

Dogma central de la biología molecular: flujo de la información genética es unidireccional

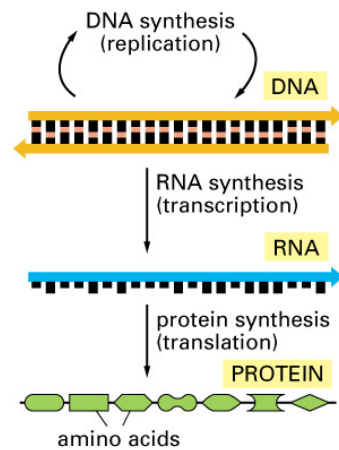


Figure 1-4. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

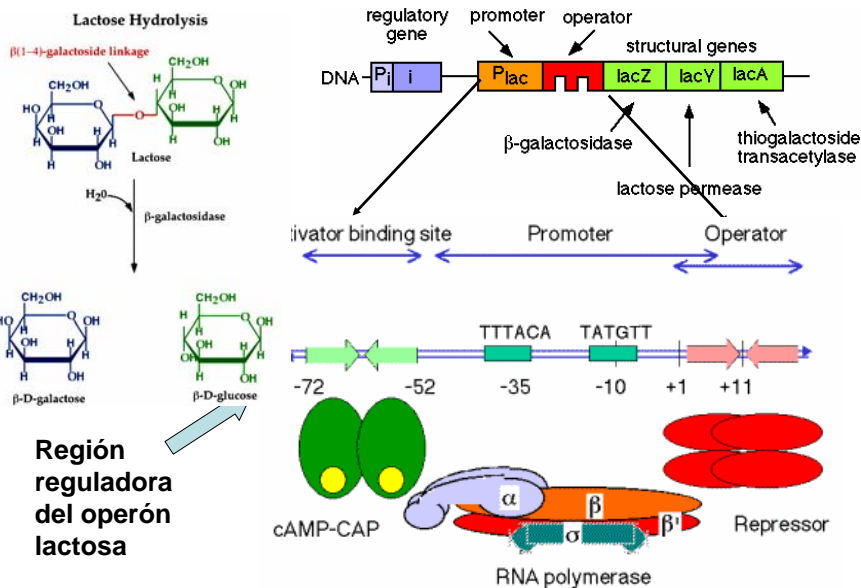
Objetivos de la regulación

- Armonía estructural, equilibrio celular
 - Adaptación: típico de procariontas
 - Diferenciación: típico de eucariotas pluricelulares
 - Estrategia general es simple
- Estímulo** ⇒ **efector** ⇒ **Activación o represión de genes**

Regulación de la expresión de genes

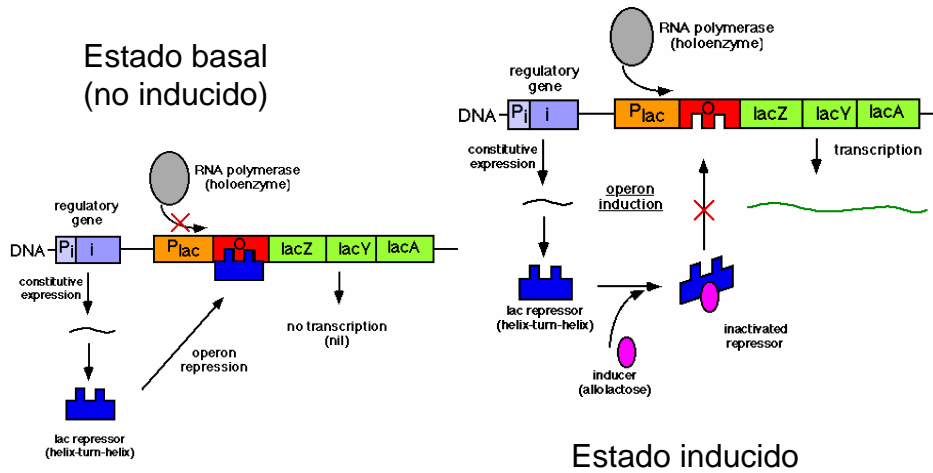
- No todos los genes se expresan simultáneamente ni al mismo nivel
 - Genes constitutivos
 - Genes regulados

Lactosa es hidrolizada por β -galactosidasa



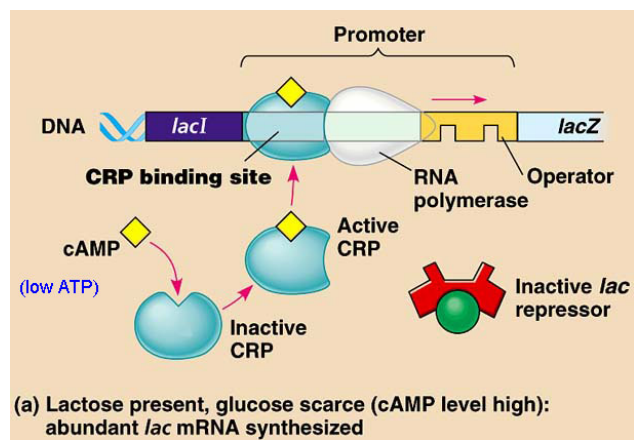
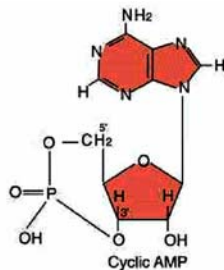
Regulación del operón lac por lactosa

Estado basal
(no inducido)



Represión por catabolito para el control de la transcripción del operón lactosa por glucosa

Adenilato monofosfato cíclico (cAMP)



Control Transcripcional en Procarionte: Interacción de proteínas represoras y activadoras

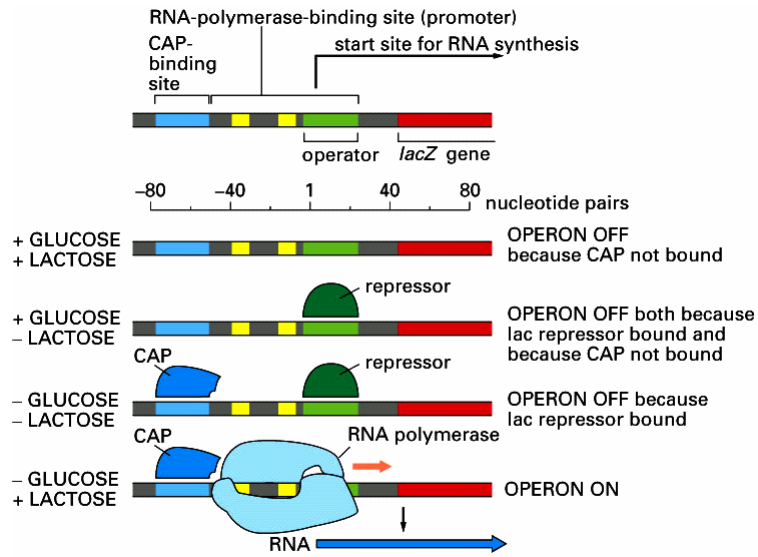
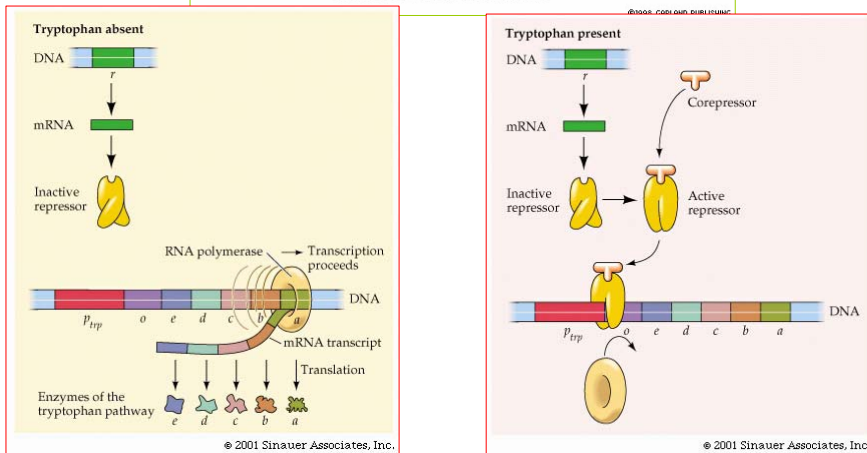
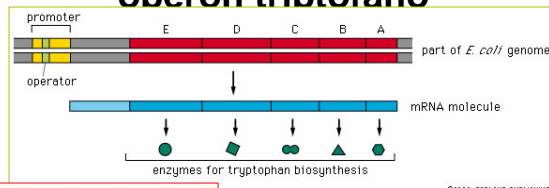
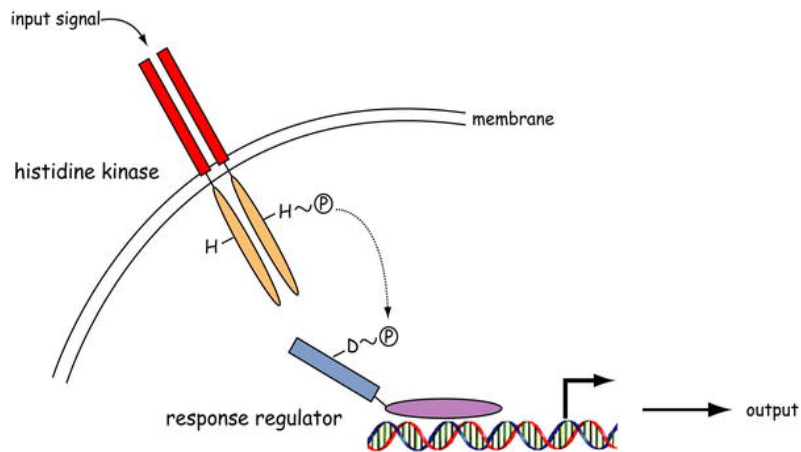


Figure 7-38. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Regulación negativa de la transcripción del operón triptofano



Transducción de señales por sistemas de dos componentes en bacterias



Control Transcripcional en Procariontes: un resumen

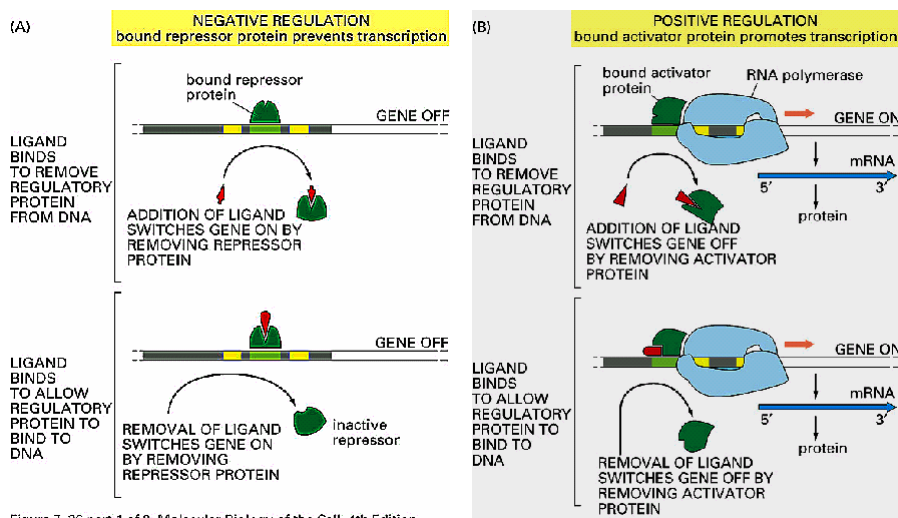


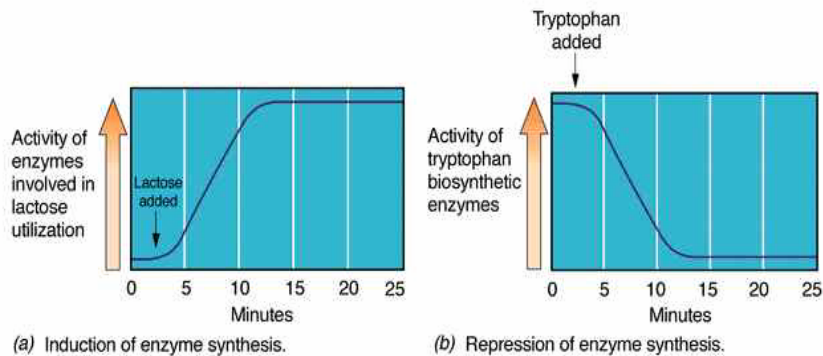
Figure 7-36 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Figure 7-36 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Mecanismos de control de la expresión de genes en bacterias

En **sistemas catabólicos** (degradativos) es el sustrato de la vía (ej. lactosa) el que actúa directamente **induciendo** el sistema.

En **sistemas anabólicos** (biosintéticos), el producto de la vía (ej. triptófano) el que actúa directamente como **co-represor** del sistema

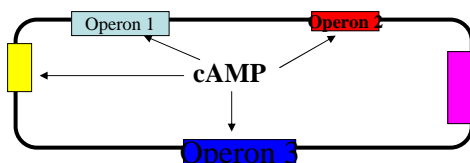


Redes de regulación global en bacterias: Regulones

Un set de operones que son controlados en conjunto por la misma señal.

Ejemplos

- **Represión catabólica:** AMP_c + CAP
- **SOS:** en respuesta a daños en el DNA RecA adquiere actividad proteasa, degrada a LexA (represor de todo el sistema) y lo inactiva.
- **Choque térmico:** en respuesta a un aumento de temperatura se incrementa la producción de un factor sigma alternativo (σ_{32}) que compite con σ_{70} por el núcleo enzimático de la RNA polimerasa, provocando que se detenga la transcripción de ciertos genes y se transcriban otros.



Acción de *enhancers* y *silencers* a distancia

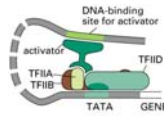
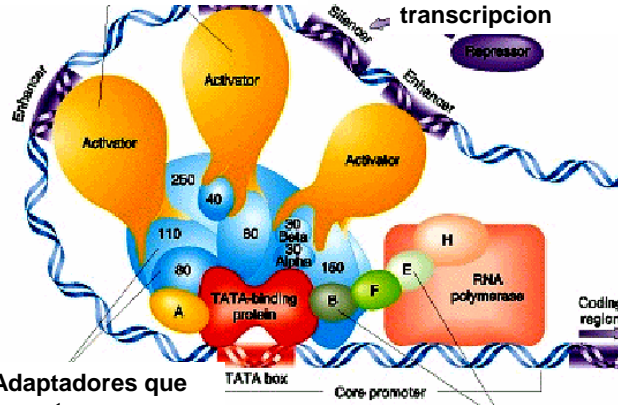


Figure 7-44. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Activadores: las proteínas se unen a sitios conocidos como *enhancers* y activan la velocidad de transcripción

Represores: las proteínas se unen a sitios conocidos como *silenciadores* y reducen la velocidad de transcripción

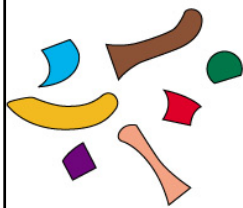


Co-activadores: Adaptadores que transmiten señales entre activadores y represores hacia el aparato transcripcional basal

Factores de transcripción basal, actúan en respuesta a activadores y co-activadores y represores en el inicio de la transcripción

Control Transcripcional en Eucariontes : control combinatorial

(A) **IN SOLUTION**



(B) **ON DNA**

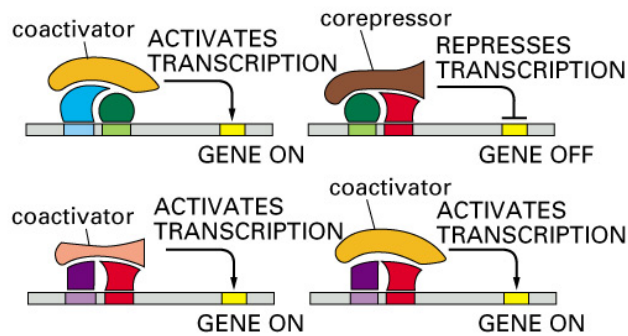


Figure 7-50. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Control Transcripcional en Eucariontes : formas para regular la actividad de las proteínas reguladoras

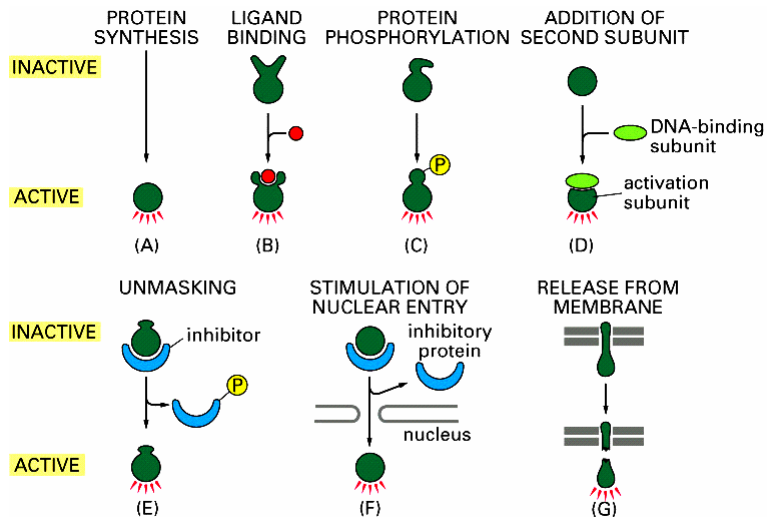


Figure 7-58. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

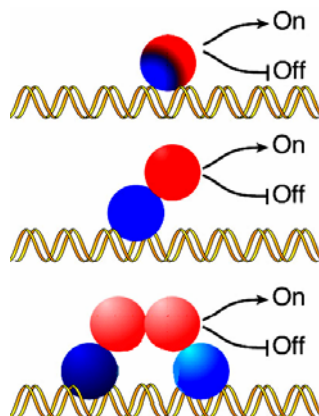
Proteínas regulatorias de la transcripción tienen estructura modular

Módulos (dominios)
funcionales:

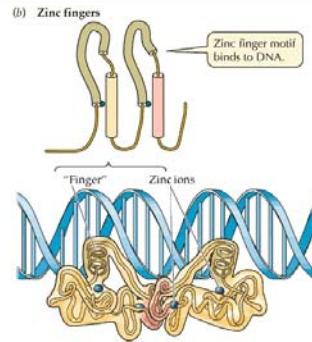
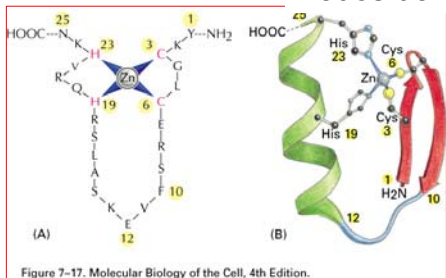
A) De unión al DNA

B) De regulación
(activación o
represión)

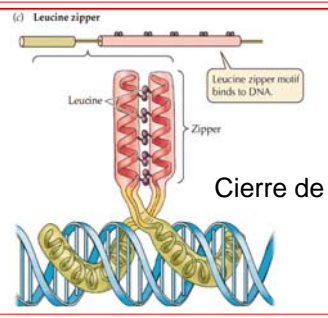
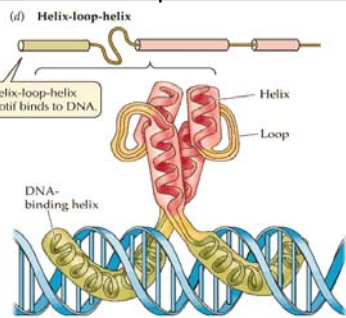
C) De oligomerización
(dimerización)



Dedos de Zinc



Helix-loop-Helix



Cierre de leucina

Control Transcripcional en Eucariontes: Alteraciones Locales de la cromatina

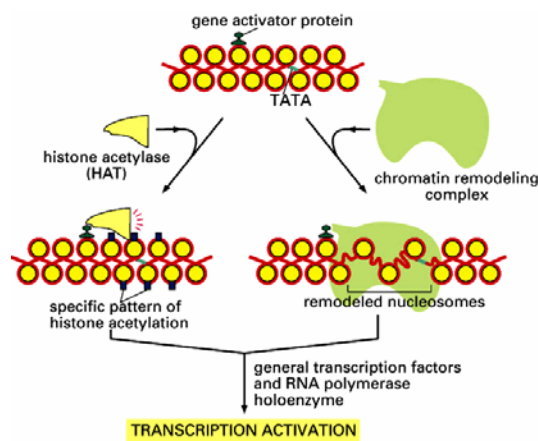


Figure 7-45. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

GENE ACTIVATOR PROTEIN BINDS TO CHROMATIN

chromatin remodeling complex

CHROMATIN REMODELING

histone modification enzymes

COVALENT HISTONE MODIFICATION

other activator proteins

ADDITIONAL ACTIVATOR PROTEINS BOUND TO GENE REGULATORY REGION

general transcription factors
RNA polymerase

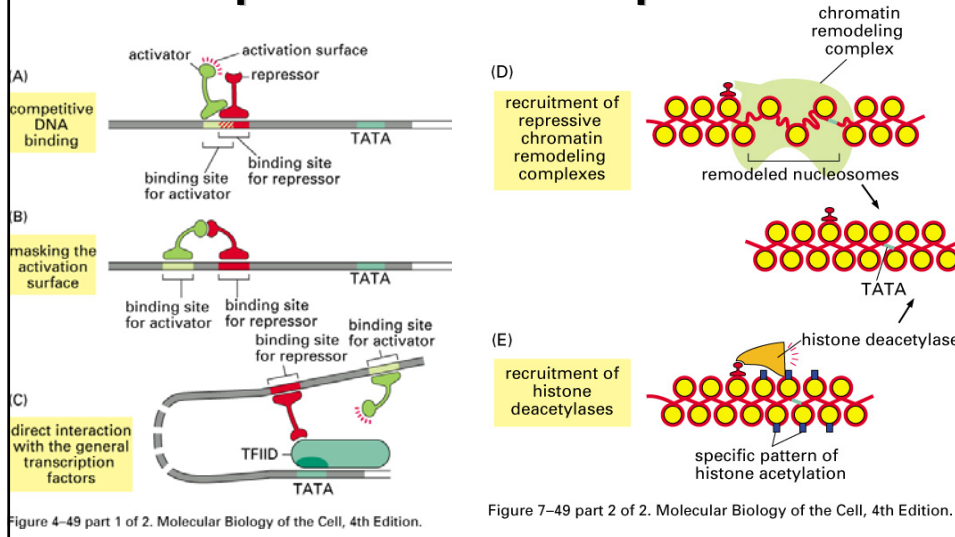
ASSEMBLY OF PRE-INITIATION COMPLEX AT THE PROMOTER

other activator proteins

rearrangement of proteins in the pre-initiation complex

TRANSCRIPTION INITIATION

Control Transcripcional en Eucariontes : formas posibles de operación de un represor



Control Transcripcional en Eucariontes: Orden de Eventos

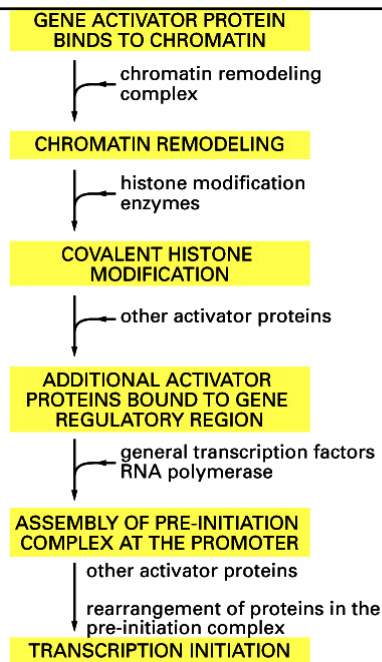
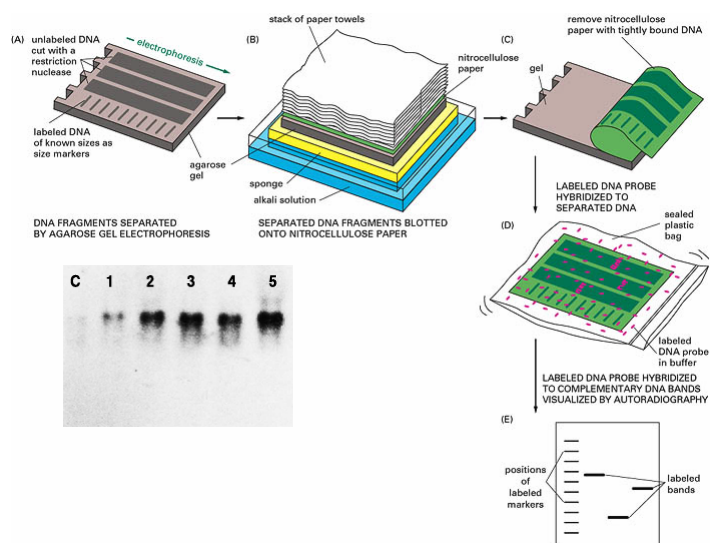


Figure 7-48. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

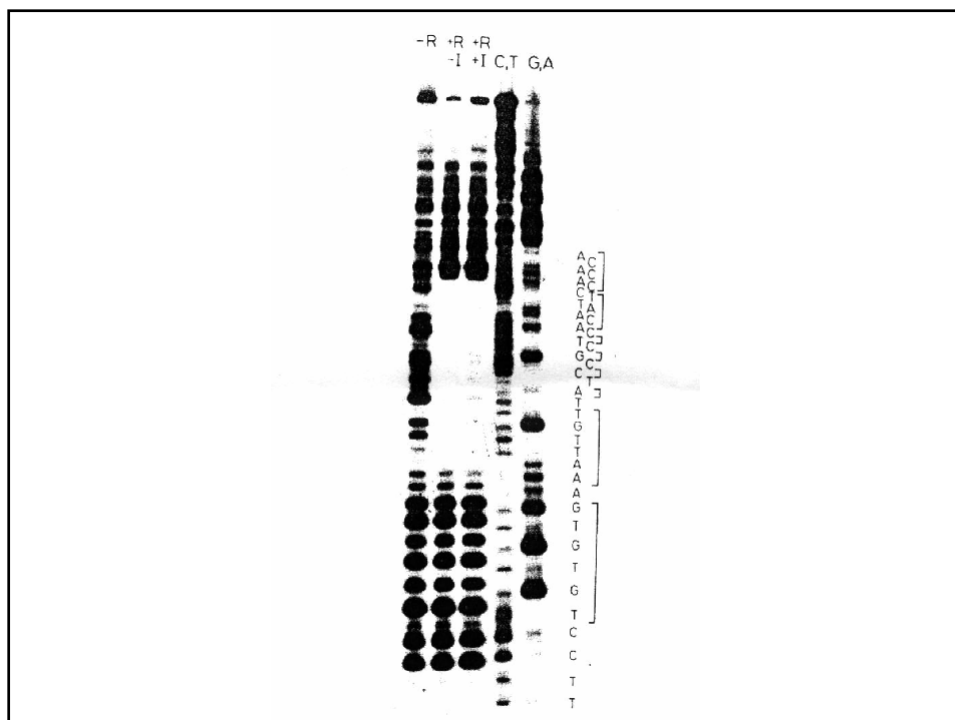
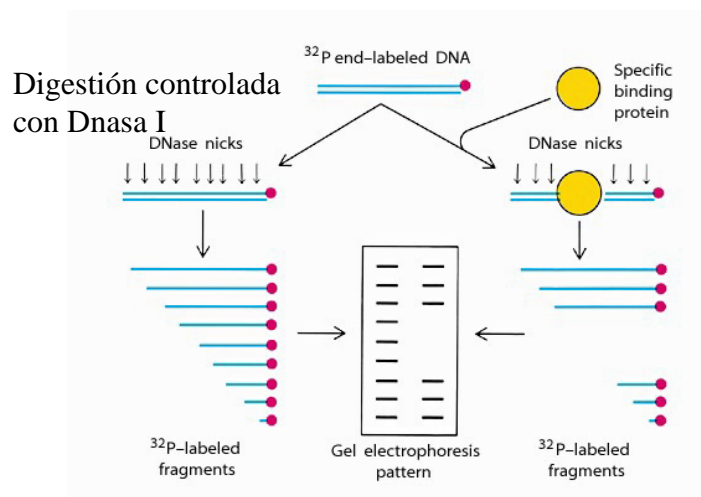
Resumen regulación en eucariontes

1. La regulación de genes específicos depende de la interacción entre secuencias de control llamadas *enhancers* (elementos *cis*) y proteínas regulatorias (elementos *trans*).
2. Las proteínas regulatorias pueden lograr su efecto, positivo o negativo, 1) directamente por unión al DNA, o 2) indirectamente a través de otras proteínas regulatorias (co-activadores), 3) con factores de transcripción general, o 4) por interacción directa con la RNA polimerasa misma.
3. Las proteínas regulatorias tienen estructura modular: región de unión a DNA, región de activación y región de interacción con otras proteínas reguladoras.
4. Varias proteínas regulatorias cooperan en el control de la transcripción de los genes eucariontes, muchas veces actuando en diferentes combinaciones para expandir el número de genes que puede ser controlado y el efecto sobre éstos.

Northern blotting: para **visualizar**, **determinar tamaño** y **cuantificar RNA**



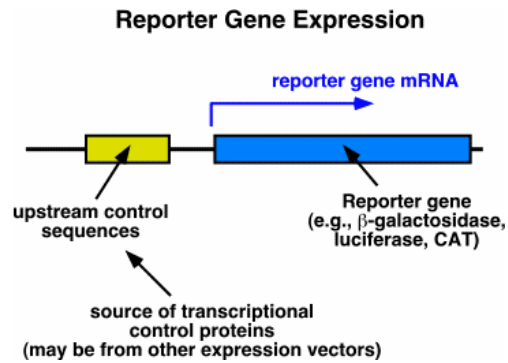
Dnase Footprinting: para identificar sitios de unión de proteínas en el DNA



Genes reporteros

Gen que codifica una enzima u otra proteína cuya actividad puede ser fácilmente medida, que fusionado a un promotor y su región reguladora refleja en su actividad la función promotora o reguladora
Ej. de mas usados:

- gen de Beta galactosidasa (lacZ),
- gen de resistencia a un antibiótico,
- gen de cloranfenicol acetil transferasa (CAT)



Transcripción in vitro

(b) SP1 transcription-activating assay

