



Universidad del sureste

Biología del desarrollo

Asesor: QFB. Marco A. Gordillo

Investigación documental

Mi Universidad

Alumno: Noé Agustín Nájera Zambrano

Medicina humana

Regulación de la expresión genética

La regulación génica comprende todos aquellos procesos celulares que aumentan o disminuyen los productos finales de los genes (proteínas o ARN). En la naturaleza encontramos una gran variedad de procesos regulatorios, por ejemplo, en el desarrollo la respuesta a estímulos del ambiente o la adaptación a una nueva fuente alimenticia. Se puede decir que casi cualquier paso de la expresión génica puede ser modulada, desde la iniciación de la transcripción, al procesamiento de ARN o una modificación pos-traducciona de una proteína. Normalmente un gen regulador controla a otro, por eso se habla de redes regulatorias.

La regulación génica es esencial para los virus, procariontes y eucariotes, ya que permite la versatilidad y adaptabilidad de estos organismos frente a su entorno al permitirles expresar ciertas proteínas frente a determinada necesidad. En el caso de organismos multicelulares, la regulación génica puede conducir a procesos de diferenciación celular y morfogénesis en el embrión, lo que produce diferentes linajes celulares con perfiles de expresión diferentes del mismo genoma.

Etapas reguladas de la expresión genética

Todas las etapas de la expresión génica pueden ser moduladas, desde la transcripción de ADN a ARN hasta la modificación pos-traducciona de la proteína. A continuación hay un listado de las etapas donde hay regulación. La más extensa de ellas es la iniciación de la transcripción:

- Apertura de la Cromatina
- Transcripción
- Modificación pos-transcripcional
- Transporte del ARN
- Traducción
- Degradación del ARNm

Modificación de la cromatina y el ADN

Para los eucariotas el acceso a largas regiones del ADN dependen de la estructura de la cromatina, que puede ser alterada por modificación de las histonas. Así mismo puede modificarse la cadena de ADN, producto de Metilación, ARN no codificantes o proteínas con unión al ADN. Cada una de estas modificaciones pueden incrementar o disminuir la expresión genética. Estas modificaciones al no alterar el código genético no son directamente heredables y se conocen como modificaciones epigenéticas.

Modificaciones estructurales

Complejos octaméricos de proteínas –llamados nucleosomas– son responsables por el super-enrollamiento del ADN. Estos complejos pueden ser modificados temporalmente por procesos como la fosforilación, acetilación o metilación. Estas modificaciones suelen ser responsables por cambios semi-permanentes en los niveles de expresión. En general, la densidad de empaquetamiento es un indicativo de la frecuencia de transcripción.

Modificaciones químicas

La metilación sobre el ADN es un método ampliamente conocido para la represión génica. Este proceso suele llevarse a cabo por metil-transferasas sobre las citosinas de secuencias repetitivas C-G (islas CpG).

El análisis de los patrones de metilación en ciertas regiones del ADN –por ejemplo un promotor– puede llevarse a cabo por un mapeo con Bisulfito. Esta técnica se basa en que los residuos de Citosina serán modificados a Uracilo por el bisulfito, a menos que estén metiladas. Al hacer un análisis de secuencias entre secuencias bisulfitadas y normales dará el patrón de metilación de la región.

Regulación de la transcripción

La Regulación en la transcripción controla directamente la cantidad de ARN que es sintetizada. Teniendo en cuenta que el proceso es llevado a cabo por la ARN polimerasa, esta se puede alterar por diferentes mecanismos:

Los factores de especificidad son secuencias cortas de aminoácidos que regulan el reconocimiento del promotor por parte de la RNA Polimerasa. El más conocido de estos es el Factor Sigma de E. coli.

En el Operón Lac la presencia de lactosa retira el Represor de la región Operador, permitiendo la transcripción

De manera similar encontramos Represores, proteínas capaces de unirse al Operador del gen –u otras regiones represoras–. Por la cercanía al promotor, bloquea físicamente la unión de la RNA polimerasa evitando así la transcripción.

Existen Factores de Transcripción, que facilitan la unión de la RNA Polimerasa. Junto a los Enhancers y Activadores cumplen funciones similares pero opuestas a las de los represores. Estimulando la unión a la hebra de ADN, generando más ARN mensajero.

Regulación en el cáncer

Se ha visto que en algunos cánceres –como el colorrectal– las islas CpG suelen estar afectadas por 3 a 6 mutaciones iniciales que terminan en la aparición incidental de 33 a 66 mutaciones². Del mismo modo, existen más de 600 genes que se silencian por islas CpG en este mismo tipo de cáncer. En casos de Cáncer de mama, represiones de genes como BRCA1 ocurren más frecuentemente por sobre-expresión de microARNs.

Regulación en las adicciones

Debido a la persistencia de las adicciones, este comportamiento logra tener una huella epigenética que genera efectos genéticos a largo plazo, sobre todo en el cerebro. ⁴

Por ejemplo el abuso de drogas suele causar tres tipos de alteraciones epigenéticas: metilaciones y acetilaciones de histonas, metilación de islas CpG e irregularidades en la producción de microARN.

El tabaquismo probado en ratones llevó a la acetilación de histonas, que incidió en un aumento de proteínas como la FosB ⁵. En estudios en 16.000 humanos, de diferentes niveles de tabaquismo se encontró más de 18.000 islas CpG de eritrocitos con problemas en la metilación, afectando más de 7.000 genes (un tercio de la totalidad de genes humanos). La mayoría de estos problemas se ven revertidos después de 5 años de dejar de fumar, sin embargo quedan "cicatrices moleculares" sobre 942 genes.

Regulación post- transcripcional

Una vez se transcribió el AD y tenemos el ARN mensajero, hay cierto nivel de regulación relacionada en cuanto ARN mensajero es traducido en proteína. Las células logran esto mediante la modulación de las caperuzas, splicing, la adición de colas poli-A, la tasa de exportación de secuencias desde el núcleo y en muchos casos el secuestro de los transcritos de ARN. Procesos llevados a cabo exclusivamente por eucariotas.

Esta modulación es mediada por proteínas u otros ARN que tendrán afinidad por ciertas secuencias.

Procedimiento de pre- mRNA eucarionte

Las células eucaritas convierten el transcrito primario inicial sintetizado por la ARN polimerasa II en un mRNA funcional. Tres eventos principales tienen lugar durante el proceso:

- Formación de la caperuza 5': Las moléculas de ARN nacientes producidas por el ARN polimerasa II alcanzan una longitud de 25-30 nucleótidos, se añaden a sus extremos 5' la 7-metilguanosina. En este paso, el RNA es catalizado por una enzima dimérica formadora del caperuza, la cual se asocia con el dominio carboxiloterminál (CTD) de la ARN polimerasa II.
- Poliadenilación 3': El corte y poliadenilación 3' de los pre-mRNA están estrechamente relacionados. El ensamblaje del gran complejo "corte/ poliadenilación multiproteico" alrededor de la señal poli A rica en A-U de los pre-mARN es análogo en muchos aspectos a la formación del complejo de preiniciación de la transcripción en la caja TATA (rica en A-T) de una molécula de ADN molde.
- Corte y empalme del ARN: El corte y empalme del ARN se produce en secuencias conservadas cortas de los pre-mRNA mediante dos reacciones de trans-esterificación.

El proceso tiene lugar en el núcleo a medida que el pre-mRNA se transcribe. Posteriormente el mRNA funcional producido es exportado al citoplasma.

Regiones 3' no traducidas

Las regiones 3' no traducidas (en inglés 3'-UTRs) del ARN mensajero suelen albergar regiones reguladoras con una influencia pos-transcripcional de la expresión génica.

Estas regiones 3'-UTR contienen sitios de unión para micro ARNs (mi ARN) y proteínas regulatorias. Al unirse a estas regiones los miARN pueden disminuir la expresión de varios mRNA al inhibir la traducción o provocando de manera directa la degradación del transcrito. Esta región puede tener regiones represoras para inhibir la expresión del mRNA.

Experimentos directos han demostrado que un solo miARN puede reducir la estabilidad de cientos de mRNA únicos ⁷.

La pérdida de regulación de estos miARN ha demostrado tener serios efectos en enfermedades como: Cáncer, Esquizofrenia, Trastorno bipolar, trastorno depresivo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y trastornos del espectro autista.

Regulación de la traducción

La traducción del mRNA puede ser controlada por un número diverso de mecanismos, la mayoría a nivel de la iniciación. El reclutamiento de la unidad pequeña del ribosoma puede ser modulada por la estructura secundaria del mRNA, por la unión de una proteína o de ARN complementario.

Tanto en procariontes como en eucariotes existe una gran cantidad de proteínas que se unen al ARN, la mayoría reconocen la estructura secundaria del transcrito, que puede cambiar bajo diferentes condiciones (temperatura o ligando).

Algunos transcritos pueden actuar como ribozimas, regulándose a sí mismas.

Modificación post. Traduccional

Es la modificación química de una proteína después de su traducción. Se puede transformar la estructura de la proteína:

- Adicionándole un grupo funcional (acetato, lípido, carbohidrato, fosfato) cambiando así la naturaleza de sus aminoácidos
- Cambiar su estructura añadiendo puentes disulfuro o romperla por acción de una enzima.

Existen otras formas para modificar una proteína, como la fosforilación, que sirven para controlar el comportamiento de una proteína (como activar o inhibir una enzima).

Ejemplos de regulación genética

- Proteínas de choque térmico en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*.
- Operón Lac que se regula según el tipo de alimento presente.
- El uso de sistemas colineales en virus, regulados por anti-terminadores (Fago lambda) o moduladores de splicing (VIH).
- El activador transcripcional Gal4, que controla el metabolismo de galactosa en levadura, activando GAL1, GAL7 y GAL10. Este mecanismo permitió desarrollar el sistema GAL4/UAS, que permite el estudio de expresión génica in vivo.

Biología del desarrollo

El estudio de los sistemas de regulación ha sido provisto en su mayoría por la Biología del desarrollo. De los más importantes son:

- El efecto de los genes Hox en la segmentación antero-posterior.
- La importancia de los gradientes de Sonic Hedgehog (SHH) desde la zona de actividad polarizante en las extremidades, que conllevan a la formación de los dígitos.
- La formación de somitas a partir de mesodermo. Mediante la interacción del Ácido retinóico, WNT y el FGF.
- La determinación sexual a partir de la proporción entre cromosomas autosómicos y sexuales en *Drosophila*.