

13. REGULACION DE LA EXPRESION GENICA EN EUKARIOTES (I)

ESQUEMA. Regulación de la expresión génica en eucariontes (I)

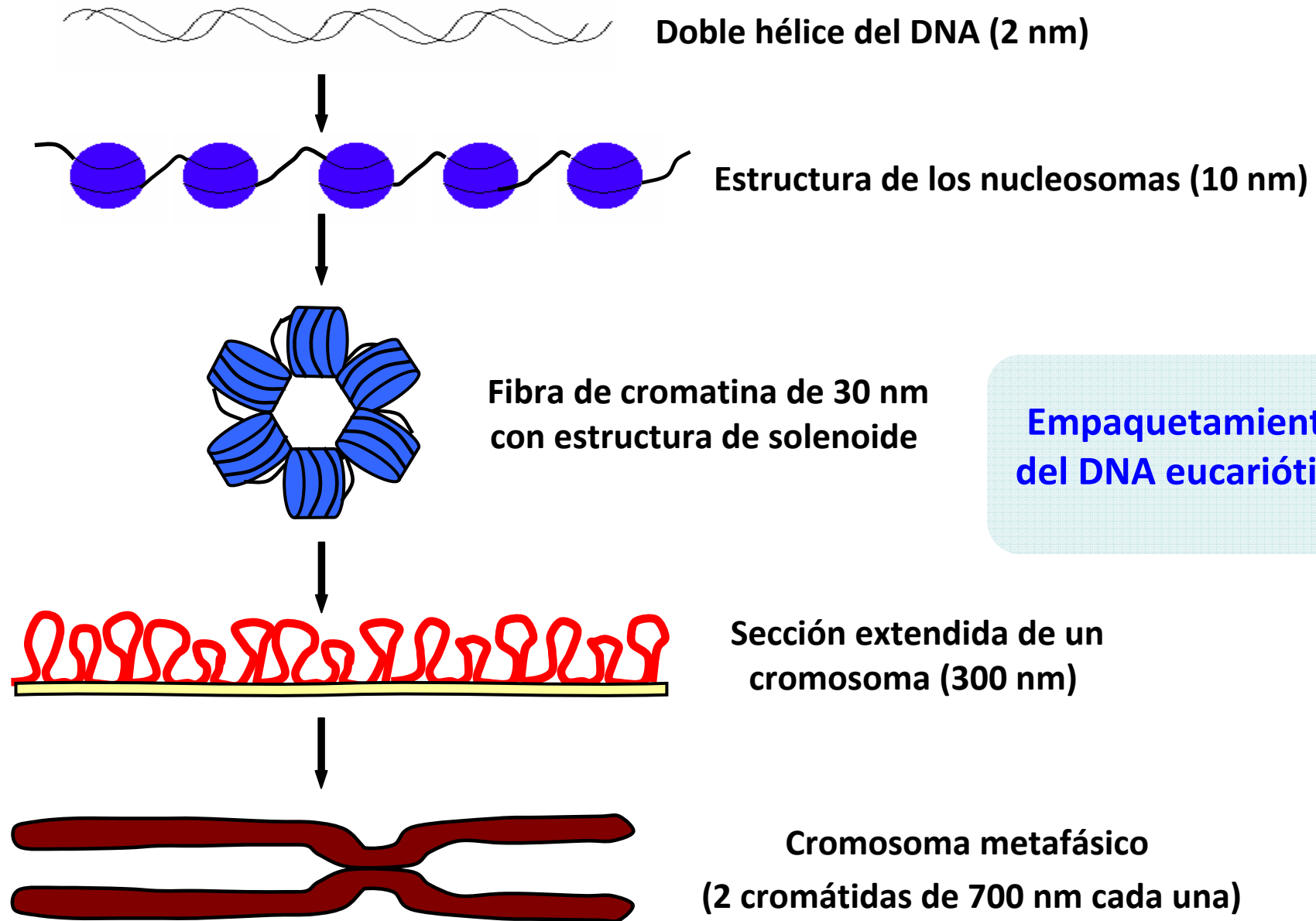
Introducción. Control de la Expresión Génica en Eucariontes

1. Niveles de control de la expresión génica en eucariontes

2. Activación cromosómica

- Tipos de cromatina**
- Metilación del DNA**

INTRODUCCION. NIVELES DE ORGANIZACIÓN DEL DNA EUCARIOTICO



Empaquetamiento del DNA eucariótico

CONTROL DE LA EXPRESION GENICA EN EUCARIONTES (I)

Gran variación en la expresión génica

Un organismo pluricelular presenta **tejidos diferenciados** y especializados en unas determinadas funciones

Casi todas las células presentan el mismo genoma

(ejemplo: tejido nervioso vs. tejido muscular)

La regulación de la expresión génica es más compleja que en procariontes

Control de la expresión génica en eucariontes (II)

En eucariontes

- la mayoría de **los genes permanecen silenciados** en ausencia de señales estimuladoras
- su expresión suele estar controlada por múltiples proteínas

Causa: La organización del DNA como cromatina limita el acceso de la maquinaria de transcripción a los promotores

En una célula animal se expresan unos 11.000 – 22.000 genes

- el 90% son genes constitutivos
- el 10% son específicos de tejido

Niveles de control de la expresión génica

La regulación génica es un proceso muy complejo que puede llevarse a cabo a varios niveles

1. Sobre **la cromatina**: zonas transcripcionalmente activas vs. zonas silentes
2. Sobre **la transcripción**: iniciación, sitios alternativos de iniciación, *splicing*

El control de la expresión génica se realiza fundamentalmente sobre el inicio de la transcripción

3. Sobre **el transporte de los mRNAs** desde el núcleo al citosol
4. Sobre **estabilidad y vida media de los mRNAs**
5. Sobre la **traducción mRNAs**
6. A nivel **postraduccional**, mediante la activación ó inactivación de proteínas
7. A nivel **supracelular**: la llegada de mensajeros químicos a las células provoca la activación de cascadas de señalización intracelular

Organización de los elementos de control en genes eucarióticos

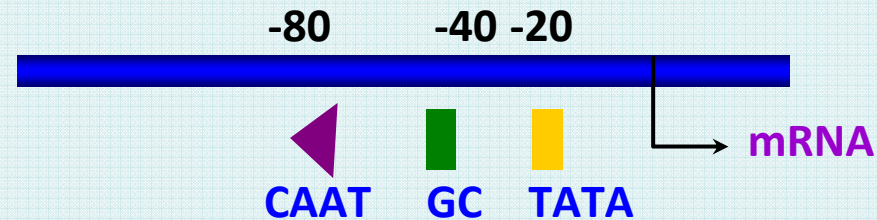
Organización en **módulos de secuencias cortas altamente conservadas**

→ un mismo gen está regulado por varios TFs; acción modular

Promotor

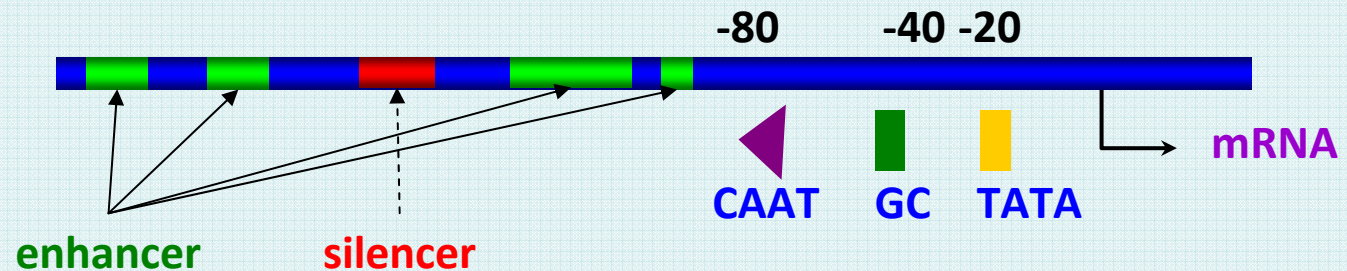
- núcleo del promotor
- promotor regulador

Promotor



Elementos upstream con diversos elementos de respuesta

- enhancers
- silencers



* *Predicción bioinformática de los promotores eucarióticos*

TIPOS DE CROMATINA (I)

Eucromatina

- **transcripcionalmente activa ó activable**
- estructura abierta que permite la transcripción
- más susceptible a la degradación por DNasa I
- no se eliminan los nucleosomas, pero sí otras proteínas del *scaffold*

Tipos de cromatina (II)

Heterocromatina

- **transcripcionalmente inerte**: estructura compacta que impide el acceso de las proteínas implicadas en la transcripción hasta el DNA
- más resistente a la digestión por DNasa I
- la mayoría de los genes que no se expresan en eucariontes no lo hacen porque se encuentran como heterocromatina, y no por la existencia de un represor específico
- la heterocromatina afecta a grandes fragmentos cromosómicos
- histonas desacetiladas

Tipos de cromatina (III)

Heterocromatina constitutiva

- condensada en todas las células, entre ella destacan los **centrómeros** **telómeros**
- secuencias repetitivas cercanas a los centrómeros y telómeros
- transcripcionalmente inerte: si un gen activo se trasloca cerca de los telómeros, es silenciado
- la presencia de heterocromatina en los telómeros es clave para el mantenimiento de la longitud del propio telómero y para el posicionamiento de los telómeros durante la meiosis

Tipos de cromatina (IV)

Heterocromatina facultativa

- tejido – dependiente

Genes inactivos

- no se expresan porque se encuentran como heterocromatina
- generalmente no necesitan de la presencia de un represor específico

Inactivación de un cromosoma X en hembras de mamífero

= **Cuerpo de Barr en hembras**

Marsupiales: Siempre se inactiva el cromosoma heredado por el padre

Placentarios

- inactivación de cualquiera de las dos copias en cada una de las células del blastocisto

- la progenie de cada una de estas células inactiva siempre la misma copia

→ **El organismo es un mosaico de grupos clonales con el cromosoma materno ó paterno inactivado**

Posible mecanismo para mantener siempre inactivado el mismo cromosoma

Diferencias en la metilación y transmisión del patrón de metilación a la descendencia

Ejemplo: enfermedades en mosaico

displasia ectodérmica (anhidrótica) – parches de la piel sin glándulas sudoríparas

Puffs cromosómicos

Puffs cromosómicos

Zonas de heterocromatina descondensada que aparecen en los **cromosomas politénicos** (y gigantes), especialmente de *Drosophila*

Estas zonas aparecen y desaparecen durante el desarrollo, y en respuesta a estímulos fisiológicos (hormonas como la ecdisona) y al calor

Zonas transcripcionalmente muy activas

Aquellas zonas en las que los bucles del DNA son muy largos se llaman **anillos de Balbiani**

Cromosomas plumulados

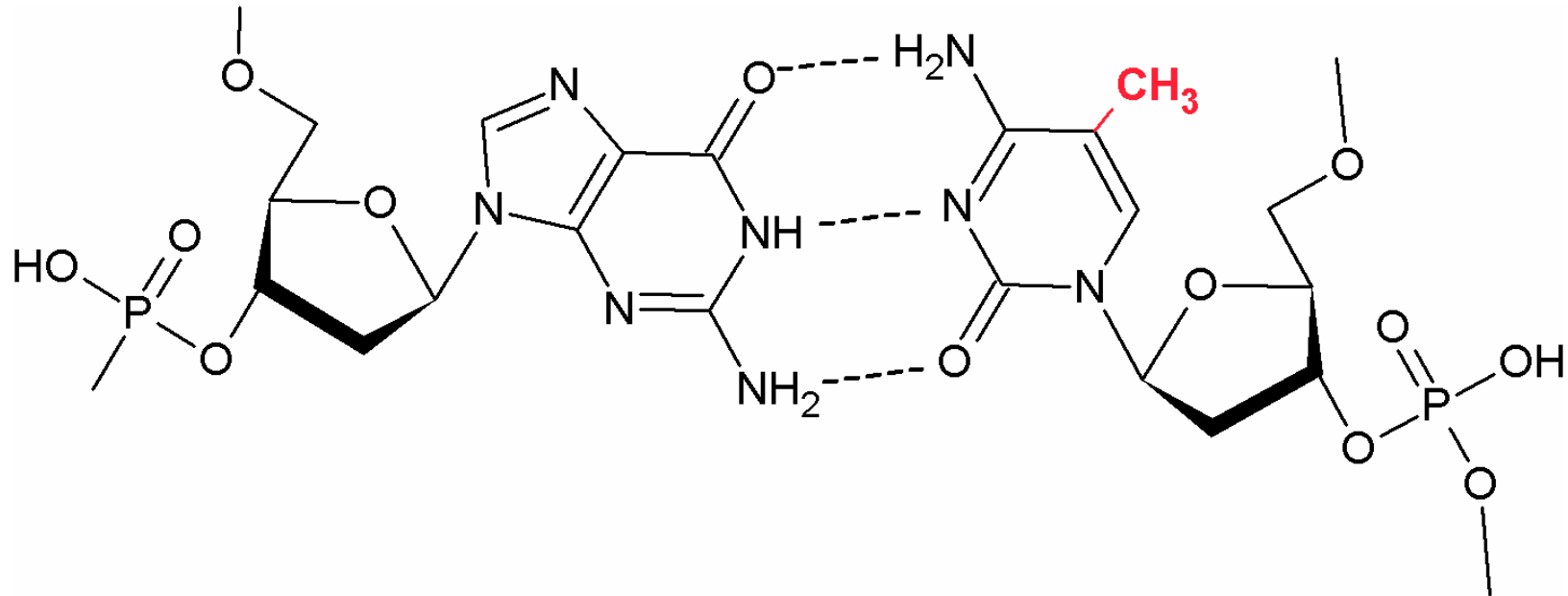
Cromosomas plumulados

Zonas de cromatina descondensada en cromosomas no politénicos

Generalmente aparece en oocitos de anfibios durante la profase I de la meiosis, y en los genes que codifican los **rRNAs**

Constan de “lazos” ó segmentos de DNA transcripcionalmente activo, generalmente de una sola unidad transcripcional

Metilación del DNA (I)



- en el C₅ de las citosinas del DNA
- enzimas: **metil-transferasas**
- aproximadamente el 50% de las secuencias **GpC** del DNA de mamíferos están metiladas

Metilación del DNA (II)

La metilación esta relacionada con la **inactivación de la cromatina**

Mecanismo (probable)

Un grupo metilo en el surco mayor dificulta la interacción de un TF con su secuencia diana

La metilación de los genes en el extremo 5' (ej. *GpC islands*) se correlaciona con el **silenciamiento génico**

Heterocromatina constitutiva → altamente metilada

La metilación del DNA es heredable = mecanismo epigenético

Al replicarse el DNA, aparecen zonas hemimetiladas que actúan como sitios de reconocimiento de las DNA metilasas → **terminan de metilar el DNA**

En la meiosis tiene lugar un *reseteo* de la metilación de los cromosomas

Metilación del DNA (III)

Determinación de la presencia de metilaciones

Southern + digestión por HpaII y MspI

- HpaII corta en CCGG pero no en CmCGG
- MspI corta en ambos casos (CCGG & CmCGG)

Sitio no metilado: aparece un fragmento de restricción más largo en la digestión con HpaII, mientras que con MspI aparecen dos fragmentos de menor tamaño