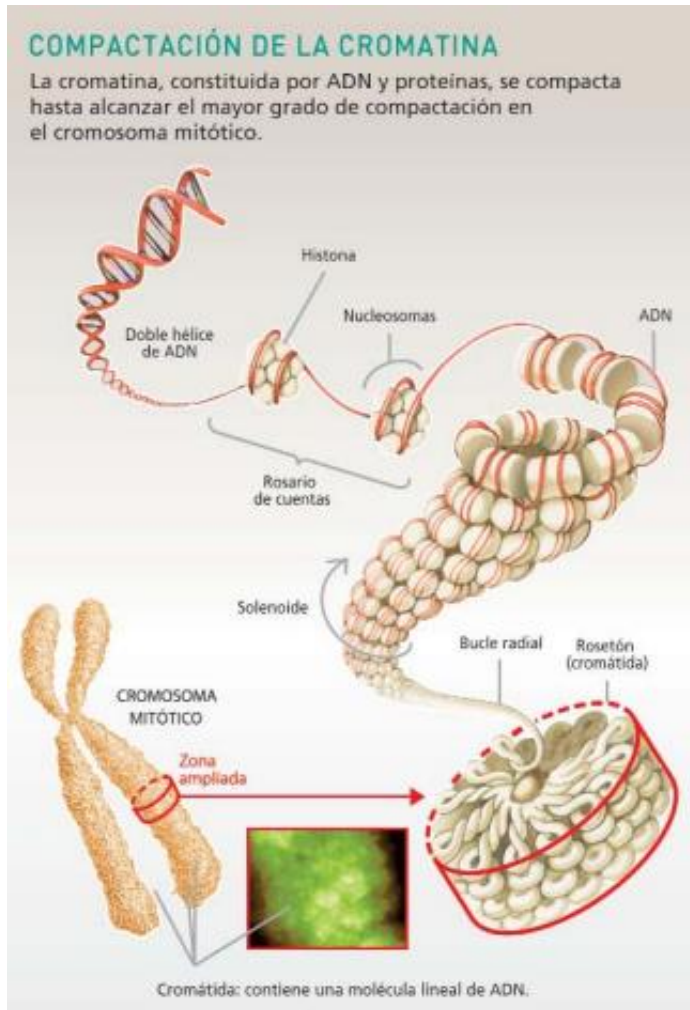
- Accesibilidad a la cromatina
- Transcripción diferencial de genes.
- Procesamiento del preARN.
- Selección en el núcleo de los ARNm que deben ser exportados al citoplasma.
- Estabilidad del ARN.
- Traducción selectiva del ARNm.
- Modificación diferencial de proteínas.

# EXPRESIÓN GÉNICA EUCARIOTA



# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA A NIVEL DE LA TRANSCRIPCIÓN

Regula cuáles de los genes son transcritos a ARNm en un momento o tipo celular determinado.



## ❖ Control de la transcripción como consecuencia del grado de compactación de la cromatina

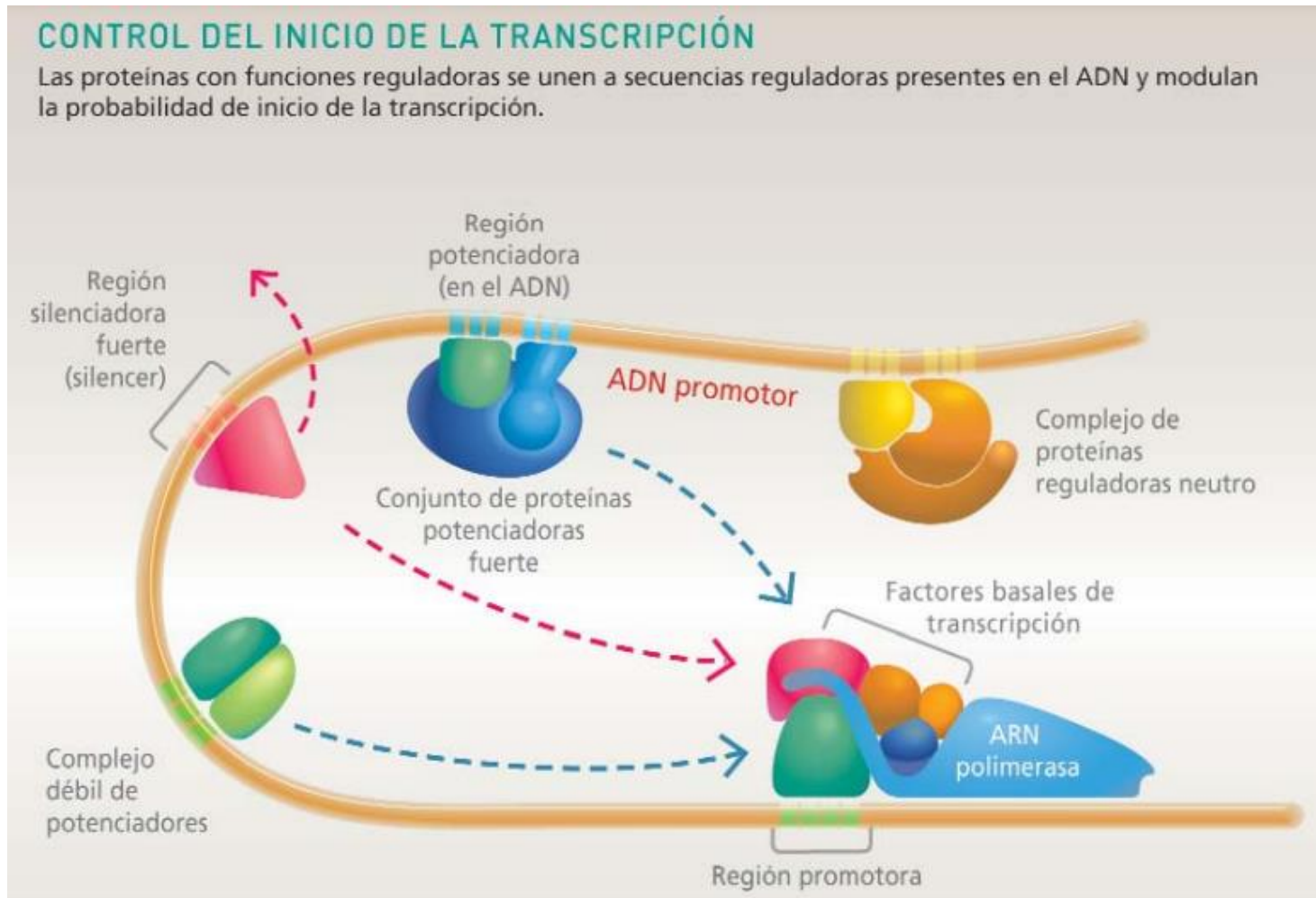
La estructura de la cromatina está regulada.

La compactación de la cromatina inhibe la transcripción porque impide el acceso de la maquinaria de transcripción (ARN polimerasa y otras proteínas) a los genes.

La transcripción ocurre sólo durante la interfase y donde la eucromatina está laxa.



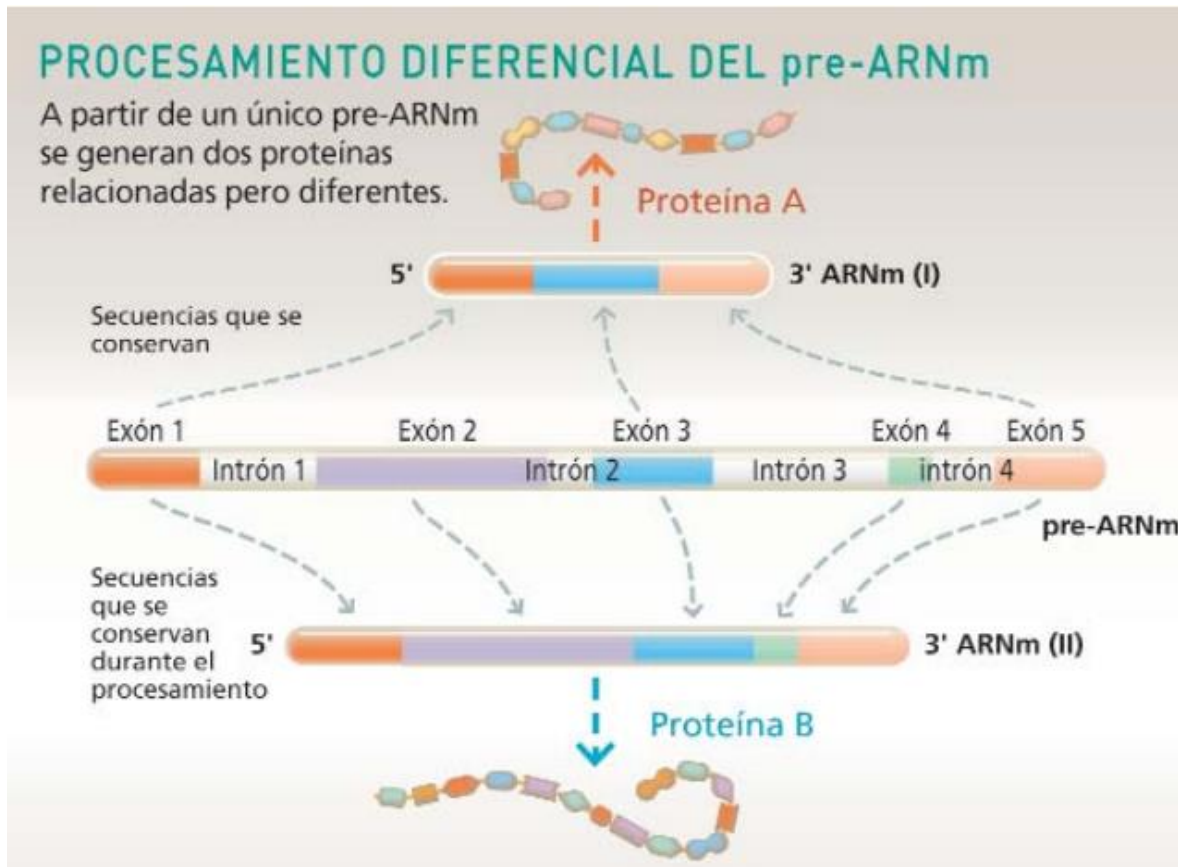
## ❖ Control de la transcripción a nivel del inicio de la transcripción



Ocurre a nivel de los promotores y de las secuencias reguladoras de un gen (los potenciadores (enhancers) y los silenciadores).

# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA A NIVEL DEL PROCESAMIENTO ALTERNATIVO DE INTRONES

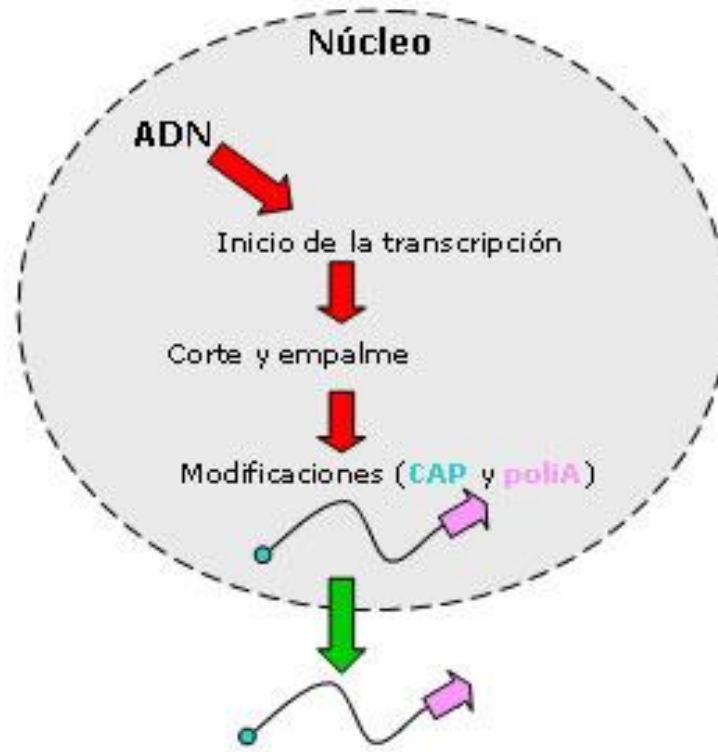
Es posible generar familias de proteínas a partir del procesamiento diferencial de un único pre-ARNm.



La eliminación de ciertos exones potenciales en una célula pero no en otras conduce a la formación de proteínas estrechamente relacionadas, pero distintas. Estas proteínas diferentes codificadas por el mismo gen se denominan **isoformas**.

## ❖ Mediante el control de la exportación del ARNm al citoplasma

El transporte del ARNm desde el núcleo hacia el citoplasma es muy selectivo: solo se permite el paso de los ARNm correctamente procesados y es mediado por el complejo del poro nuclear

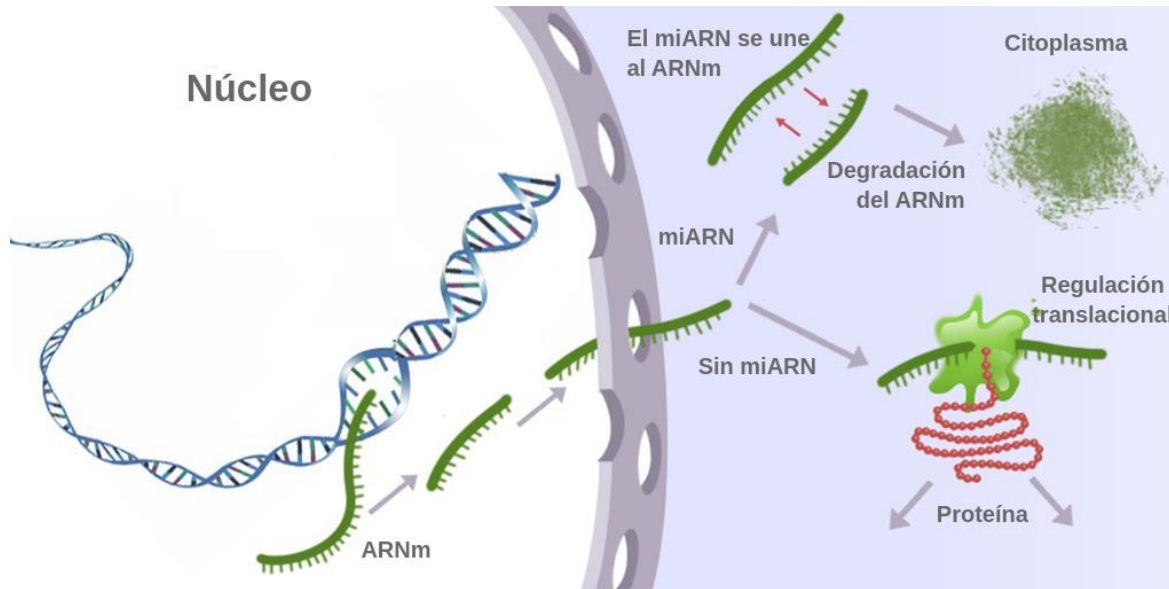


# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA A NIVEL DE LA TRADUCCIÓN DEL ARNm

La traducción es controlada principalmente en dos niveles: control de la vida media del ARNm e inhibición selectiva de la traducción.

## ❖ Control de la vida media del ARNm

El tiempo de vida de los ARNm depende, en la mayoría de los casos, de secuencias especiales presentes en sus extremos 3' (localizadas entre el codón de terminación y la cola poli-A) donde suele comenzar la degradación. En otros casos se relaciona con secuencias cercanas al extremo 5' y en otros, si bien no se ha precisado las secuencias responsables de la degradación, se conocen las sustancias que las inducen.

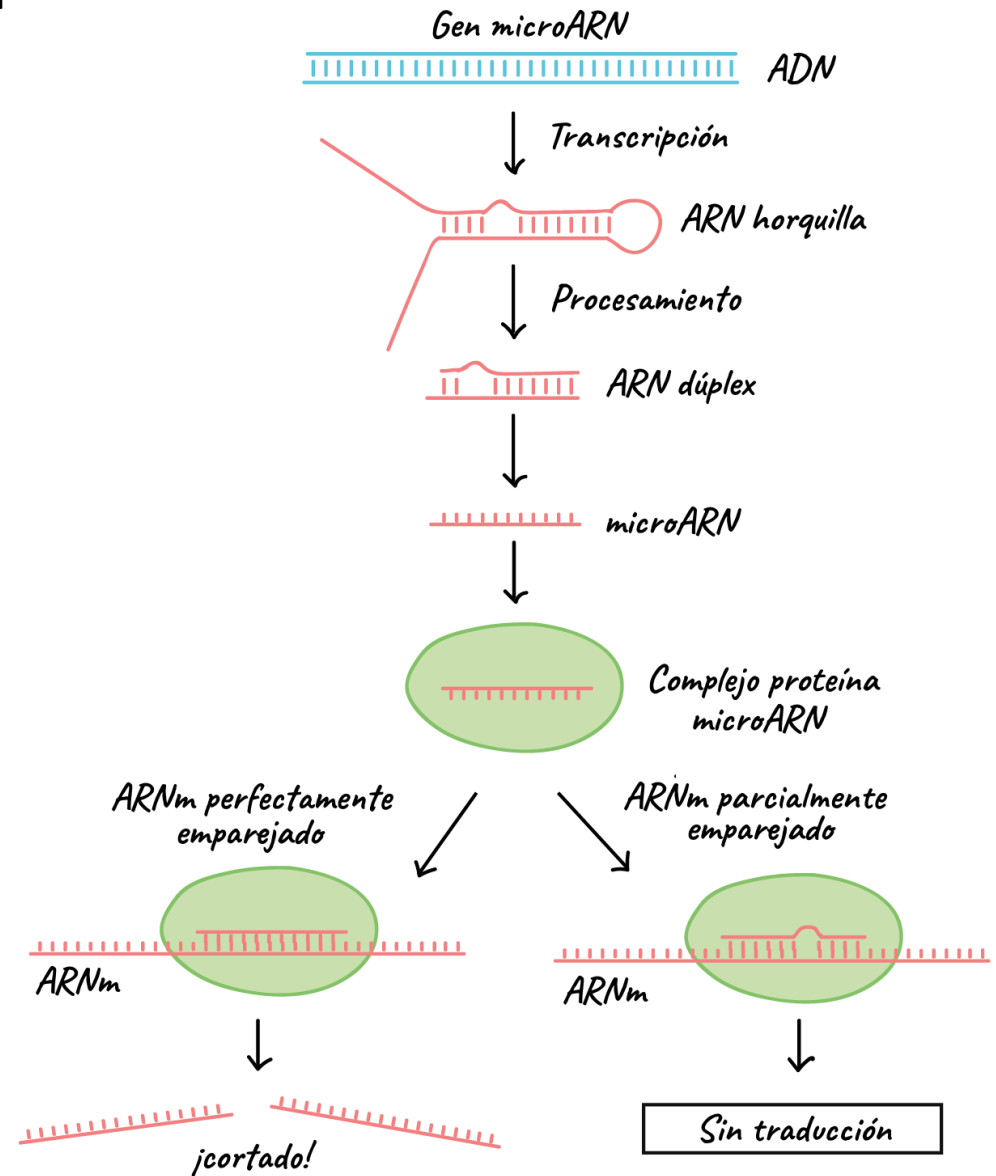


Pequeños ARN reguladores llamados miARN pueden unirse a ARNm objetivos y hacer que se corten en pedacitos.

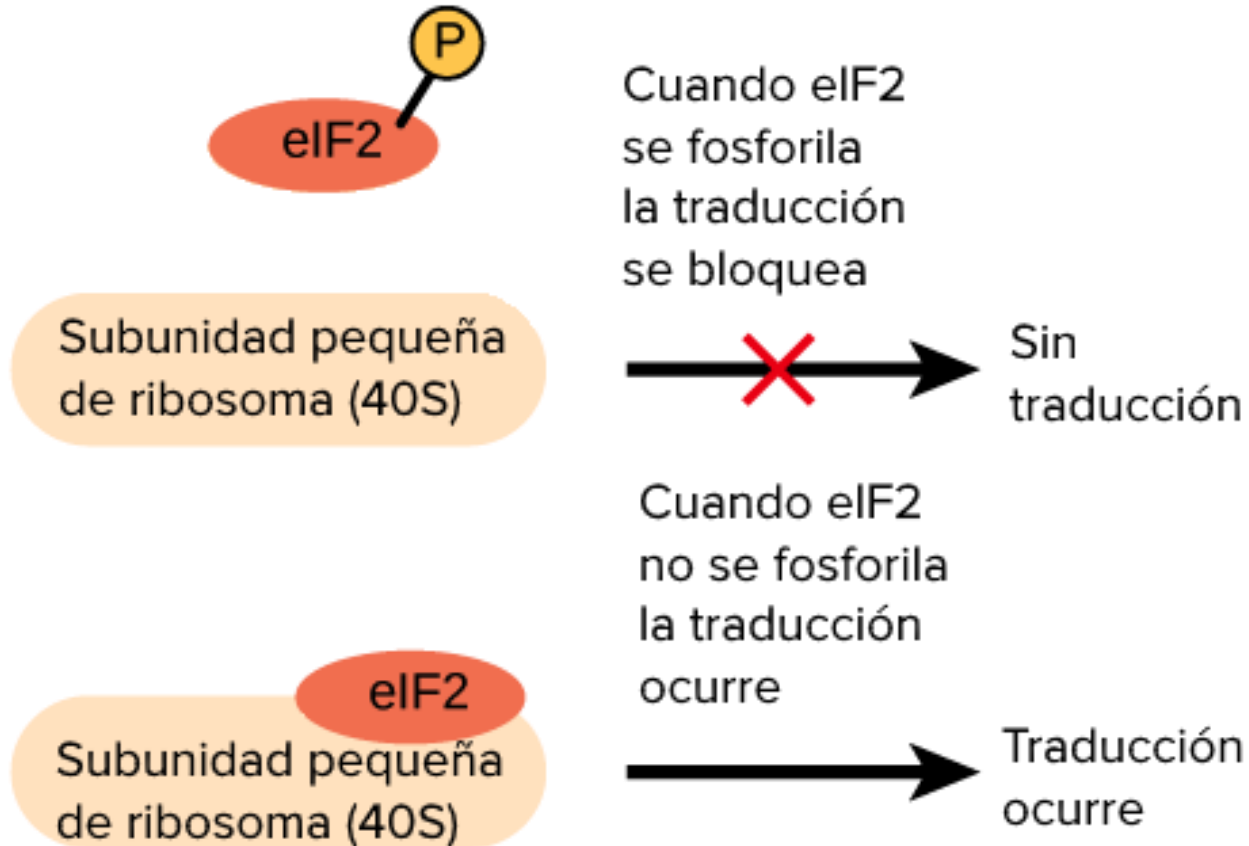
## ❖ Inhibición selectiva de la traducción

El control de la inhibición puede ocurrir por:

- unión de proteínas (sustancias reguladoras) a los extremos 5'UTR o 3'UTR de los mensajeros, dificultando el acceso a los ribosomas, o por
- eliminación de la cola de poli(A) de los ARNm mientras son almacenados.
- Se descubrió que algunos miARN presentan complementariedad con un sector del ARNm se unen a él e inhiben la traducción.

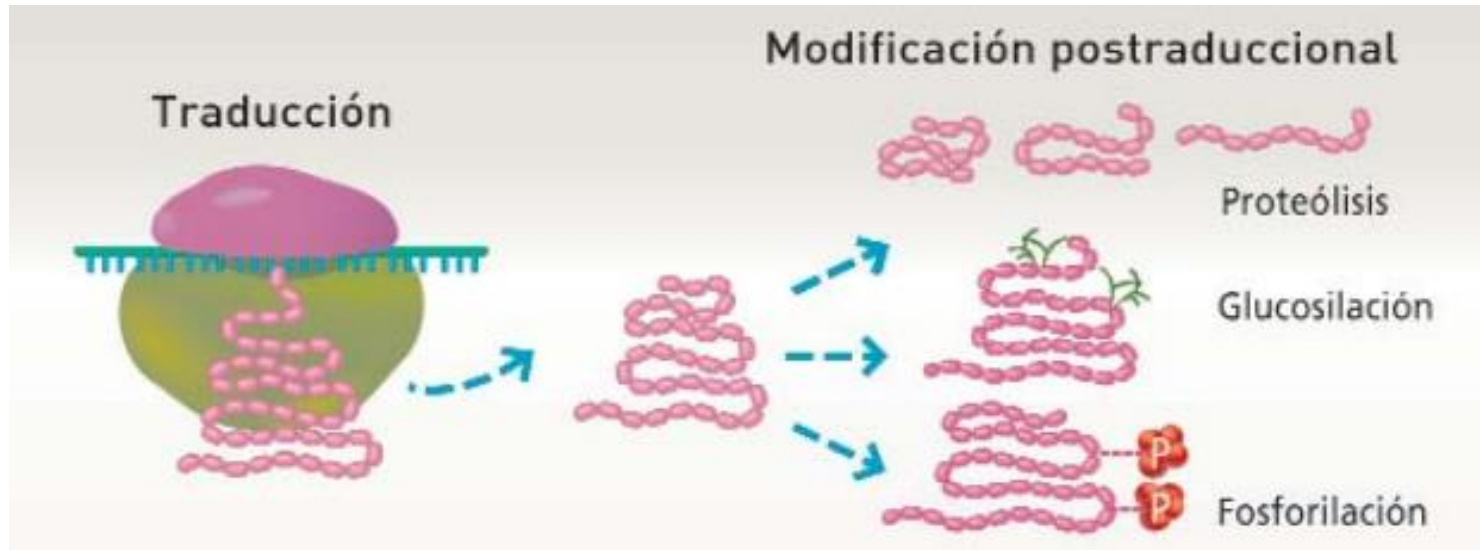


Existe un **control general o inespecífico** a nivel de la traducción en el cual se hace inoperable uno de los principales factores de iniciación de la traducción (IF-2).



# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA A NIVEL DE LAS MODIFICACIONES POST-TRADUCCIONALES DE LA PROTEÍNA

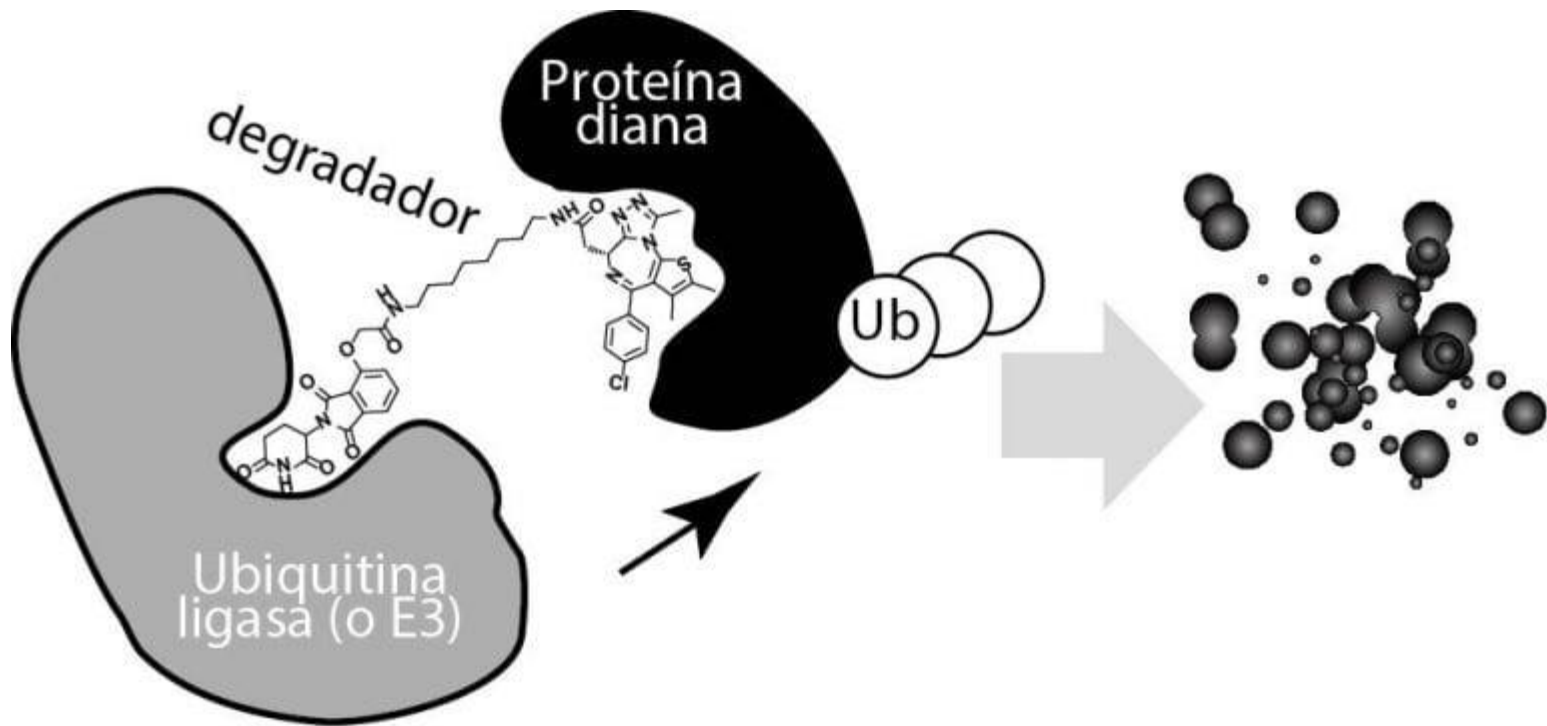
Hay muchas maneras diferentes por las cuales las proteínas pueden ser potencialmente modificadas y con ello reguladas.



## ***Tipos comunes de modificaciones postraduccionales***

- Modificación covalente mediante la adición de diversos grupos químicos: metilación, acetilación, palmitilación, glicosilación, ubiquitinación, fosforilación, etc. Muchas de estas modificaciones son reversibles.
- Escisión proteolítica: degradación de las proteínas (a través de proteasas) en sus aminoácidos componentes. No son reversibles. Ubiquitinación.
- Modificaciones a través de la formación de complejos. Tales complejos pueden ocurrir entre proteínas o entre una proteína y un cofactor.
- De acuerdo a las condiciones del entorno celular. Ejemplo: pH, luz, etc.

Una forma principal en que la modificación de proteínas puede regular la función de la proteína es alterando su actividad.



Representación de la estrategia de degradación de proteínas dirigida (DPD): E3-degradador-proteína diana. La E3 etiqueta con ubiquitina (Ub) a la proteína diana, que queda así marcada para su destrucción. Imagen cortesía de Cristina Mayor-Ruiz (CeMM, Viena).