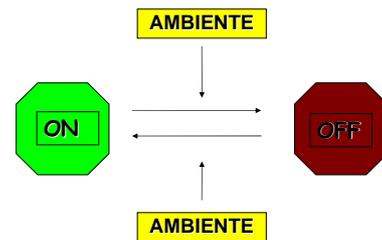


Regulación de la Expresión génica

Katherine Marcelain
Genética-Tecnología Médica
2008

La regulación génica generalmente esta mediada por proteínas que reaccionan ante señales ambientales aumentando o disminuyendo las tasas de expresión de genes específicos.



Expresión génica diferencial

Expresión espacial

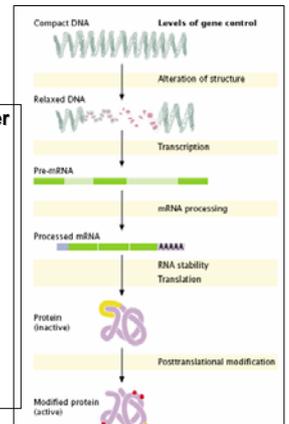
Todos las células/órganos/tejidos
Varios tipos celulares
Específicos

Expresión Temporal

Siempre activos
Activación inducida

La expresión génica puede ser regulada a distintos niveles:

- 1.-Estructura de la cromatina
- 2.-Transcripción
- 3.-Procesamiento del mRNA
- 4.-Estabilidad del mRNA
- 5.-Traducción
- 6.-Proteína (modificaciones post-traduccionales)



La expresión génica puede ser regulada a distintos niveles:

1.-Estructura de la cromatina

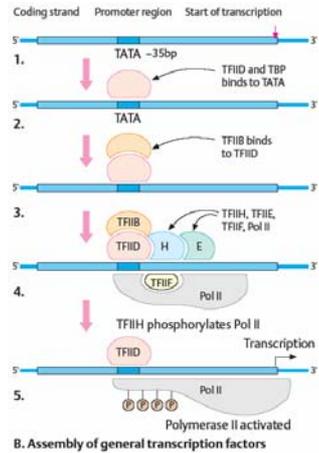
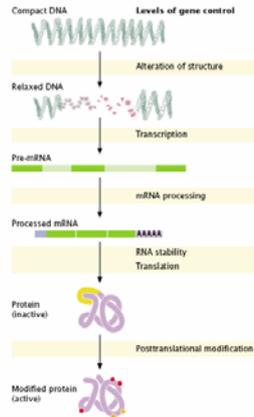
2.-Transcripción

3.-Procesamiento del mRNA

4.-Estabilidad del mRNA

5.-Traducción

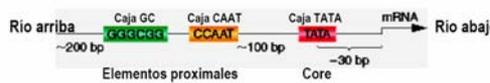
6.-Proteína (modificaciones post-traduccionales)



Estructura básica de un promotor eucarionte

Selección del gen que se transcribe

Tasa de expresión

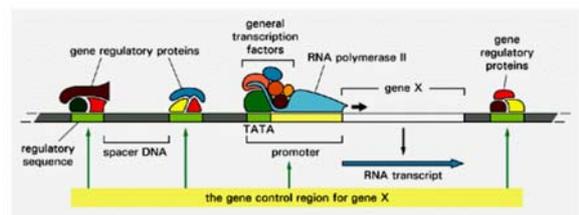


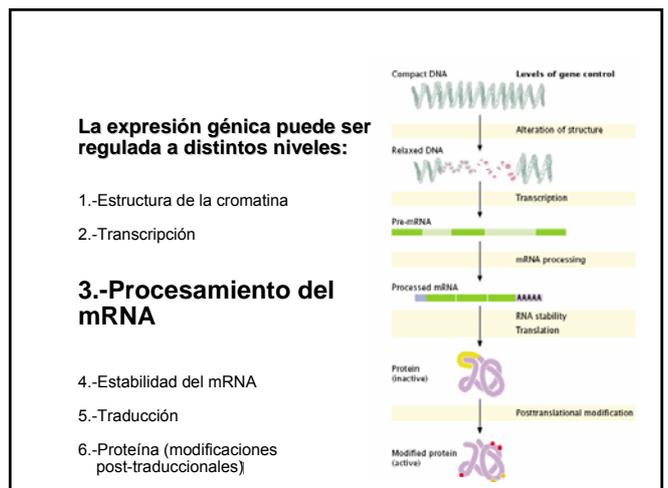
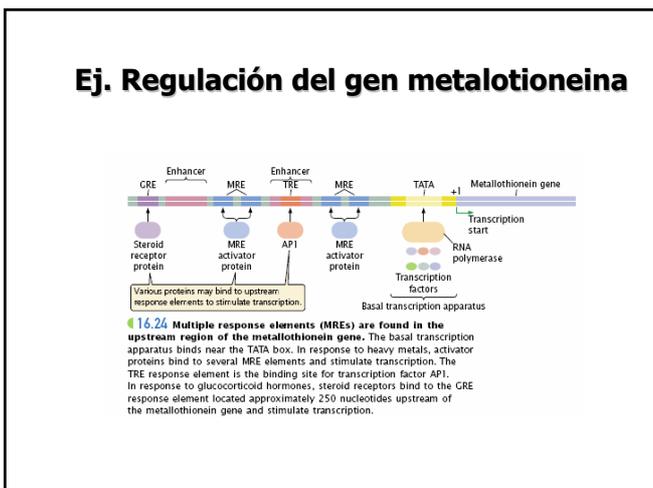
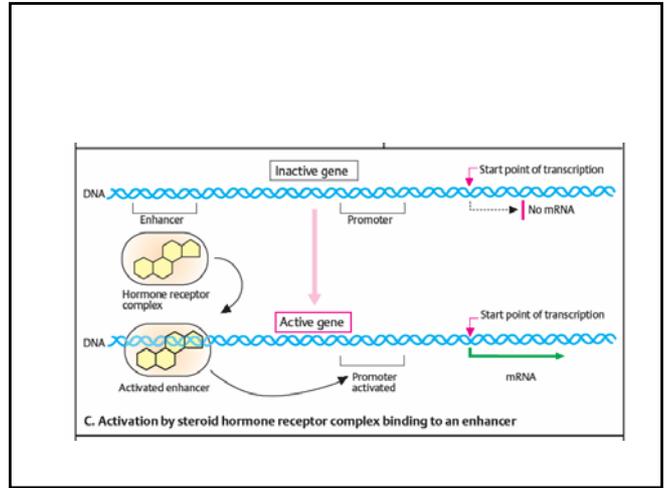
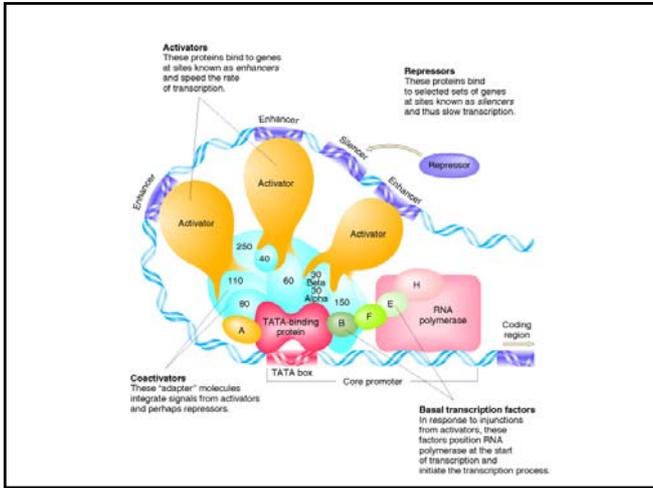
Promotor: secuencias necesarias para el inicio de transcripción

Promotor core o básico Caja TATA (posición -30)

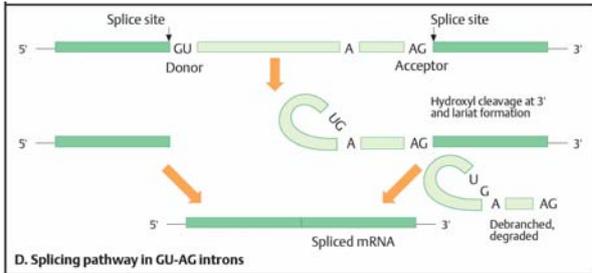
Elementos proximales ~ 20bp (hasta -200)

ESPECÍFICOS { Enhancers y silenciadores ~ 100-200 bp con elementos de control de 6-20 bp (distancias variables)

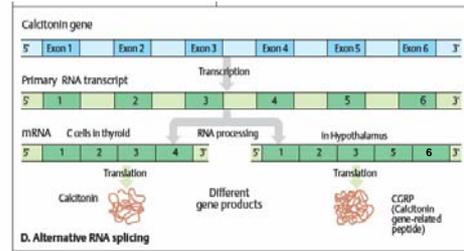




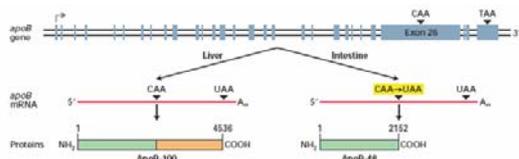
Splicing o procesamiento alternativo del mRNA



Ej. Splicing gen calcitonina



Edición del mensajero



▲ FIGURE 12-17 RNA editing of apo-B pre-mRNA. The apo-B mRNA produced in the liver has the same sequence as the exons in the primary transcript. This mRNA is translated into apoB-100, which has two functional domains: an N-terminal domain (green) that associates with lipids and a C-terminal domain (orange) that binds to LDL receptors on cell membranes. In the apo-B mRNA produced in the intestine, the CAA codon in exon 26 is edited to a UAA stop codon. As a result, intestinal cells produce apoB-48, which corresponds to the N-terminal domain of apoB-100. (Adapted from P. Hodge and J. Scott, 1992, *Heath Biochem Sci*, 12:77)

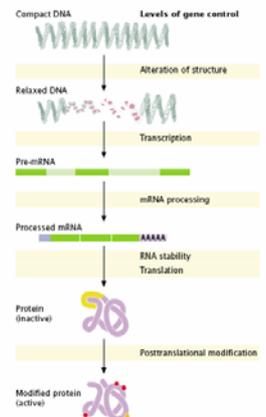
Deaminación de la citosina por deaminasa intestinal

La expresión génica puede ser regulada a distintos niveles:

- 1.-Estructura de la cromatina
- 2.-Transcripción
- 3.-Procesamiento del mRNA

4.-Estabilidad del mRNA

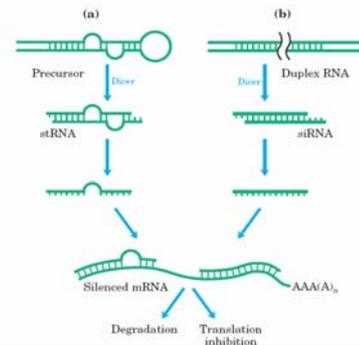
- 5.-Traducción
- 6.-Proteína (modificaciones post-traduccionales)



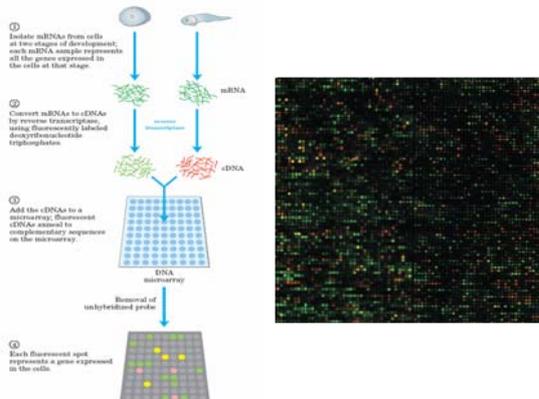
Estabilidad de los mRNA

Célula	Tiempo de generación	Vidas medias de sus RNAs	Promedio
<i>Escherichia coli</i>	20-60 min	2-10 min	3,5 min
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levadura)	3 h	4.40 min	22 min
Células en cultivo (humanas o de roedor)	16-24 h	30 min o menos (histona y <i>c-myc</i> mRNAs) 0.3-24 h (mRNAs específicos)	10 h

Small temporal (st)RNAs (short hairpin (shRNA), small interference RNA (siRNA))



Análisis de la expresión génica: Microarrays (microarreglos) de cDNA



La expresión génica puede ser regulada a distintos niveles:

1.-Estructura de la cromatina

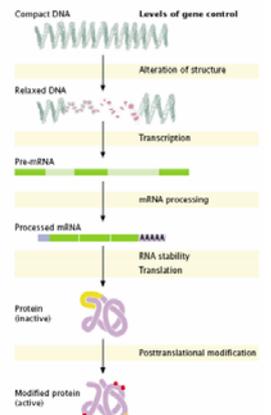
2.-Transcripción

3.-Procesamiento del mRNA

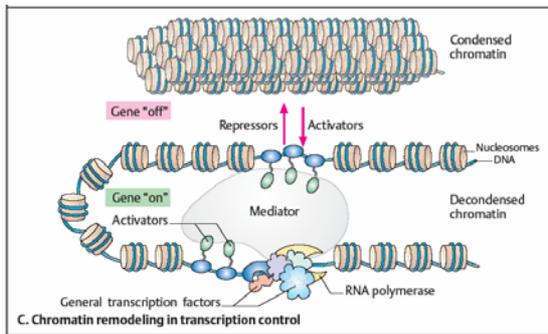
4.-Estabilidad del mRNA

5.-Traducción

6.-Proteína (modificaciones post-traduccionales)



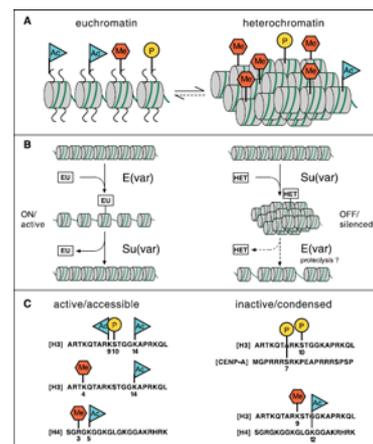
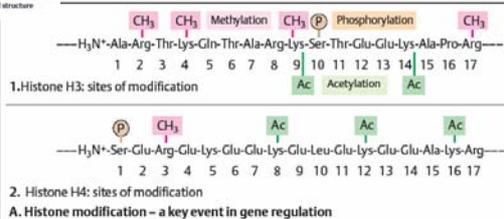
Remodelamiento de la cromatina en el control transcripcional

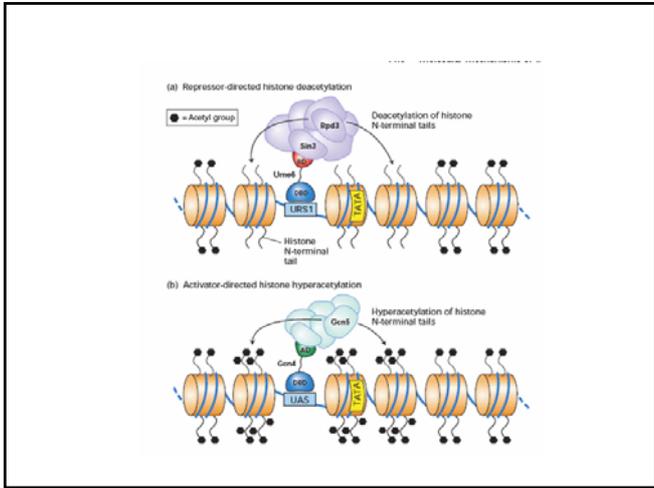


Factores Epigenéticos

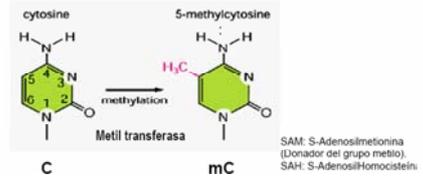
- Modificación covalente del DNA o del core de histonas que regulan la actividad génica sin alterar la secuencia del DNA.
- Son heredables

Modificación de las Histonas H3 y H4





Metilación del DNA

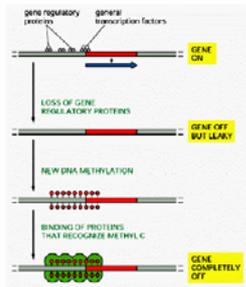


REGIONES CpG REPETIDAS FRECUENTEMENTE METILADAS

Metilación bloquea los sitios de unión para TF

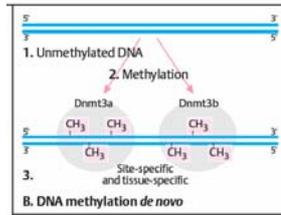
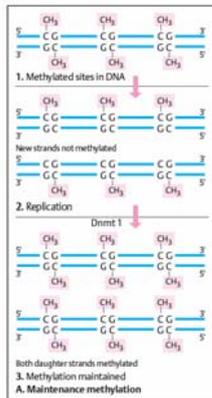
Bloquea los sitios de unión para factores de transcripción

Actuarían como sitios de reconocimiento para histonas desacetilasas



Islas CpG

- Islas CpG: segmentos de 200-2.000pb con alta concentración de dinucleótidos CpG
- Aprox. El 56% de los genes humanos tienen islas CpG cercanas al extremo 5'
- Housekeeping genes permanecen NO metilados
- Genes tejido específico permanecen NO metilados **sólo** en tejidos donde deben expresarse.



Características asociadas con cromatina transcripcionalmente activa e inactiva

Característica	Cromatina transcripcionalmente activa	Cromatina transcripcionalmente inactiva
conformación de la cromatina	conformación abierta y extendida	Conformación altamente condensada, particularmente en heterocromatina (facultativa y constitutiva)
metilación del DNA	Relativamente no metilada, especialmente en regiones promotoras	Metilada, incluyendo en regiones promotoras
metilación de histonas	Histonas no metiladas	Histonas metiladas
acetilación histonas	Histonas acetiladas	Histonas desacetiladas

Exclusión alélica

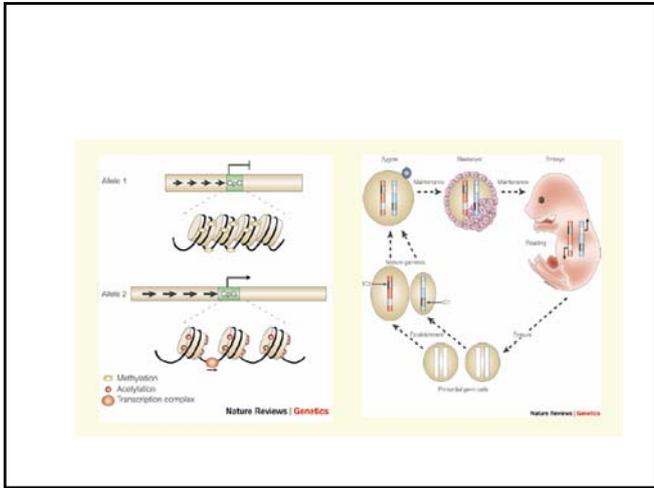
En humanos y otros mamíferos, existen varios genes en que se expresan sólo el alelo paterno o sólo el alelo materno, pero no ambos. El otro alelo es reprimido.

Heredable durante las mitosis.

1. Exclusión alélica independiente del origen cromosómico. Es al azar
2. Exclusión alélica dependiente del origen cromosómico. **Imprinting genómico (impronta)**. No es al azar.

Impronta génica

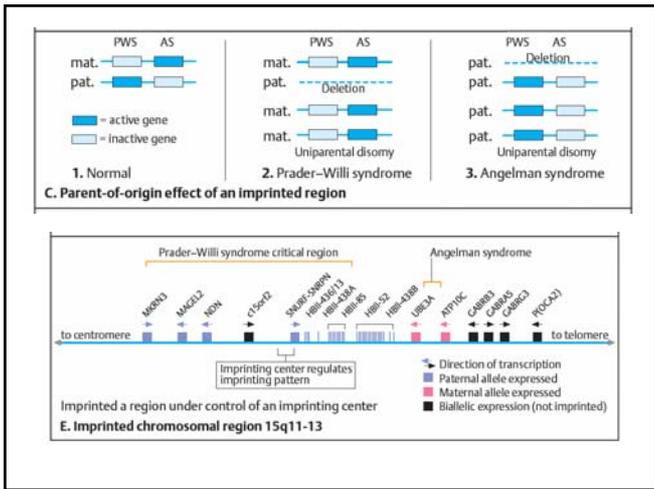
- Se han descrito alrededor de 80 genes que participan en el desarrollo temprano
- Se encuentran agrupados en segmentos cromosómicos
- La impronta se establece durante la gametogénesis
- En la mantención de la impronta participan la metilación del DNA y modificaciones de las histonas



Ej. enfermedad asociada a Imprinting genómico: Síndromes de Angelman y Prader-Willi

1. Interstitial deletion 15q11-13
 2. Prader-Willi syndrome
 3. Angelman syndrome

Two syndromes associated with the same chromosomal region



La expresión génica puede ser regulada a distintos niveles:

1.-Estructura de la cromatina	Formación de heterocromatina (silente) por: metilación del DNA, metilación y acetilación de histonas
2.-Transcripción	Promotores, Secuencias regulatorias
3.-Procesamiento del mRNA	Splicing alternativo, Edición
4.-Estabilidad del mRNA	RNAs de interferencia
5.-Traducción	
6.-Proteína (modificaciones post-traduccionales)	