

Regulación de la expresión génica en el genoma humano

Secuencia génica de ADN o ARN que codifica para una molécula que tiene una función.

El producto incluye: SiRNA, rRNA, miRNA, tRNA, mRNA. Expresión génica, la información de un gen se utiliza en la síntesis de productos génicos funcionales.

Niveles moleculares Nivel uno:

1-ADN, 2-Transcripción

Nivel dos: 1-ARN, 2-Traducción, 3-ARN

Motivos comunes de factores de transcripción

• Dedo de zinc • Hélice-bucle-hélice (HLH) • Cremallera de leucina (LZ) • Caja HMG (grupo de alta movilidad) • Característica compartida • Marco estructuralmente estable • Las secuencias específicas de reconocimiento de ADN están correctamente posicionadas, represión de la transcripción

Las células también poseen elementos reguladores negativos.

Mecanismos: • Unión a elementos promotores. • Bloqueo del montaje del complejo de preiniciación. • Inhibir la unión o el funcionamiento de activadores transcripcionales. • Modificación del ADN y su interacción con los nucleosomas.

Algunos factores de transcripción activan algunos genes y reprimen otros.

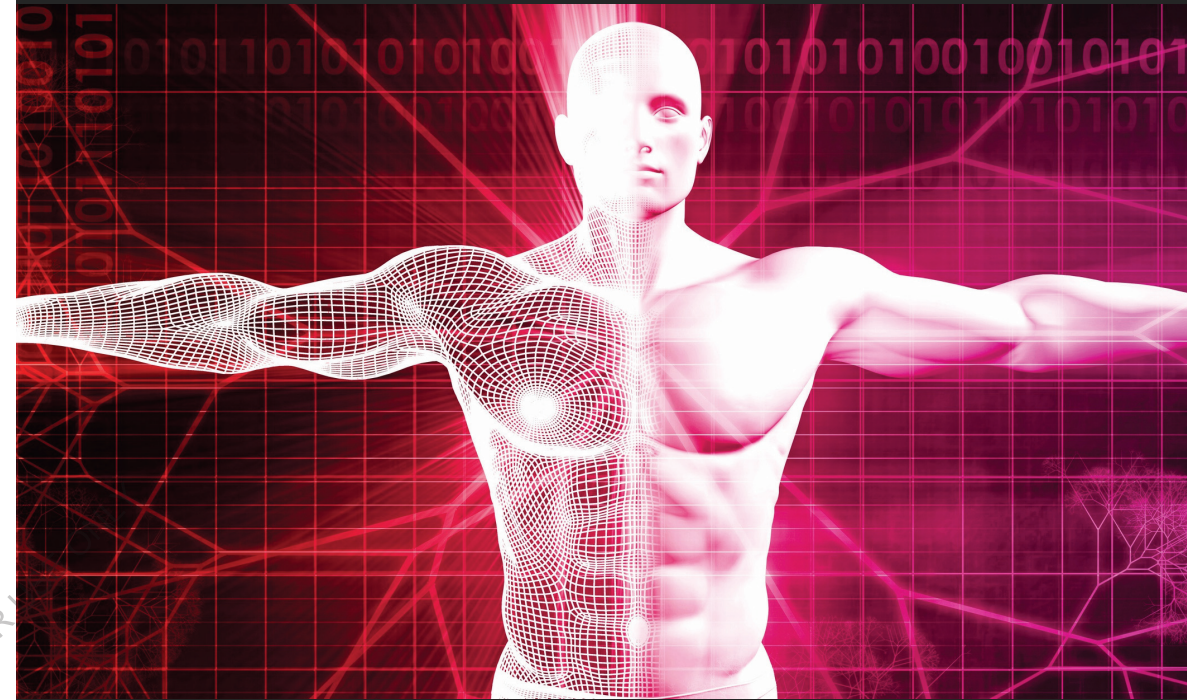


Investigador Dr. Nebras Rada Mohammed PhD. en Biotecnología con Ingeniería Genética, Genética Molecular e Ingeniería de Proteínas y Microbiología, investigadora, creadora, inventora y autora, editora en jefe del Journal of Articles and Inventions in the American Goidi Journal, docente, como docente en el University College de la Universidad de Al-Turath.



EDICIONES
NUESTRO CONOCIMIENTO 

EDICIONES
NUESTRO CONOCIMIENTO 



Regulación de la expresión génica en el genoma humano

Regulación genética en la célula eucariota

Nebras Rada Mohammed

Nebras Rada Mohammed

Regulación de la expresión génica en el genoma humano

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

Nebras Rada Mohammed

Regulación de la expresión génica en el genoma humano

Regulación genética en la célula eucariota

FOR AUTHOR USE ONLY

SciencaScripts

Imprint

Any brand names and product names mentioned in this book are subject to trademark, brand or patent protection and are trademarks or registered trademarks of their respective holders. The use of brand names, product names, common names, trade names, product descriptions etc. even without a particular marking in this work is in no way to be construed to mean that such names may be regarded as unrestricted in respect of trademark and brand protection legislation and could thus be used by anyone.

Cover image: www.ingimage.com

This book is a translation from the original published under ISBN 978-620-5-49988-7.

Publisher:

Scientia Scripts

is a trademark of

Dodo Books Indian Ocean Ltd. and OmniScriptum S.R.L Publishing group
Str. Armeneasca 28/1, office 1, Chisinau-2012, Republic of Moldova, Europe

Printed at: see last page

ISBN: 978-620-5-26781-3

Copyright © Nebras Rada Mohammed

Copyright © 2022 Dodo Books Indian Ocean Ltd. and OmniScriptum S.R.L
Publishing group

FOR AUTHOR USE ONLY

Regulación de la expresión génica en el genoma humano

Regulación genética en la célula eucariota

Nebras Rada Mohammed

Colegio Universitario Al-Turath

Departamento de Ingeniería Biomédica

E. Correo: nebrasrada5@gmail.com



Agradecimientos al autor

Investigador Dr. Nebras Rada Mohammed Doctor en Biotecnología con Ingeniería Genética, Genética Molecular e Ingeniería de Proteínas y Microbiología, investigador, creador, inventor y autor, redactor jefe de la Revista de Artículos e Invenciones en la Revista Americana Goidi, docente, como profesor en el Colegio Universitario de la Universidad Al-Turath, Licenciado en Microbiología y Máster en Biología Molecular en Microbiología por la Universidad Al-Mustansiriya, árbitro, residente internacional y consultor. En laboratorios médicos, experta en laboratorios médicos y titular de un proyecto científico, árbitro, editor

distinguido, defensor de plata de plataformas científicas, presidente de un comité en una sociedad científica, recibiendo elogios de la propiedad intelectual internacional, el Premio a la Mejor Mujer Árabe 2020, también el Premio a la Mejor Personalidad de la Comunidad, el Premio a la Mejor Investigación 2019. Además, obtuvo el Premio a la Mejor Investigación 2020 y un Premio Americano a la invención de 2020 por la Goidi Americana la Comisión Mundial de Inversiones en América, ostenta el título de mejor inventor distinguido a nivel mundial por la Comisión Mundial de Inversiones en América y ocupa los primeros puestos por invenciones presentadas en el mundo.

Expresión genética

La información de un **gen** se utiliza en la síntesis de productos genéticos funcionales.

Gene

Secuencia de ADN o ARN que codifica una molécula que tiene una función.

El producto incluye:

1-SiRNA

2-ARNr

3-miRNA

4-tRNA

5- ARNm

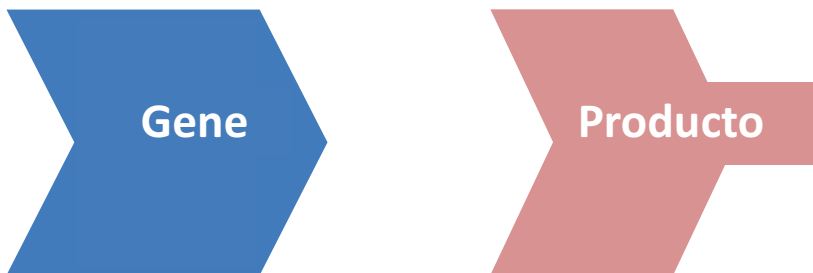


Figura (1): La expresión genética incluye el gen y el producto.

Niveles moleculares

Nivel uno:

1-ADN

2-Transcripción

Nivel 2

1-ARN

2-Traducción

3-ARN

Proteína



de transcripción

1-Enzima

Señalización de 2 células

3-Ligando

4-Estructural

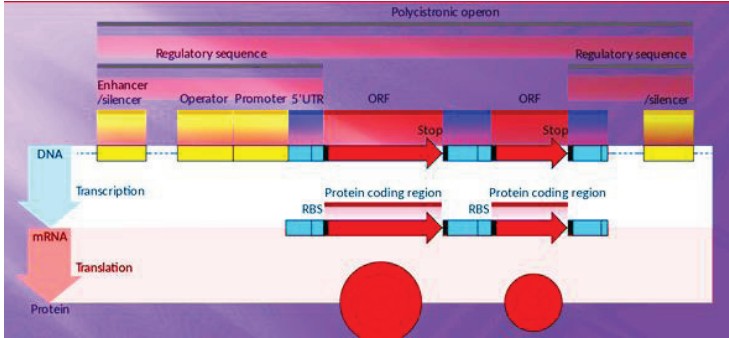


Figura (2): Gen estructural en la célula procariota.

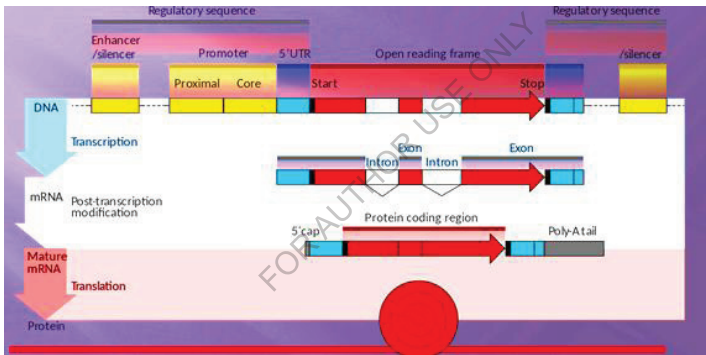


Figura (3): Gen estructural en la célula eucariota.

Técnica utilizada en la medición de ADN y ARN (expresión genética)

1-Nivel transcripcional

A-Microarray

B- RT-qPCR

C-PCR basada en gel

2-Nivel translacional

A-ELISA

B- Actividad enzimática

C- Técnica de Western Blotting

D- Inmunofluorescencia

FOR AUTHOR USE ONLY

Regulación de genes

Motivos de los factores de transcripción

- Los factores de transcripción pertenecen a varias clases basadas en tipos específicos de dominios o motivos de unión.
- Muchos contienen una hélice a que se inserta en el surco mayor del ADN
- Reconoce la secuencia particular de nucleótidos que recubre el surco
- Unión entre los aa y el ADN

(incluida la columna vertebral del ADN) a través de:

- Fuerzas de Van der Waals (hidrofóbicas)
- Enlaces iónicos
- Y los enlaces de hidrógeno

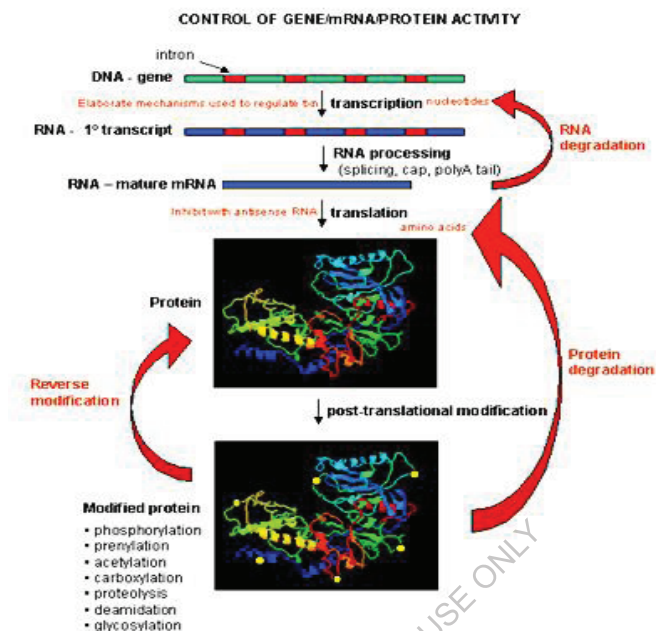


Figura (4): Control de la acción de los genes/ARNm y de las proteínas.

Las hebras helicoidales forman la columna vertebral del ADN

Los surcos son de tamaño desigual, uno de ellos, el surco mayor, tiene 22 Å de ancho y el otro, el surco menor, 12 Å. La estrechez del surco menor hace que los bordes de las bases sean más accesibles en el surco mayor.

En consecuencia, las proteínas como los factores de transcripción que pueden unirse a secuencias específicas en el ADN de doble cadena suelen hacer contacto con los lados de las bases expuestas en el surco mayor.

Los surcos mayor y menor siempre se nombran para reflejar las diferencias de tamaño que se verían si el ADN se retuerce en la forma B ordinaria.

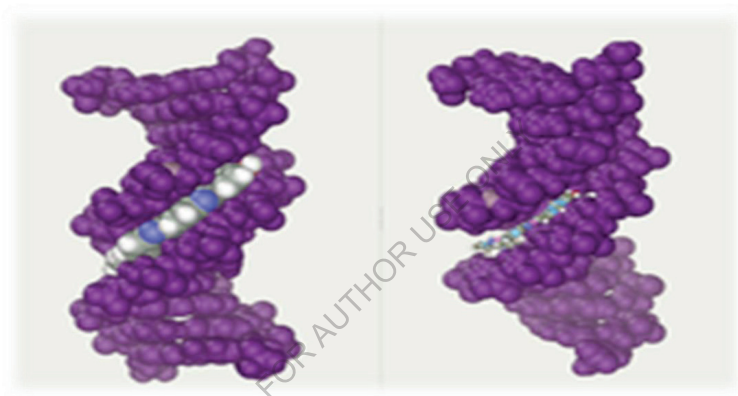


Figura (5): Las hebras helicoidales forman la columna vertebral del ADN.

Proteínas de unión al ADN

Son proteínas compuestas por dominios de unión al ADN y, por tanto, tienen una afinidad específica o general por el ADN de cadena simple o doble. Las proteínas de unión al ADN de secuencia específica suelen interactuar con el surco mayor del

ADN-B, porque expone más grupos funcionales que identifican un par de bases.

Sin embargo, se conocen algunos ligandos de unión al ADN de surco menor como netropsina distamicina, Hoechst 33258, pentamidina, DAPI y otros.

Control de la expresión génica

Motivos de los factores de transcripción

Motivos comunes de los factores de transcripción

- Dedo de zinc
- Hélice-bucle-hélice (HLH)
- Cremallera de leucina (LZ)
- Caja HMG (grupo de alta movilidad)
- Característica compartida
- Marco estructuralmente estable
- Las secuencias específicas de reconocimiento del ADN están correctamente posicionadas

Dedo de zinc

Al igual que la estructura en su dominio de unión al ADN, cerca del extremo amino; este dominio tiene seis residuos Cys que coordinan dos Zn^{2+} .

La proteína funciona como un homodímero (con dimerización mediada por interacciones entre dos espirales) y se une a una secuencia palindrómica de ADN de unos 17 pb de longitud. Los dominios de dedos de zinc (Znf) son motivos proteicos relativamente pequeños que contienen múltiples dedos.

Se identificaron por primera vez como un motivo de unión al ADN en el factor de transcripción TFIIIA. Un dedo de zinc es un pequeño motivo estructural proteico que se caracteriza por la coordinación de uno o más iones de zinc (Zn^{2+}), el nombre de dedo de zinc ha llegado a abarcar una amplia variedad de estructuras proteicas diferentes.

Estabilizar el pliegue

- Ion Zn coordinado a dos cisteínas y dos histidinas.
- Cada uno de ellos contiene múltiples dominios de dedos de zinc.

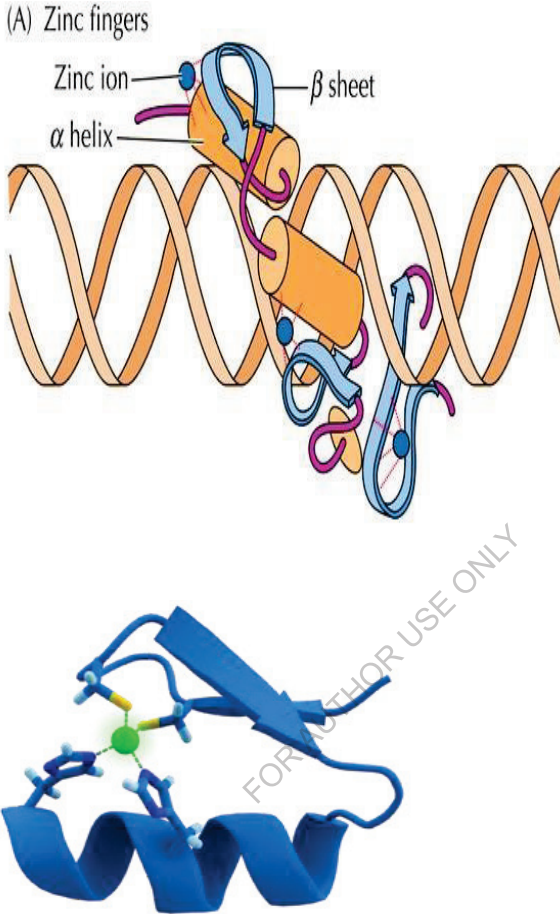


Figura (6): Estabilizar el pliegue.

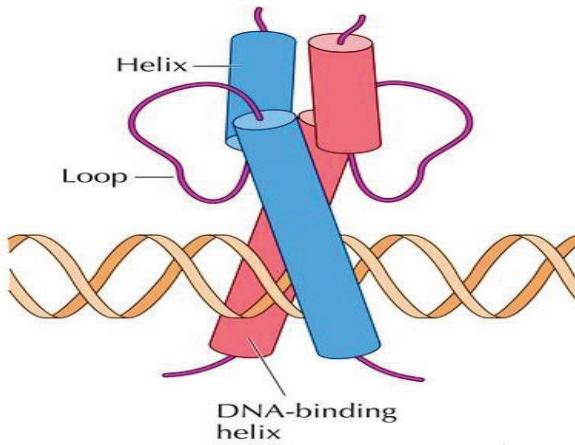
Motivo de dedo de zinc Cys2His2, formado por una hélice α y una hoja β antiparalela. El ion zinc (verde) está coordinado por dos residuos de histidina y dos de cisteína.

Hélice básica (bHLH)

Es un motivo estructural proteico que caracteriza a una de las mayores familias de factores de transcripción dimerizantes que incluyen este dominio son diméricos, cada uno con una hélice que contiene residuos de aminoácidos básicos que facilitan la unión al ADN. No debe confundirse con el dominio hélice-giro-hélice

- Dos hélices a separadas por un bucle
- A menudo va precedido de un tramo de aa básicos que interactúan con una cadena de nucleótidos específica
- Siempre se presentan como dímeros
- Homodímeros
- heterodímeros.

(D) Helix-loop-helix



© 2000 ASM Press and
Sinauer Associates, Inc.

Figura (7): Hélice básica (bHLH).

Motivo de cremallera de leucina

Leucinas cada siete aa a lo largo de una α -hélice. Todas las leucinas están orientadas en la misma dirección. Dos α -hélices pueden unirse formando una espiral. Aa básicos en el lado opuesto de las bobinas

(C) Leucine zipper

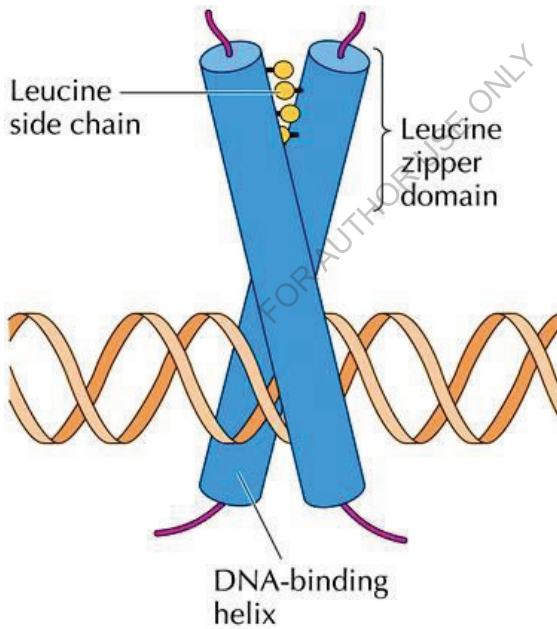


Figura (8): Motivo de cremallera de leucina

El bZIP

El dominio tiene entre 60 y 80 aminoácidos de longitud con una región básica de unión al ADN muy conservada y una región de dimerización de cremallera de leucina más diversificada. La cremallera de leucina es un motivo estructural tridimensional común en las proteínas y tiene ese nombre porque las leucinas aparecen cada siete aminoácidos en el dominio de dimerización.

La localización de las leucinas es crítica para la unión del ADN a las proteínas. Las cremalleras de leucina están presentes tanto en proteínas reguladoras eucariotas como procariontas, pero son principalmente una característica de las eucariotas. También pueden anotarse simplemente como ZIP, y se han encontrado motivos similares a ZIP en proteínas distintas de los factores de transcripción y se cree que son uno de los módulos proteicos generales para las interacciones proteína-proteína.

El bZIP interactúa con el ADN a través de su

N-terminal, donde las lisinas y argininas están localizados; estos residuos básicos interactúan en el surco mayor del ADN, formando interacciones específicas de la secuencia. La cremallera de leucina se encuentra en la región C-terminal de la bZIP y forma una hélice alfa anfipática. El mecanismo de

regulación transcripcional por parte de las proteínas bZIP se ha estudiado en detalle. La mayoría de las proteínas bZIP muestran una alta afinidad de unión por los motivos ACGT, que incluyen CACGTG (caja G), GACGTC (caja C), TACGTA (caja A), AACGTT (caja T) y un motivo GCN4, concretamente TGA(G/C)TCA. Un pequeño número de factores bZIP, como OsOBF1, también puede reconocer secuencias palindrómicas. Sin embargo, los demás, incluidos LIP19, OsZIP-2a y OsZIP-2b, no se unen a secuencias de ADN. En cambio, estas proteínas bZIP forman heterodímeros con otras bZIP para regular las actividades transcripcionales.

Grupo de Alta Movilidad (HMG)

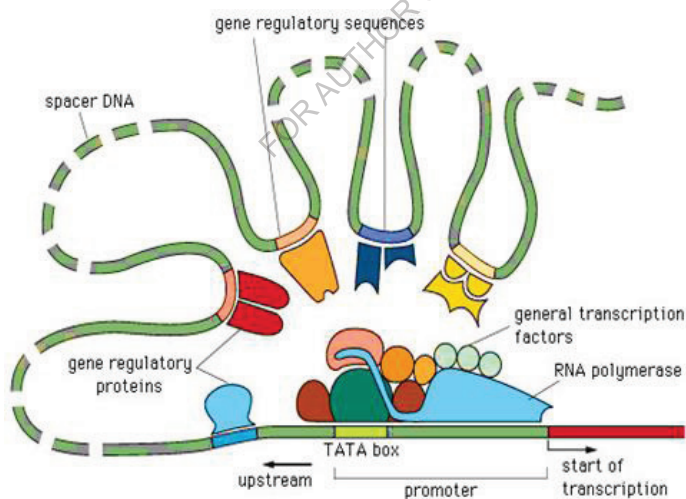
¿Cómo funcionan los transactivadores a distancia?

La respuesta

El ADN se buclea para que los distintos complejos proteicos puedan interactuar directamente. El bucle es promovido por ciertas proteínas no histónicas que son abundantes en la cromatina y se unen de forma no específica al ADN. Estas proteínas del grupo de alta movilidad (HMG) desempeñan un importante papel estructural en la remodelación de la cromatina y la activación transcripcional.

Los transactivadores de unión al ADN tienen una estructura modular

Los transactivadores de unión al ADN suelen tener un dominio estructural distinto para la unión específica al ADN y uno o más dominios adicionales para la activación transcripcional o para la interacción con otras proteínas reguladoras. La interacción de dos proteínas reguladoras suele estar mediada por dominios que contienen cremalleras de leucina o motivos de bucle de hélice, tres tipos distintos de dominios estructurales utilizados en la activación por los transactivadores de unión al ADN: Gal4p, Sp1 y CTF1.



©1998 GARLAND PUBLISHING

Figura (9): Los transactivadores de unión al ADN tienen una estructura modular.

Estas secuencias reguladoras adicionales suelen denominarse potenciadores en los eucariotas superiores y secuencias activadoras ascendentes (UAS) en la levadura

Un potenciador típico puede encontrarse a cientos o incluso miles de pares de bases aguas arriba del sitio de inicio de la transcripción, o incluso puede estar aguas abajo, dentro del propio gen. El éxito de la unión de la holoenzima ARN polimerasa II activa en uno de sus promotores suele requerir la acción de otras proteínas de tres tipos:

- (1) Factores de transcripción basales necesarios en cada promotor de Pol II.
- (2) Los transactivadores de unión al ADN, que se unen a los potenciadores o a las UAS (secuencias activadoras ascendentes) y facilitan la transcripción.
- (3) Coactivadores

Transactivadores de unión al ADN

Los requisitos de los transactivadores varían mucho de un promotor a otro. Se sabe que unos pocos transactivadores facilitan la transcripción en cientos de promotores, mientras que otros son específicos para unos pocos promotores.

Muchos transactivadores son sensibles a la unión de moléculas de señal, proporcionando la capacidad de activar o desactivar la transcripción en respuesta a un entorno celular cambiante. Algunos potenciadores unidos por transactivadores de unión al ADN están bastante alejados de la caja TATA del promotor

Potenciadores y silenciadores

Potenciadores

- Activación de la transcripción
- La expresión de los genes también está regulada por elementos de ADN más distantes denominados **potenciadores**.
- Pueden desplazarse experimentalmente sin afectar a su capacidad de potenciar la expresión génica.
- Puede ser de 1000s o 10000s pares de bases aguas arriba o aguas abajo del gen.
- ¿Cómo?

- Al acercarse al gen, el ADN puede formar bucles.
- Promotores y potenciadores acordonados de otros genes por secuencias llamadas *aislantes*.
- La unión de un factor de transcripción a un potenciador aumenta la tasa de transcripción
- Esta regulación puede ser de 10 a 1.000 veces
- La unión de un factor de transcripción a un silenciador disminuye la tasa de transcripción
- Esto se llama regulación a la baja
- Muchos elementos de respuesta son independientes de la orientación o bidireccionales
- Pueden funcionar en la orientación hacia adelante o hacia atrás
- La mayoría de los elementos de respuesta se sitúan en unos cientos de nucleótidos antes del promotor
- Sin embargo, algunos se encuentran en otros sitios
- A varios miles de nucleótidos
- Aguas abajo del promotor
- Incluso dentro de los intrones.

TFIID y Mediador

- La mayoría de los factores de transcripción reguladores no se unen directamente a la ARN polimerasa
- Dos complejos proteicos comunes que comunican los efectos de los factores de transcripción reguladores son:
 1. TFIID
 2. Mediador

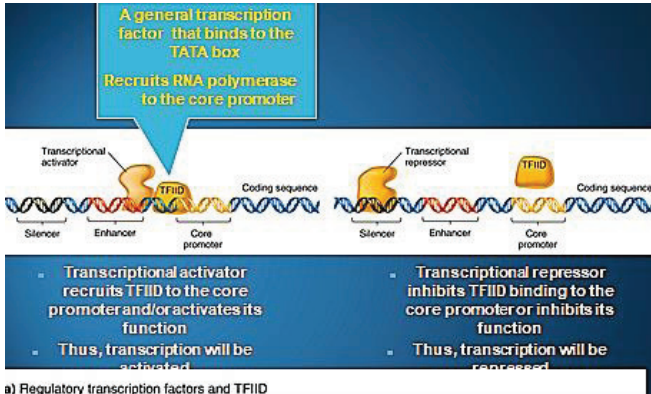
Mediador

Otro coactivador importante consiste en 20 o más polipéptidos en un complejo proteico llamado mediador; los 20 polipéptidos centrales están muy conservados desde los hongos hasta los humanos. Mediador se une estrechamente al dominio carboxilo-terminal (CTD) de la subunidad mayor de Pol II. El complejo mediador es necesario tanto para la transcripción basal como para la regulada en los promotores utilizados por Pol II, y también estimula la fosforilación del CTD por TFIIF. Tanto el mediador como el TFIID son necesarios en algunos promotores. Al igual que con TFIID, algunos transactivadores de unión al ADN interactúan con uno o más componentes del complejo mediador. Los complejos coactivadores funcionan en la caja TATA del promotor o cerca de ella.

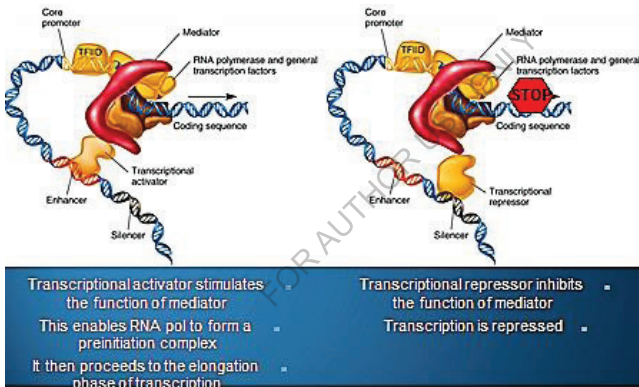
Complejos de proteínas coactivadoras

La mayor parte de la transcripción requiere la presencia de complejos proteicos adicionales. Se han definido genética y bioquímicamente algunos complejos proteicos reguladores importantes que interactúan con Pol II. Estos complejos coactivadores actúan como intermediarios entre los transactivadores de unión al ADN y el complejo Pol II.

El coactivador mejor caracterizado es el factor de transcripción TFIID. En los eucariotas, TFIID es un gran complejo que incluye TBP y diez o más factores asociados a TBP (TAF). Algunos TAF se parecen a las histonas y pueden desempeñar un papel en el desplazamiento de los nucleosomas durante la activación de la transcripción. Muchos transactivadores que se unen al ADN contribuyen al inicio de la transcripción interactuando con uno o más TAF. El requisito de los TAF para iniciar la transcripción puede variar mucho de un gen a otro. Algunos promotores requieren TFIID, otros no, y otros sólo requieren subconjuntos de las subunidades TAF de TFIID.



a) Regulatory transcription factors and TFIIID



b) Regulatory transcription factors and mediator

Figura (10): Complejos de proteínas coactivadoras.

Regulación de los factores de transcripción reguladores

Hay tres formas comunes en las que la función de los factores de transcripción reguladores puede verse afectada:

1. La unión de una molécula efectora.
2. Interacciones proteína-proteína.
3. Modificación covalente.

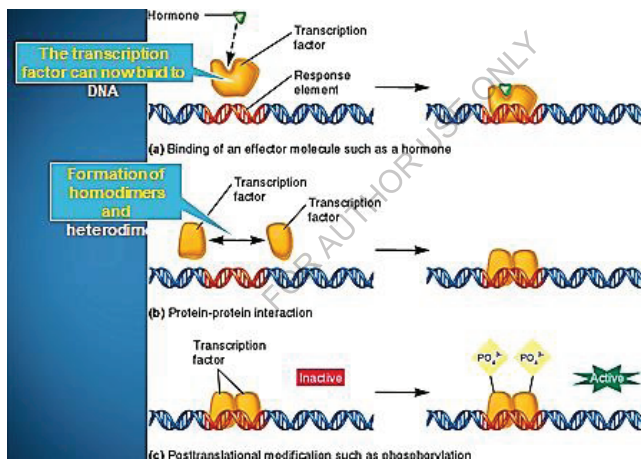


Figura (11): Regulación de los factores de transcripción reguladores.

Acción del factor de transcripción

Un factor de transcripción unido a un potenciador puede actuar a través de los siguientes mecanismos:

1. Recluta factores de transcripción generales y la ADN polimerasa II al promotor principal.
2. Estabilizar la maquinaria de transcripción situada en el núcleo del promotor.
3. A través de un intermediario denominado **coactivador**.

Los coactivadores son grandes complejos con 15 a 20 subunidades. No se unen directamente al ADN Interactúan con una serie de factores de transcripción.

Estructura de los factores de transcripción

- Contienen diferentes dominios que median las diferentes funciones al menos dos dominios
- Dominio de unión al ADN
- Dominio de activación
- Forman comúnmente dímeros
- Ejemplo
- Receptor de glucocorticoides
- Se une al ADN en el elemento de respuesta a los glucocorticoides (GRE)

- Dominio de unión al ligando/Dominio de unión al ADN/Dominio de activación

Elemento de unión a factores de transcripción

- GRE
- Un palíndromo
- La doble naturaleza es importante
- Los pares de polipéptidos GR se unen al ADN formando dímeros
- 5'-AGAACA_nnTGTTCT-3'
- 3'-TCTTGT_nnACAAGA-5'

Represión de la transcripción

Las células también poseen elementos reguladores negativos

Mecanismos:

- Unión a elementos promotores.
- Bloqueo del montaje del complejo de preiniciación.
- Inhibir la unión o el funcionamiento de los activadores transcripcionales.
- Modificación del ADN y su interacción con los nucleosomas.

Algunos factores de transcripción activan algunos genes y reprimen otros.

Mecanismos de represión de la transcripción

- Unión a elementos promotores
- Bloqueo del montaje del complejo de preiniciación.

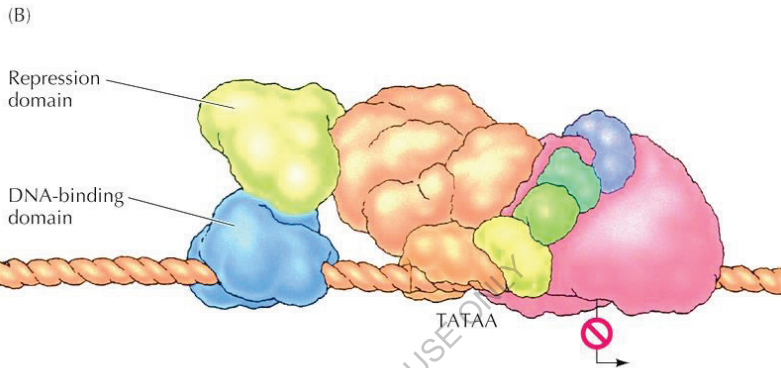


Figura (12): Mecanismos de represión de la transcripción.

Inhibir la unión o el funcionamiento de los activadores transcripcionales

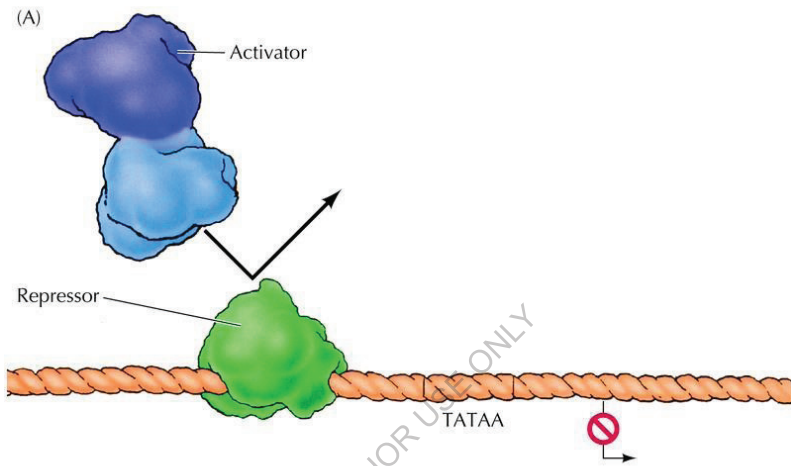


Figura (13): Inhibición de la unión o del funcionamiento de los activadores transcripcionales.

Represión de la transcripción

- Metilación del ADN
- Los grupos metilo pueden estar unidos a la citosina (posición C5)
- Metiltransferasas
- Los grupos metílicos proporcionan una etiqueta
- En los mamíferos siempre forma parte de una secuencia simétrica
- Concentrado en dominios ricos en CG
- A menudo en las regiones promotoras

FOR AUTHOR USE ONLY

La metilación del ADN promotor está altamente correlacionada con la represión génica

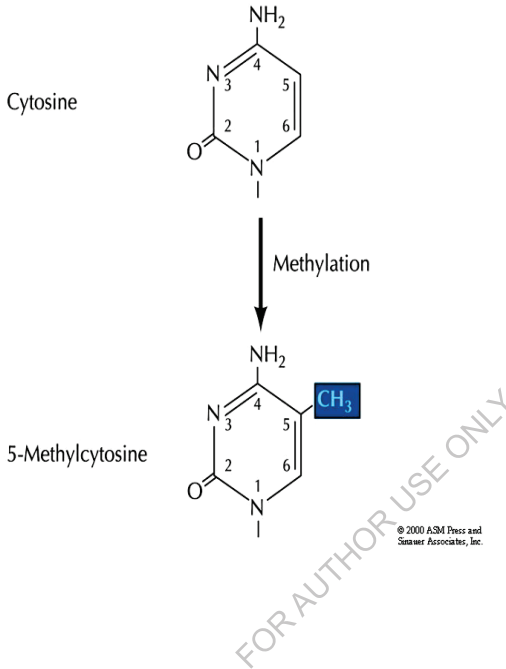


Figura (14): La metilación del ADN promotor está altamente correlacionada con la represión del gen.

Metilación del ADN

- Mantiene un gen en estado inactivo en lugar de iniciar la represión del mismo - Ejemplo:
- La inactivación de los genes de un cromosoma X en las hembras de mamíferos se produce antes de una ola de metilación
- Cambios a lo largo de la vida en los niveles de metilación del ADN
- Zigoto temprano - la mayoría de las etiquetas de metilación eliminadas
- Implantación: se produce una nueva ola de metilación
- Ejemplo importante: la impresión genómica.

Impresión genómica

- Ciertos genes están activos o inactivos durante el desarrollo temprano
- Dependiendo de si son genes paternos o maternos
- p. ej., el IGF-2 sólo es activo en el gen del progenitor masculino
- El gen se *imprime* según el origen de los padres

- El genoma de los mamíferos tiene más de 100 genes impresos en grupos
- Imprime debido a la metilación selectiva de uno de los alelos
- Impresión genómica.
- En el embrión temprano, las oleadas de desmetilación y nueva metilación no afectan a la metilación de los genes impresos.

Por lo tanto, los mismos alelos se ven afectados desde el cigoto hasta la etapa adulta del individuo.

Estructura de la cromatina y transcripción

El ADN no está desnudo, sino envuelto en complejos de histonas para formar nucleosomas.

¿Cómo pueden los factores de transcripción y las ARN polimerasas interactuar con el ADN fuertemente asociado a las histonas?

- Al parecer, la estructura de los nucleosomas sí inhibe el inicio de la transcripción.
- El inicio de la transcripción requiere el ensamblaje de grandes complejos y los nucleosomas bloquean el ensamblaje en el núcleo del promotor.

La regulación de la expresión génica

2. Control a nivel transcripcional

Pensar en la regulación de los genes

Los humanos comenzamos la vida a partir de una sola célula; toda la información genética necesaria para crear un adulto está en nuestro genoma. Las células embrionarias sufren una diferenciación para producir tipos celulares específicos, como células musculares, nerviosas y sanguíneas. Los distintos tipos de células son consecuencia de la expresión diferencial de los genes, necesaria para mantener todos los tipos de células. Algunas proteínas sólo pueden detectarse en tipos celulares específicos. ¿Cómo se regula la expresión génica? La regulación de la expresión génica es muy compleja. Actualmente tenemos un conocimiento superficial.

Control de la expresión génica

- 1- La síntesis de una proteína implica pasos discretos
- 2- Varios niveles en los que funcionan los mecanismos de control
- 3- Control transcripcional
- 4- Control del procesamiento del ARN
- 5- Control de la traducción
- 6- Control de la actividad de las proteínas.

Los factores de transcripción utilizan diversos mecanismos para regular la expresión de los genes

- 1- Estabilizar o bloquear la unión de la ARN polimerasa al ADN.
- 2-Catalizar la acetilación o desacetilación de las proteínas histónicas.

El factor de transcripción puede hacerlo directamente o reclutar otras proteínas con esta actividad catalítica. Muchos factores de transcripción utilizan uno u otro de los dos mecanismos opuestos para regular la transcripción.

Actividad de la histona acetiltransferasa1 (HAT): acetila las proteínas histónicas, lo que debilita la asociación del ADN con las histonas, lo que hace que el ADN sea más accesible a la transcripción, con lo que se regula la transcripción.

Actividad de la histona desacetilasa 2 (HDAC): desacetila las proteínas histónicas, lo que refuerza la asociación del ADN con las histonas, que hacen que el ADN sea menos accesible a la transcripción, con lo que se regula a la baja la transcripción.

3-Reclutar proteínas coactivadoras o corepresoras al complejo de ADN del factor de transcripción.

Regulación transcripcional

Controlar la tasa de transcripción de los genes, por ejemplo, ayudando o dificultando la unión de la ARN polimerasa al ADN. Este control permite a la célula o al organismo responder a una variedad de **señales intra y extracelulares** y, por tanto, montar una respuesta. Algunos ejemplos de esto incluyen la producción de ARNm que codifica enzimas para adaptarse a un cambio en una fuente de alimento, la producción de los productos génicos implicados en actividades específicas del ciclo celular y la producción de los productos génicos responsables de la diferenciación celular en eucariotas superiores.

Control del nivel transcripcional

La transcripción diferencial de genes es el principal mecanismo de síntesis selectiva de proteínas. Se rige por un gran número de proteínas conocidas como factores de transcripción.

Los factores de transcripción (TF) son proteínas que se unen al ADN y ayudan a controlar la expresión de los genes.

Las secuencias a las que se unen los **sitios de unión de los factores de transcripción (TFBS)**, que son un tipo de secuencia cis-reguladora.

Los potenciadores o módulos/elementos cis-reguladores (CRM/CRE) son secuencias de ADN no codificantes que contienen múltiples sitios de unión de activadores y represores. Los potenciadores tienen una longitud de entre 200 pb y 1 kb y pueden ser proximales, 5' aguas arriba del promotor o dentro del primer intrón del gen regulado, o distales, en intrones de genes vecinos o regiones intergénicas alejadas del locus.

Factores de transcripción

Los factores de transcripción son proteínas que influyen en la capacidad de la ARN polimerasa para transcribir un determinado gen.

Dos clases funcionales de factores de transcripción

Factores de transcripción generales

1-Se requiere para la unión de la ARN pol al núcleo del promotor y su progresión a la fase de elongación.

2-Son necesarios para la transcripción basal.

Factores de transcripción reguladores (específicos)

Sirven para regular la tasa de transcripción de los genes cercanos. Influyen en la capacidad de la ARN pol para iniciar la transcripción de un determinado gen. Factor Tipo estructural Secuencia de reconocimiento Se une como SP1 Dedo de zinc 5'-GGGCGG-3' Monómero AP-1 Cremallera básica 5' TGA(G/C)TCA- 3' Dímero.

Cremallera básica

5'-ATTGCGCAAT-3'

Factor de choque térmico Cremallera básica 5'-XGAAX- 3'

Trimer

Cremallera básica ATF/CREB 5'-TGACGTCA-3' Dímero
c-Myc Hélice-bucle-hélice básica 5'-CACGTG-3' Dímero
Oct-1 Hélice-giro-hélice 5'-ATGCAAAT-3' Monómero NF-1
Novedad 5'-TTGGCXXXGCCAA-3'Dímero

Estructura del promotor

La secuencia más cercana aguas arriba, la caja TATA, es el elemento principal del promotor del gen. La región desde la caja TATA hasta el inicio de la transcripción es el *núcleo del promotor*. Sitio de ensamblaje del complejo de preiniciación. ARN polimerasa II y factores de transcripción generales

Otras dos secuencias promotoras

1 caja de CAAT

Caja 2-GC

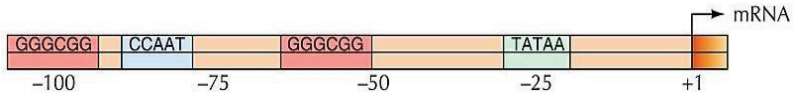


Figura (15): Otras dos secuencias promotoras.

Los factores de transcripción reguladores reconocen los elementos reguladores *cis* situados cerca del promotor principal

Estas secuencias se conocen como elementos de respuesta, elementos de control o elementos reguladores. La unión de estas proteínas a estos elementos, afecta a la transcripción de un gen asociado. Una proteína reguladora que aumenta la tasa de transcripción se denomina activador.

La secuencia a la que se une se llama potenciador

Una proteína reguladora que disminuye la tasa de transcripción se denomina represor. La secuencia a la que se une se denomina silenciador.

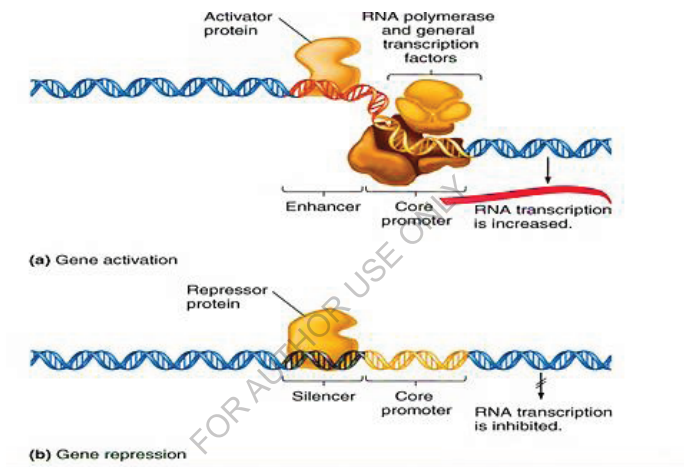
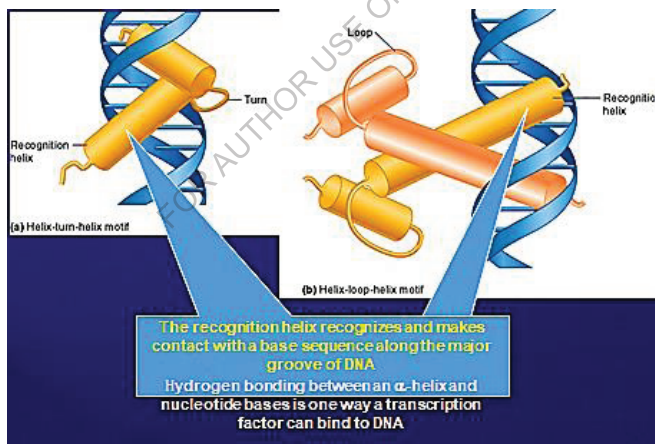


Figura (16): Otras dos secuencias promotoras.

Características estructurales de los factores de transcripción reguladores

Las proteínas de los factores de transcripción contienen regiones, llamadas dominios, que tienen funciones específicas. Uno de los dominios podría servir para la unión del ADN. Otro podría proporcionar un sitio de unión para moléculas efectoras. Un motivo es un dominio o una porción del mismo que tiene una estructura muy similar en muchas proteínas diferentes. Los motivos son características estructurales y los dominios son regiones funcionales (no necesariamente relacionadas con el tamaño).



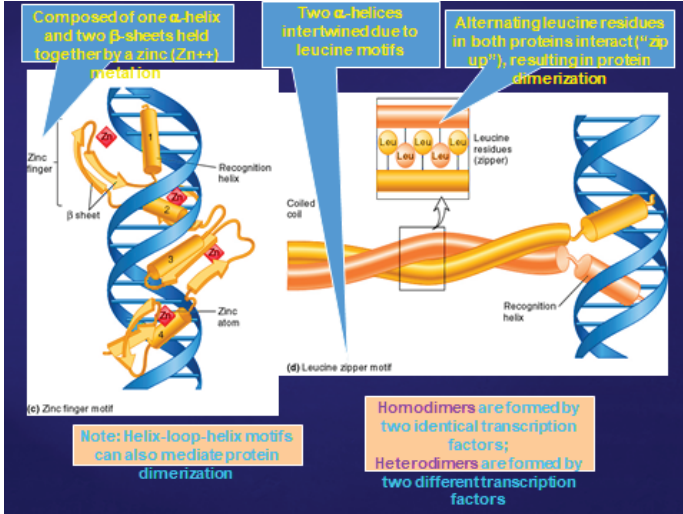


Figura (17): Características estructurales de los factores de transcripción reguladores.

Motivos de los factores de transcripción

Los factores de transcripción pertenecen a varias clases basadas en tipos específicos de dominios o motivos de unión. Muchos contienen una hélice a que se inserta en el surco principal del ADN. Reconoce la secuencia particular de nucleótidos que recubre el surco. La unión entre el aa y el ADN (incluida la espina dorsal del ADN) se realiza a través de:

- 1- Fuerzas de Van der Waals (hidrofóbicas)
- 2- Enlaces iónicos
- 3- Y los enlaces de hidrógeno.

Control de la expresión génica

- 1- Motivos de los factores de transcripción
- 2- Motivos comunes de los factores de transcripción
- 3- Dedo de zinc
- 4- Helix-loop-helix (**HLH**)

El motivo se caracteriza por dos α -hélices conectadas por un bucle. En general, los factores de transcripción que incluyen este dominio son diméricos, cada uno con una hélice

que contiene residuos de aminoácidos básicos que facilitan la unión al ADN.

1-Cremallera de leucina (**LZ**)

Caja 2-HMG

3-Característica compartida

4-Marco estructuralmente estable

5-Las secuencias específicas de reconocimiento del ADN están correctamente posicionadas.

Motivos de unión al ADN

1-Dedos de zinc

Cremalleras 2-Leucina

3-Helix-turn-helix

4-Helix-loop-helix

Dedo de zinc

Los dominios de dedo de zinc (Znf) son motivos proteicos relativamente pequeños que contienen múltiples dedos. Se identificaron por primera vez como un motivo de unión al ADN en el factor de transcripción TFIIIA. Un dedo de zinc es un pequeño motivo estructural proteico que se caracteriza por la coordinación de uno o más iones de zinc (Zn^{2+}), el nombre de dedo de zinc ha llegado a abarcar una amplia variedad de estructuras proteicas diferentes.

Estructura de los factores de transcripción

Contienen diferentes dominios que median las diferentes funciones al menos dos dominios, dominio de unión al ADN, dominio de activación, comúnmente forman dímeros. Ejemplo Receptor de glucocorticoides, se une al ADN en el elemento de respuesta a los glucocorticoides (GRE), dominio de unión al ligando / dominio de unión al ADN / dominio de activación.

Elemento de unión a factores de transcripción

5'-AGAACA_{nnn}TGTTCT-3'

3'-TCTTGT_{nnn}ACAAGA-5

1-A palíndromo

2-La doble naturaleza es importante

3-Pares de polipéptidos GR se unen al ADN formando dímeros

Represión de la transcripción

Las células también poseen elementos reguladores negativos. Mecanismos:

1-Unión a elementos promotores.

2-Bloqueo del montaje del complejo de preiniciación.

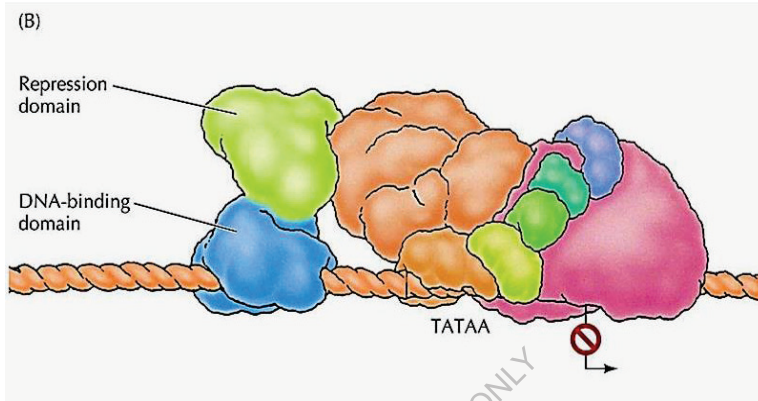
3-Inhibir la unión o el funcionamiento de los activadores transcripcionales. 4-Modificar el ADN y su interacción con los nucleosomas.

5-Algunos factores de transcripción activan algunos genes y reprimen otros.

Mecanismos de represión de la transcripción

1-Enlace a elementos promotores

2-Bloqueo del montaje del complejo de preiniciación



Inhibir la unión o el funcionamiento de los activadores transcripcionales.

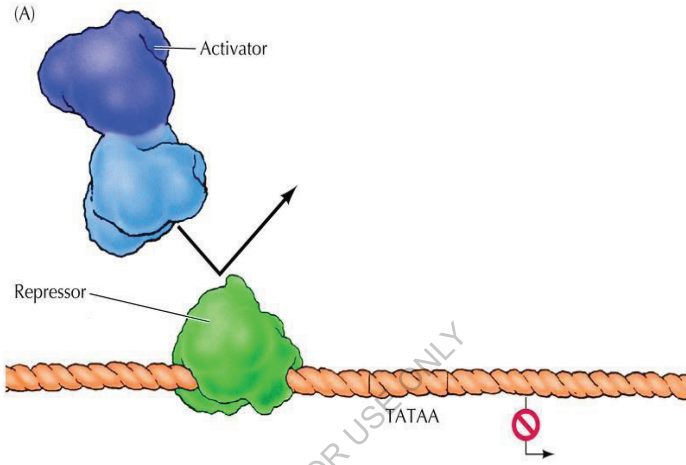


Figura (21): Mecanismos de represión de la transcripción

Represión de la transcripción

Metilación del ADN. Los grupos metilo pueden unirse a la citosina (posición C5). Metiltransferasas. Los grupos metilos proporcionan una etiqueta. En los mamíferos siempre forman parte de una secuencia simétrica. Concentrados en dominios ricos en CG. A menudo en regiones promotoras. La metilación del ADN promotor está altamente correlacionada con la represión génica.

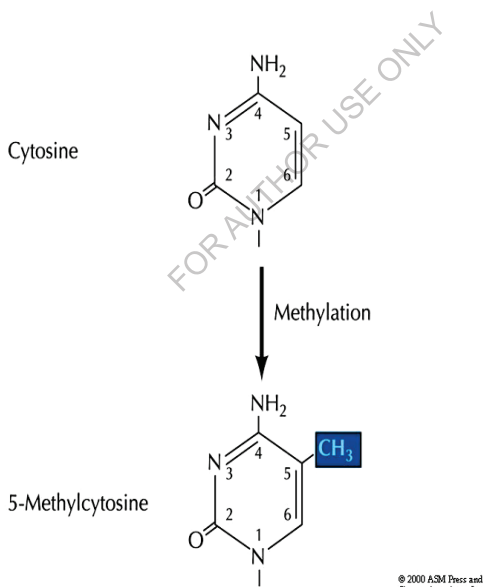


Figura (22): Represión de la transcripción

Metilación del ADN

Mantiene un gen en estado inactivo en lugar de iniciar la represión del mismo - Ejemplo:

1-La activación de los genes de un cromosoma X en las hembras de mamíferos se produce antes de una ola de metilación.

2-Cambios a lo largo de la vida en los niveles de metilación del ADN.

3-Zigoto temprano: se eliminan la mayoría de las etiquetas de metilación.

4-Implantación - se produce una nueva ola de metilación.

5-Ejemplo importante - Impronta genómica.

Impresión genómica

Algunos genes están activos o inactivos durante el desarrollo temprano.

Dependiendo de si son genes paternos o maternos.

Por ejemplo, el IGF-2 sólo es activo en el gen del progenitor masculino. El gen se *imprime* según el origen de los padres.

El genoma de los mamíferos tiene más de 100 genes impresos en grupos. Se imprimen debido a la metilación selectiva de uno de los alelos.

Impresión genómica

En el embrión temprano, las oleadas de desmetilación y nueva metilación no afectan a la metilación de los genes impresos.

Por lo tanto, los mismos alelos se ven afectados desde el cigoto hasta la etapa adulta del individuo.

Estructura de la cromatina y transcripción

El ADN no está desnudo, sino envuelto en complejos de histonas para formar nucleosomas.

¿Cómo pueden los factores de transcripción y las ARN polimerasas interactuar con el ADN fuertemente asociado a las histonas?

Al parecer, la estructura de los nucleosomas sí inhibe el inicio de la transcripción.

El inicio de la transcripción requiere el ensamblaje de grandes complejos y los nucleosomas bloquean el ensamblaje en el núcleo del promotor.

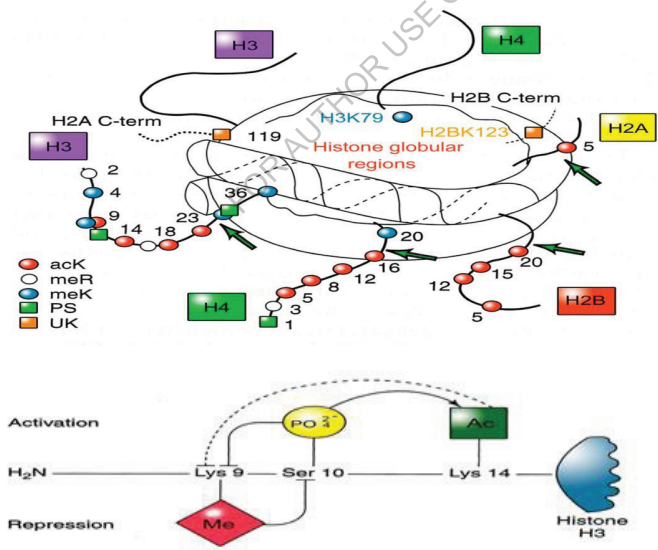
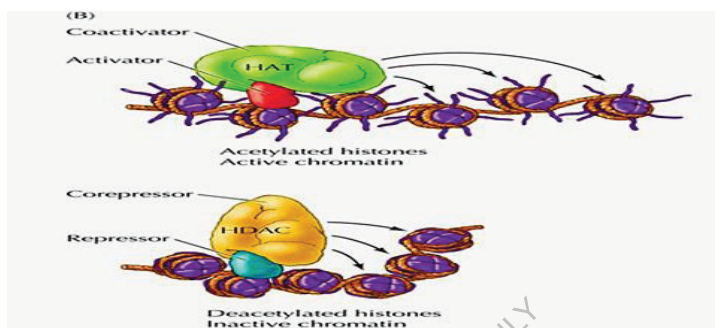


Figura (24): Control de la acetilación, desacetilación. Modificaciones centrales de las histonas, lisina acilada (ack),

arginina metilada (meR), lisina metilada (mek), serina fosforilada (ps) y lisina ubiquitinada (uk).

Hormonas esteroides y factores de transcripción reguladores

Los factores de transcripción reguladores que responden a las hormonas esteroides se denominan receptores de esteroides. La hormona se une realmente al factor. El efecto final de una hormona esteroidea es afectar a la transcripción de los genes. Las hormonas esteroideas son producidas por las glándulas endocrinas. Se secretan en el torrente sanguíneo. Luego son absorbidas por las células. Las células responden a las hormonas esteroides de diferentes maneras. Glucocorticoides. Influyen en el metabolismo de los nutrientes en la mayoría de las células. Promueven la utilización de la glucosa, la movilización de las grasas y la descomposición de las proteínas. Gonadocorticoides. Incluyen los estrógenos y la testosterona. Influyen en el crecimiento y la función de las gónadas.

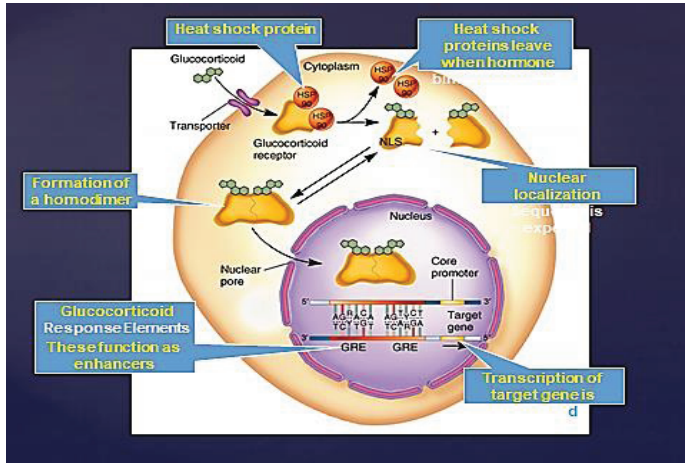


Figura (25): Hormonas esteroides y factores de transcripción reguladores.

La proteína CREB

La proteína CREB es otro factor transcripcional regulador que funciona en las células vivas. CREB es el acrónimo de cAMP response element binding (unión de elementos de respuesta al AMPc). La proteína CREB se activa en respuesta a las moléculas de señalización celular que provocan un aumento del AMP. monofosfato de adenosina cíclico. La proteína CREB reconoce un elemento de respuesta con la secuencia consenso 5'-TGACGTCA-3'. Esto se ha denominado elemento de respuesta al AMPc (CRE).

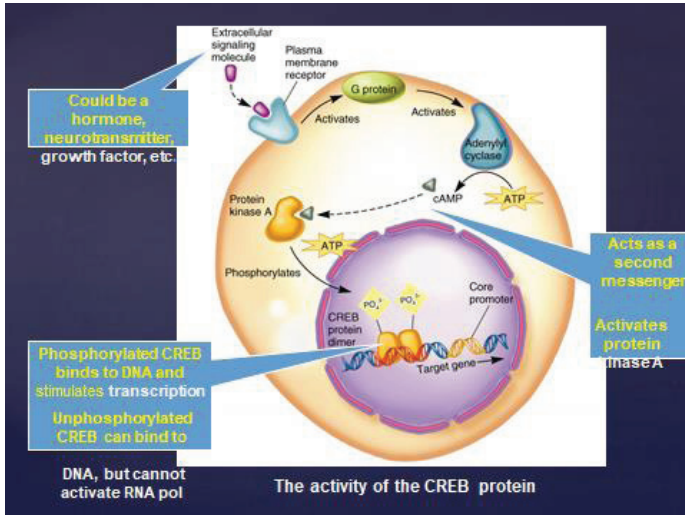


Figura (26): La proteína CREB

Regulación de la expresión génica

Incluye una amplia gama de mecanismos utilizados por las células para aumentar o disminuir la producción de productos génicos específicos (proteínas o ARN) y se denomina informalmente **regulación génica**.

Se puede modular prácticamente cualquier paso de la expresión génica, desde el inicio de la transcripción hasta el procesamiento del ARN y la modificación postraduccional de una proteína.

A menudo, un regulador genético controla a otro y así sucesivamente, en una red reguladora de genes.

La primera

El descubrimiento de un sistema de regulación génica se considera ampliamente como la identificación en 1961 del **operón lac**, descubierto por

François Jacob y Jacques Monod en el que algunas enzimas implicadas en el metabolismo de **la lactosa** son expresadas por **E. coli** sólo en presencia de lactosa y en ausencia de glucosa.

La expresión de los genes en las bacterias está controlada por el modelo de operón

La importancia de la regulación genética viene indicada por los premios Nobel concedidos en estas disciplinas.

1. **Jacob y Monod recibieron** el Premio Nobel por el descubrimiento de la regulación procariota en 1965.
2. 2006 Química: **Roger Kornberg**, estudios sobre la regulación de los genes eucariotas;

2006 Medicina: **Andrew Fire y Craig Mello** descubren el ARN de interferencia

Expresión génica

Es el proceso por el cual la información de un gen se convierte en las estructuras y funciones de una célula mediante un proceso de producción de una molécula biológicamente funcional de proteína o ARN (producto génico).

Se supone que se controla en varios puntos de la secuencia que conduce a la síntesis de proteínas.



Figura (27): Expresión génica regulada en diferentes genes en diferentes etapas.

En los organismos multicelulares, la regulación de los genes impulsa

La diferenciación celular y la morfogénesis en el embrión, que conducen a la creación de distintos tipos de células que poseen diferentes perfiles de expresión génica a partir de la misma secuencia genómica. Esto explica cómo funciona realmente la evolución a nivel molecular, y es fundamental para la ciencia de la biología evolutiva del desarrollo ("evo-devo"). El acontecimiento inicial que conduce a un cambio en la expresión génica incluye la activación o desactivación de receptores.

La expresión de los genes eucariotas se regula en muchas etapas

- Todos los organismos deben regular qué genes se expresan en cada momento
- En los organismos multicelulares, la regulación de la expresión génica es esencial para la especialización celular

Expresión genética

1. Espacial :

No todos los productos genéticos son necesarios en todos los tipos de células

2. Temporal :

Diferentes genes expresados en diferentes momentos:

- **Estímulos ambientales**
- **Hormonas**
- **Se observa especialmente en la formación del desarrollo de tejidos y órganos**

Ejemplos espaciales y temporales

- Espacio
 - La tubulina en las plantas
 - Los microtúbulos se encuentran en muchos lugares
 - TUA1-granos de polen; TUB1-raíces
- Temporal
 - genes de la globina
 - Tetramero (luego añadir el grupo hemo)
 - Algunos en el embrión, el feto y después del nacimiento
 - Pseudogenes - gen duplicado con señal de terminación

En el espacio:

Cada franja de color en este embrión de mosca muestra la expresión de un gen o conjunto de genes diferentes. La regulación espacial de estos genes permite dividir el embrión en diferentes regiones que darán lugar a la cabeza, los órganos internos, el abdomen, etc.

En abundancia:

Obsérvese cómo el gen cuya expresión se indica en azul varía en abundancia desde una expresión fuerte (flecha en negrita) hasta una débil (flecha fina) dentro de su dominio de expresión. Estas diferencias en la intensidad de la expresión del gen tienen importantes consecuencias funcionales.

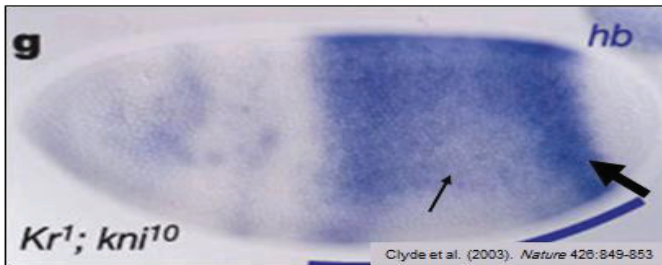


Figura (28): Expresión génica

La regulación de los genes es importante no sólo durante el desarrollo, sino también en la mediación de la variación común

entre individuos, las enfermedades y los defectos de nacimiento y la evolución.

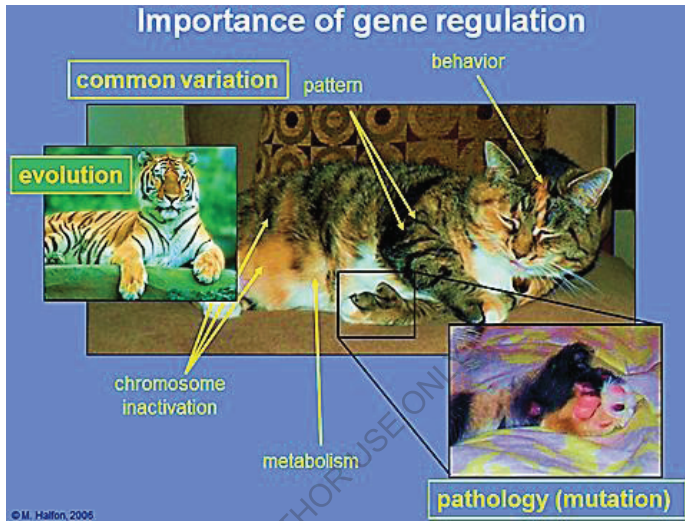


Figura (29): Importancia de la regulación génica, la evolución, la variación común, la inactivación cromosómica, el metabolismo , la patología (mutación) y el comportamiento.

Control de genes

1. En un organismo pluricelular hay muchos tipos de células diferentes (glóbulos blancos, neuronas, células epiteliales).
2. Cada tipo de célula surge de la expresión selectiva de un subconjunto de genes del genoma.
3. En muchos casos, el programa genético que predetermina a una célula para ser un determinado tipo de célula puede reprogramarse para convertirse en otro tipo de célula.
4. Muchos procesos bioquímicos son comunes a todos los tipos de células, por lo que la mayoría de los genes se expresan en todos los tipos de células, por ejemplo, las enzimas de la vía glicolítica o la actina.
5. Otros procesos bioquímicos son específicos de determinadas células, como la hemoglobina de los glóbulos rojos.
6. En muchos casos, estos genes específicos de los tejidos se expresan en gran medida en uno o unos pocos tipos de células y no se expresan en absoluto en otros.

Diferenciación celular en eucariotas superiores

1. Cada célula de mamífero contiene el mismo conjunto completo de genoma, independientemente de los tejidos u órganos de los que procedan (dos copias, excepto las células haploides). 2. El núcleo contiene toda la información necesaria, codificada en el ADN, para controlar la formación de un organismo completo.

2. Sin embargo, los distintos tipos de células de mamíferos expresan proteínas muy diferentes aunque cada célula tenga el mismo complemento de genes.

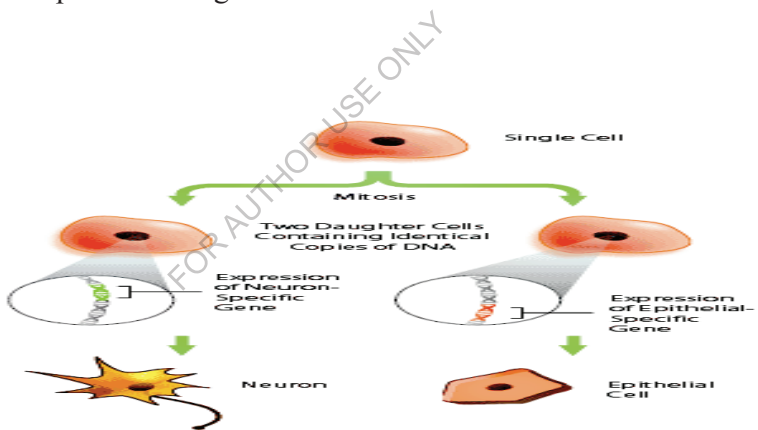


Figura (29): Diferenciación celular en eucariotas superiores.

Diferenciación celular en eucariotas superiores

3. In addition, the same type of cells can have different patterns of protein synthesis during different developmental stages, for example the globin genes

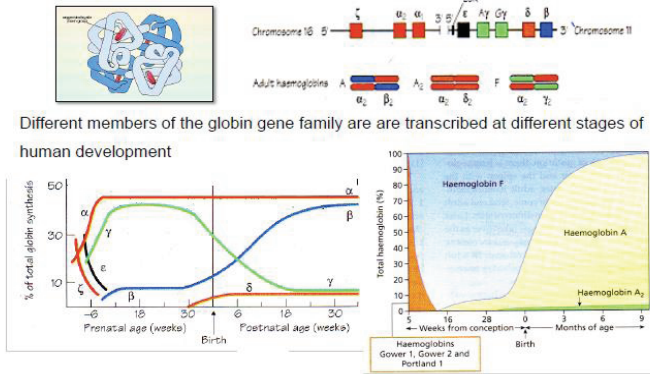


Figura (30): Diferenciación celular en eucariotas superiores

Los organismos eucariotas obtienen muchos beneficios de la regulación de sus genes

- Por ejemplo
- Pueden responder a los cambios en la disponibilidad de nutrientes
- Pueden responder a las tensiones ambientales
- En las plantas y los animales, la multicelularidad y una estructura celular más compleja, también exigen un nivel de expresión génica mucho mayor.

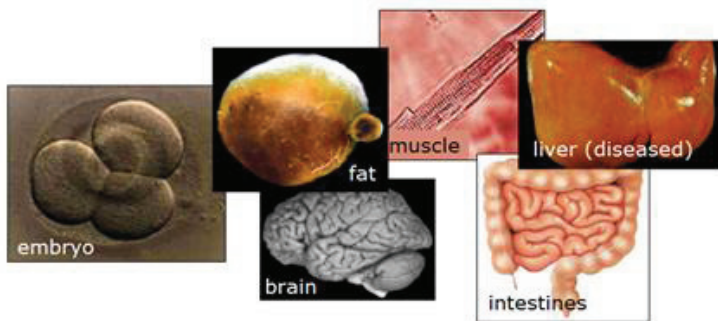


Figura (31): Regulación genética y desarrollo de la nutrición (órganos, tipos de células).

La regulación genética es necesaria para garantizar

1. Expresión de los genes en un patrón preciso durante las distintas etapas de desarrollo del ciclo vital.

Algunos genes sólo se expresan durante las etapas embrionarias, mientras que otros sólo se expresan en el adulto

2. Diferencias entre los distintos tipos de células

Las células nerviosas y musculares tienen un aspecto tan diferente debido a la regulación de los genes más que a las diferencias en el contenido del ADN.

REGULATION OF GENE EXPRESSION

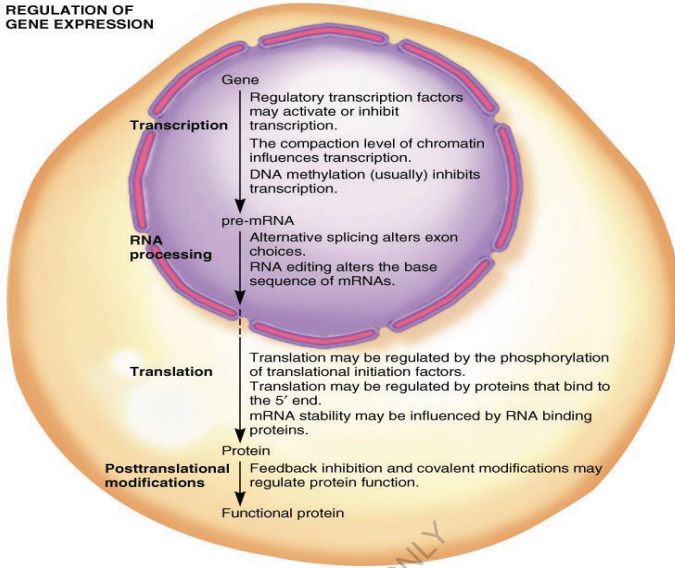


Figura (32): La regulación de los genes es necesaria para asegurar.

La definición de regulación genética

En sentido estricto:

Regulación de la transcripción

En un sentido más amplio:

Regulación de la expresión y el funcionamiento de los productos génicos (ARN y proteínas).

¿Por qué regular la expresión de los genes?

1. No todas las proteínas son necesarias todo el tiempo. Resulta económico producir proteínas según se necesiten en cantidades que se ajusten a la necesidad.
2. Es necesario para la diferenciación celular. Aunque todas las células de un organismo tienen el mismo ADN, las células de los distintos tejidos desempeñan funciones diferentes y requieren proteínas diferentes para realizarlas. Algunos genes se activan y otros se desactivan en diferentes patrones en diferentes células.

A

¿comprender los principios de la expresión génica?

Como en la mayoría de los campos de la ciencia, hay dos motivaciones que impulsan la investigación científica:

La alegría del descubrimiento o la aplicación de los resultados científicos en la práctica.

Según los resultados científicos más recientes, es la expresión de los genes y no su estructura la que determina el fenotipo.

Tenemos un genoma casi idéntico al del chimpancé, pero algunos genes importantes se expresan de forma diferente.

Entender la regulación genética será esencial en la medicina del futuro próximo. Hoy en día, los chips de ADN y proteínas se utilizan ampliamente en:

1. diagnóstico.
2. La terapia génica será el único remedio para varias enfermedades.
3. La información sobre la expresión de los genes también será importante para la atención sanitaria individual.

Regulación genética en eucariotas

- Aspectos fisiológicos:

- Los animales deben generar muchos tipos de células diferentes a partir de un solo óvulo (tiempo y espacio).
- Las diferentes células se organizan en diferentes tejidos/organos y expresan diferentes proteínas.

- Aspectos estructurales:

The language of regulation

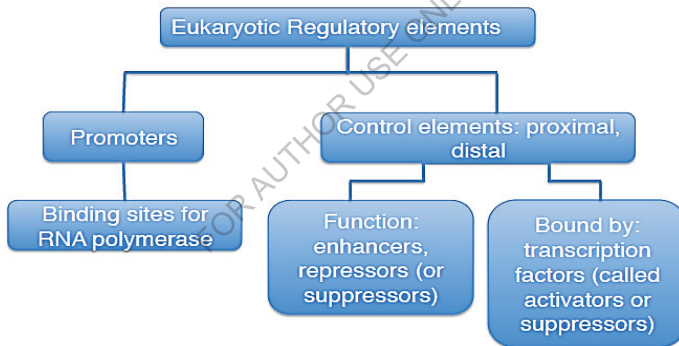


Figura (34): Regulación génica en eucariotas.

Reglamento

En los eucariotas, más nivel de regulación que en los procariontes debido a los complejos orgánulos.

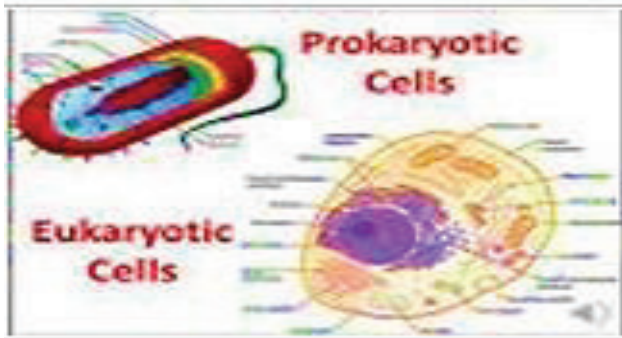


Figura (35): Regulación en células procariotas.

La regulación de la expresión génica

1. Control a nivel genómico

Implica el silenciamiento o la expresión en la estructura de la cromatina o a nivel del ADN.

2. Control a nivel transcripcional

- Consiste en activar o desactivar la expresión de los genes
- Punto de control más importante para la mayoría de los genes

3. Procesamiento del ARNm y control del transporte nuclear

- Controlar cómo se empalma o procesa el transcrito primario de ARN
- Algunos ARN son transportados selectivamente al citoplasma

4. Control del nivel de traslación

- Selección de los ARNm que son traducidos por los ribosomas
- Control de la estabilidad del ARNm

5. Procesamiento postraduccional

- A nivel de proteínas

- Puede modificarse por varios mecanismos como la fosforilación, la unión de ligandos, etc.
- Afectado por las tasas de degradación de la proteína, o su localización subcelular.

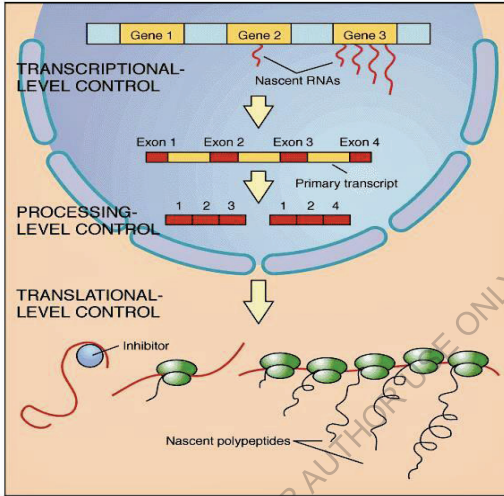


Figura (36): La regulación de la expresión génica.

1. Control a nivel genómico

1. Hay regiones transcripcionalmente activas e inactivas en todo el genoma.

2. ¿Cómo se controlan estas regiones?

A. Metilación de residuos de citosina en el ADN

B. Modificaciones de las histonas

i. Acetilación de las histonas

ii. Metilación de las histonas

C. Remodelación de la cromatina

3. Estos son los tipos de Epigenética

¿Qué es la epigenética?

- Cambios en el fenotipo (apariciencia) o en la expresión genética causados por

- Mecanismos distintos a los cambios en la secuencia de ADN subyacente, de ahí la
- Nombre epi- (griego: sobre; arriba) -genética.

- Los cambios pueden permanecer a través de las divisiones celulares durante el resto de la vida de la célula y también pueden durar varias generaciones.

Estructura de la cromatina

- El empaquetamiento tridimensional de la cromatina es un parámetro importante que afecta a la expresión de los genes
- La cromatina es una estructura muy dinámica que puede alternar entre dos conformaciones
- Conformación cerrada
- La cromatina está muy apretada
- La transcripción puede ser difícil o imposible
- Conformación abierta
- La cromatina está muy extendida
- La transcripción puede tener lugar

Regulación de la estructura de la cromatina

Los genes que se encuentran dentro de la heterocromatina altamente empaquetada no suelen expresarse. Las modificaciones químicas de las histonas y el ADN de la cromatina influyen tanto en la estructura de la cromatina como en la expresión de los genes.

Cambios en la estructura de la cromatina

Los cambios en la estructura de la cromatina pueden implicar cambios en la estructura del ADN y/o cambios en la compactación cromosómica.

Estos cambios incluyen:

1. Amplificación de genes
2. Reordenamiento de genes
3. Metilación del ADN
4. Compactación de la cromatina

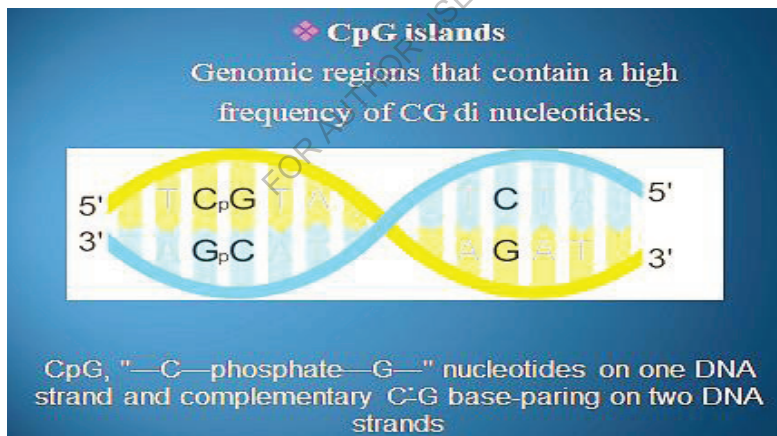


Figura (38): Cambios en la estructura de la cromatina

Las islas CpG se encuentran especialmente en o cerca de

El sitio de inicio de la transcripción de los genes de mantenimiento de la casa

Gen de la casa

Un gen implicado en funciones básicas es necesario para el sustento de la célula. Los genes de mantenimiento se expresan de forma constitutiva

- **Gen de lujo**

Son aquellos que codifican funciones especializadas y que se sintetizan (normalmente) en grandes cantidades en determinados tipos de células.

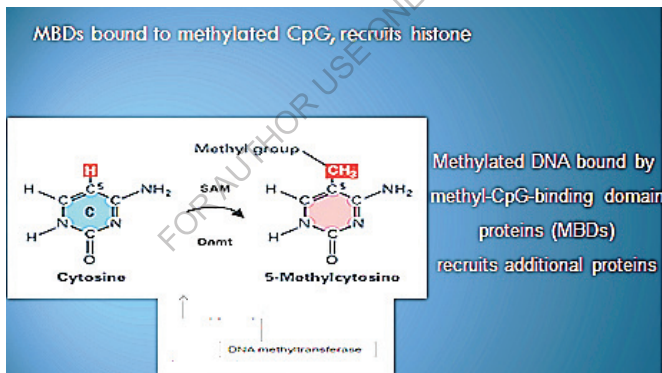


Figura (39): Las islas CpG se producen especialmente en o cerca de.

Control a nivel genómico :

(B) Modificaciones de las histonas

Acetilación de las histonas

1. La histona acetiltransferasa (HAT) acetila las proteínas histónicas = genes transcripcionalmente activos.

Modificaciones de las histonas

- En la **acetilación de las histonas**, los grupos acetilo se unen a las lisinas cargadas positivamente en las colas de las histonas.
- Esto afloja la estructura de la cromatina, promoviendo así el inicio de la transcripción.
- La adición de grupos metilo (**metilación**) **puede condensar la cromatina.**
- la adición de grupos fosfato (fosforilación) junto a un aminoácido metilado puede aflojar la cromatina.

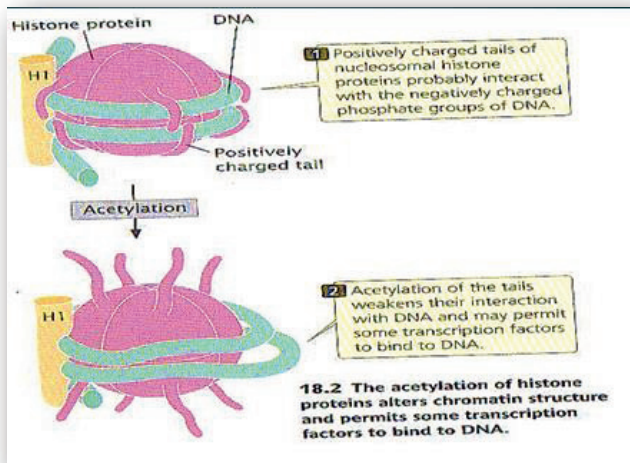


Figura (40): Modificaciones de las histonas por acetilación.

Control a nivel genómico :

(B) Modificaciones de las histonas

1-Desacetilasas (HDAC) - quita la

Grupo 2-Acetilo = genes transcripcionalmente inactivos.

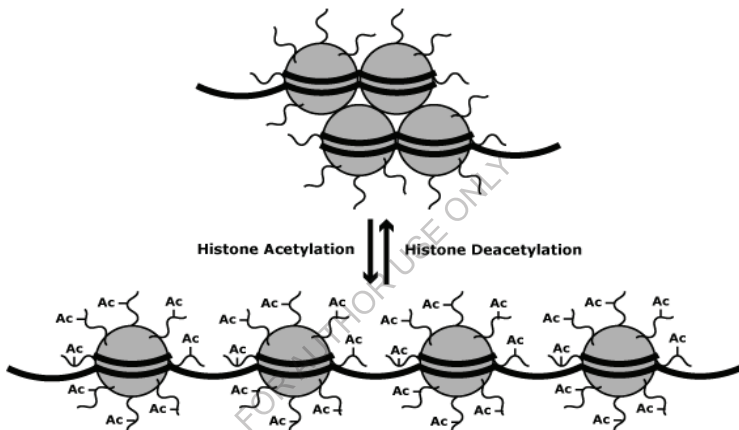


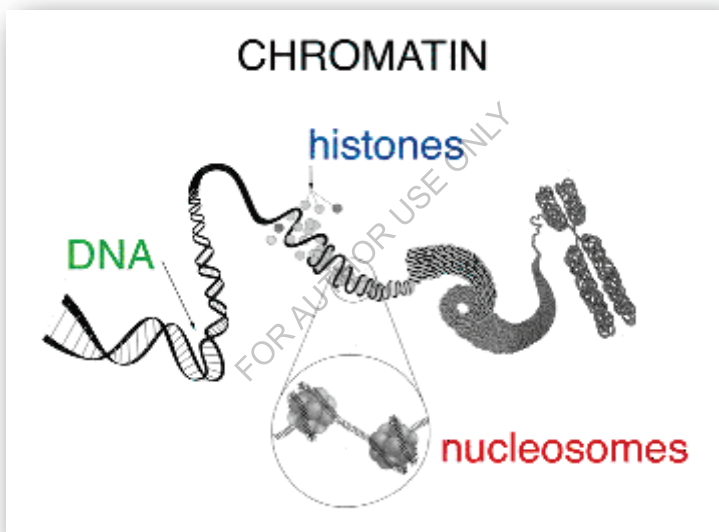
Figura (41): Modificaciones de las histonas por las desacetilasas (HDAC).

Cromatina: ADN + Histonas

i. Eucromatina = genes activos poco compactados

ii. Heterocromatina = región condensada, genes

transcripcionalmente silencioso.



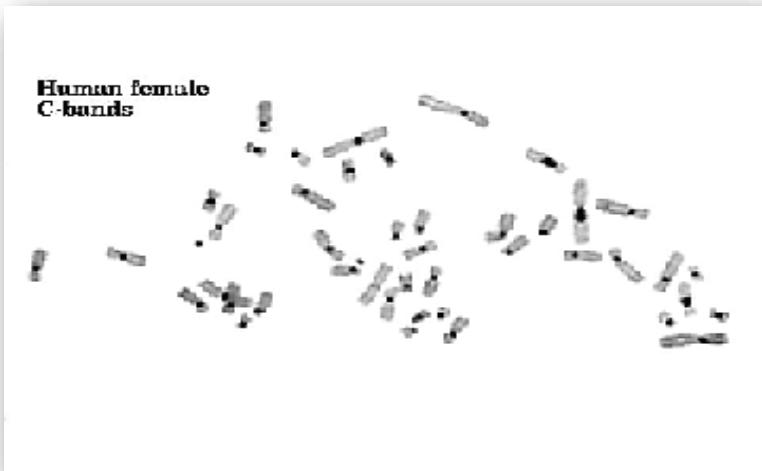


Figura (42): Cromatina: ADN + Histona. Eucromatina = región poco compacta, genes activos. Heterocromatina = región condensada, genes transcripcionalmente silenciosos.

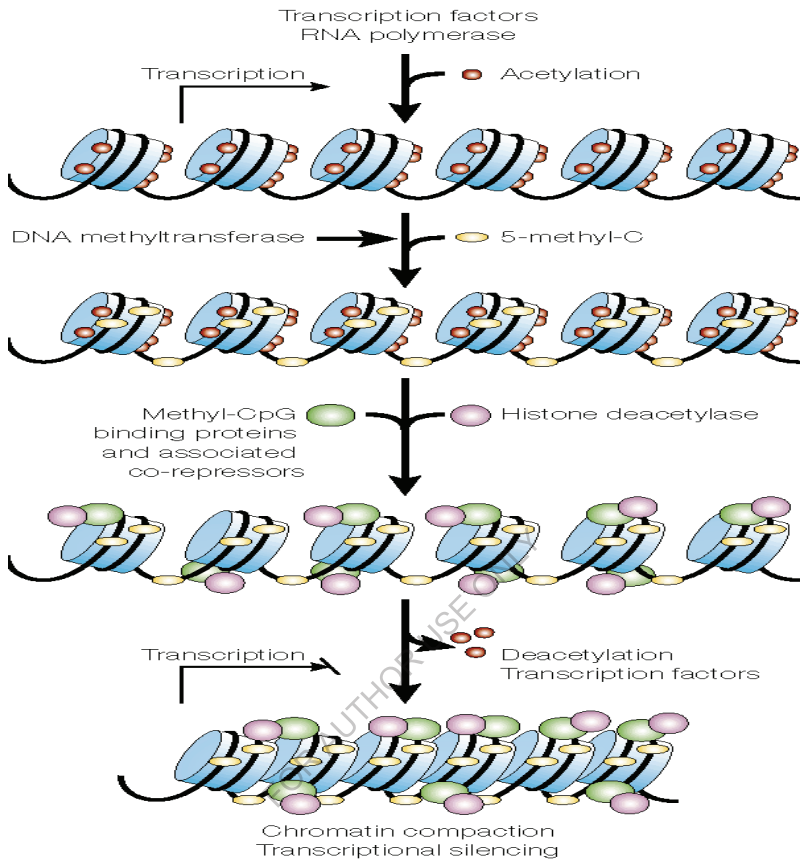


Figura (43): Transcripción, factores de transcripción y desacetilación en la cromatina.

Control a nivel genómico

Asociación entre la metilación de CpG y las acetilaciones de las histonas

1. Silenciamiento debido a la compactación de la cromatina.
2. Interferir en la entrada de factores de transcripción.

Control a nivel genómico :

(B) Modificaciones de las histonas

ii. Metilación de las histonas

1. Adición de grupos metilo a la cola de las proteínas histónicas
2. Activación o represión en función de los aminoácidos de la cola metilado.

3. Para la activación de la transcripción:

- Adición de metilo en la lisina 4 en la cola de la proteína histona H3 (H3K4me3)
- Se encuentra frecuentemente en los promotores de genes transcripcionalmente activos.

(NURF) = Factor de remodelación del nucleosoma

4. Para la represión de la transcripción

- La adición de metilo en la lisina 9 en la cola de la proteína histona H3 (H3K9me3)

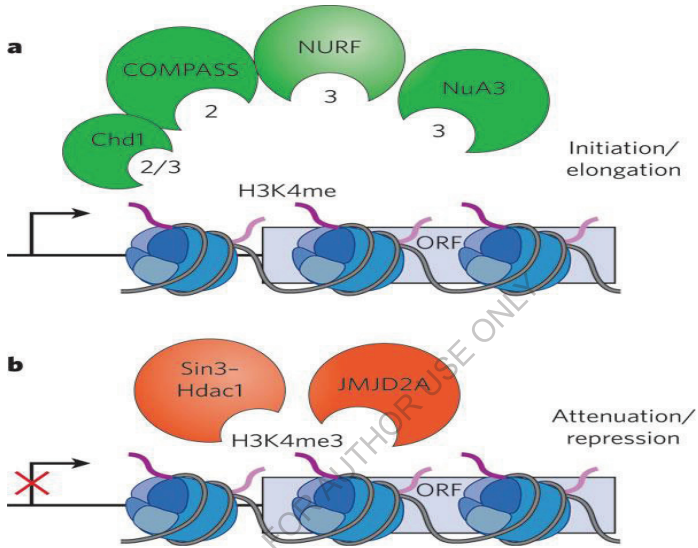


Figura (44): Proteínas de unión a H3K4me.

Control a nivel genómico :

(C) Remodelación de la cromatina

Algunos factores de transcripción y proteínas reguladoras modifican la estructura de la cromatina sin alterar directamente la estructura química de las histonas.

2. Conocido como: Complejo de remodelación de la cromatina.

3. Se unen directamente a sitios particulares del ADN y repositionan los nucleosomas, permitiendo que los factores de transcripción se unan a los promotores.

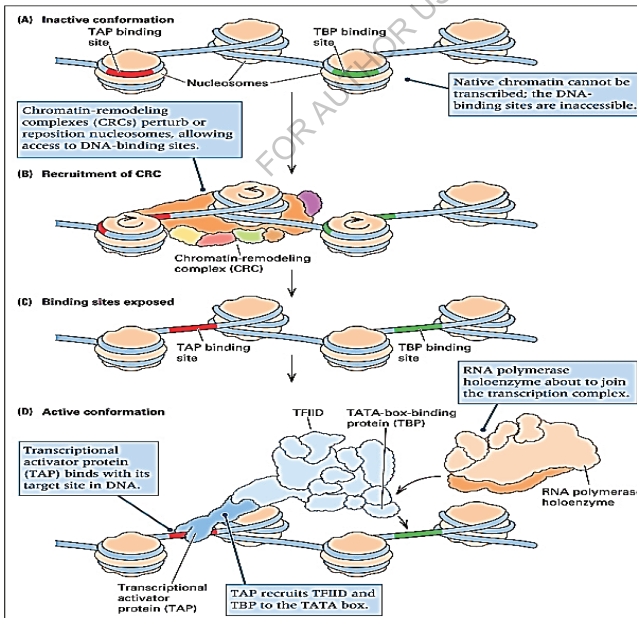


Figura (45): Remodelación de la cromatina

Control a nivel genómico :

Hipersensibilidad a la DNasa I

¿Cómo sabemos si los genes son transcripcionalmente activos?

Las regiones alrededor de los genes se vuelven altamente sensibles a la acción de la DNasa I. Regiones conocidas como:

Sitios hipersensibles a la DNasa I.

FOR AUTHOR USE ONLY

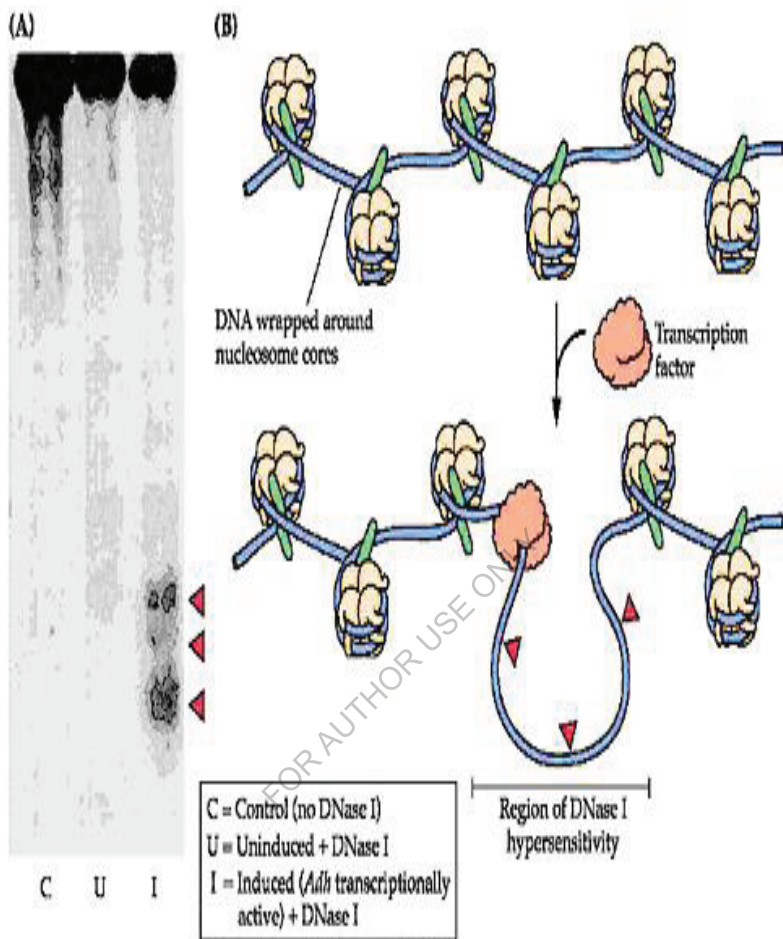


Figura (46): Control a nivel genómico. Hipersensibilidad a la DNasa I.

Se desarrolla aproximadamente 1kb aguas arriba del sitio de inicio de la transcripción. Indica que estas regiones adoptan una configuración más abierta.

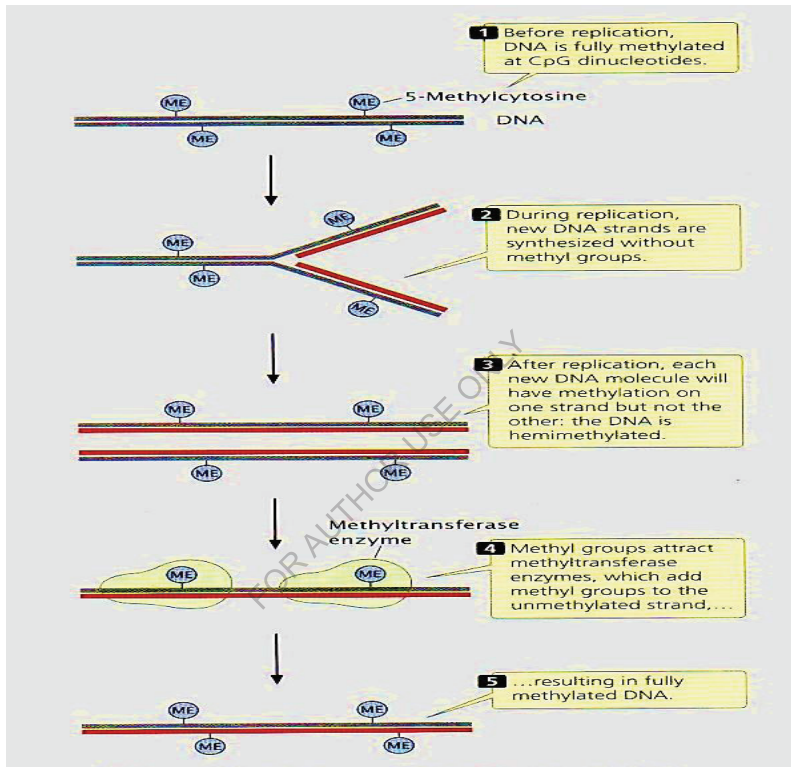


Figura (47): La metilación del ADN se mantiene de forma estable a través de la replicación del ADN.

Referencias

- 1- Bar-Joseph Z, Gitter A, Simon I. Studying and modelling dynamic biological processes using time-series gene expression data. *Nat Rev Genet.* 2012; 13(8):552-64. Artículo (<https://doi.org/10.1038%2Fnrng3244>) CAS (<https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/cas-redirect/1:CAS:528:DC%2BC38XhtVektbfP>) PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=22805708) Google Scholar (http://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Studying%20and%20modelling%20dynamic%20biological%20processes%20using%20time%20series%20gene%20expression%20data&journal=Nat%20Rev%20Genet&volume=13&issue=8&pages=552-64&publication_year=2012&author=BarJoseph%2CZ&author=Gitter%2CA&author=Simon%2CI)
- 2- Fairfax BP, Humburg P, Makino S, Naranbhai V, Wong D, Lau E, Jostins L, Plant K, Andrews R, McGee C, Knight JC. La actividad inmunitaria innata condiciona el efecto de las variantes reguladoras sobre la expresión génica de los monocitos. *Science.* 2014; 343(6175):1246949. [https://doi.org/10.1126/science.1246949.](https://doi.org/10.1126/science.1246949) Article

(<https://doi.org/10.1126%2Fscience.1246949>) CAS
 (<https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/cas-redirect/1:CAS:528:DC%2BC2cXjsVegsL8%3D>)
 PubMed(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=24604202) PubMed Central
 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4064786>)
 Google Scholar
 (http://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Innate%20immune%20activity%20conditions%20the%20effect%20of%20regulatory%20variants%20upon%20monocyte%20gene%20expression&journal=Science&volume=343&issue=6175&publication_year=2014&author=Fairfax%2CBP&author=Humburg%2CP&author=Makino%2CS&author=Naranbhai%2CV&author=Wong%2CD&author=Lau%2CE&author=Jostins%2CL&author=Plant%2CK&author=Andrews%2CR&author=McGee%2CC&author=Knight%2CJC)

- 3- El Consorcio GTEx. Efectos genéticos en la expresión de los genes en los tejidos humanos. *Nature*. 2017; 550(7675):204-13. <https://doi.org/10.1038/nature24277>. Artículo (<https://doi.org/10.1038%2Fnature24277>) Google Scholar(http://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Genetic%20effects%20on%20gene%20expression%20acr

oss%20human%20tissues&journal=Nature&volume=550
&issue=7675&pages=204-13&publication_year=2017)

- 4- McCarroll SA, Murphy CT, Zou S, Pletcher SD, Chin C-S, Jan YN, Kenyon C, Bargmann CI, Li H. La comparación de los patrones de expresión genómica entre especies identifica un perfil transcripcional compartido en el envejecimiento. *Nat Genet.* 2004; 36(2):197-204.
<https://doi.org/10.1038/ng1291>. Artículo
(<https://doi.org/10.1038%2Fng1291>) CAS
(<https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/cas-redirect/1:CAS:528:DC%2BD2cXntlCgtg%3D%3D>)
PubMed(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=14730301) Google Scholar
(http://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Comparing%20genomic%20expression%20patterns%20across%20species%20identifies%20shared%20transcriptional%20profile%20in%20aging&journal=Nat%20Genet&volume=36&issue=2&pages=197204&publication_year=2004&author=McCarroll%2CSA&author=Murphy%2CCT&author=Zou%2CS&author=Pletcher%2CSD&author=Chin%2CCS&author=Jan%2CYN&author=Kenyon%2CC&author=Bargmann%2CCI&author=Li%2CH)
- 5- Vinuela A, Snoek LB, Riksen JAG, Kammenga JE. Genome-wide gene expression regulation as a function of

- genotype and age in *C.elegans*. *Genome Res.* 2010; 20(7):929-37. Artículo CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- 6- Magalhães D, Pedro J, Curado J, Church GM. El meta-análisis de los perfiles de expresión génica relacionados con la edad identifica firmas comunes del envejecimiento. *Bioinformatics.* 2009; 25(7):875-81. Artículo CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- 7- Harries LW, Hernandez D, Henley W, Wood AR, Holly AC, Bradley-Smith RM, Yaghootkar H, Dutta A, Murray A, Frayling TM, Guralnik JM, Bandinelli S, Singleton A, Ferrucci L, Melzer D. Human aging is characterized by focused changes in gene expression and deregulation of alternative splicing. *Aging Cell.* 2011; 10(5):868-78. Artículo CAS PubMed Google Scholar
- 8- Kent JW, Göring HHH, Charlesworth JC, Drigalenko E, Diego VP, Curran JE, Johnson MP, Dyer TD, Cole SA, Jowett JBM, Mahaney MC, Comuzzie AG, Almasy L, Moses EK, Blangero J, Williams-Blangero S. Genotype x age interaction in human transcriptional ageing. *Mech Ageing Dev.* 2012; 133(9-10):581-90. Artículo CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- 9- Glass D, Vinuela A, Davies MN, Ramasamy A, Parts L, Knowles D, Brown AA, Hedman AK, Small KS, Buil A, Grundberg E, Nica AC, Di Meglio P, Nestle FO, Ryten M,

- Durbin R, McCarthy MI, Deloukas P, Dermitzakis ET, Weale ME, Bataille V, Spector TD. Cambios en la expresión génica con la edad en la piel, el tejido adiposo, la sangre y el cerebro. *Genome Biol.* 2013; 14:75. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-7-r75>. Artículo CAS Google Scholar
- 10- Yao C, Joehanes R, Johnson AD, Huan T, Esko T, Ying S, Freedman JE, Murabito J, Lunetta KL, Metspalu A, Munson PJ, Levy D. eQTLs que interactúan con el sexo y la edad en enfermedades complejas humanas. *Hum Mol Genet.* 2014; 23(7):1947-56. Artículo CAS PubMed Google Scholar.
- 11- Sistema de Información de Investigación Biológica y Medioambiental, Laboratorio Nacional de Oak Ridge. ADN: La molécula de la vida. <https://public.ornl.gov/site/gallery/detail.cfm?id=396>. Consultado el 18 de mayo de 2016.
- 12- Brown TA. El genoma humano. En: *Genomas*. 2nd ed. Oxford: Wiley-Liss; 2002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21134> (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21134/>). Consultado el 7 de septiembre de 2016.

CONTENIDO

4	Expresión genética
8	Regulación genética
11	Control de la expresión génica
16	Motivo de cremallera de leucina
19	Los transactivadores de unión al ADN tienen una estructura modular
21	Transactivadores de unión al ADN
24	Complejos de proteínas coactivadoras
26	Regulación de los factores de transcripción reguladores
27	Acción del factor de transcripción
29	Mecanismos de represión de la transcripción
30	Inhibir la unión o el funcionamiento de los activadores transcripcionales
31	Represión de la transcripción
35	La regulación de la expresión génica
43	Características estructurales de los factores de transcripción reguladores
51	Represión de la transcripción
55	Hormonas esteroideas y factores de transcripción reguladores
56	La proteína CREB
59	Expresión genética
64	Control de genes
65	Diferenciación celular en eucariotas superiores
66	Diferenciación celular en eucariotas superiores
69	La definición de regulación genética
71	Regulación genética en eucariotas
72	Reglamento
73	La regulación de la expresión génica
76	Estructura de la cromatina
77	Cambios en la estructura de la cromatina

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

**More
Books!**



yes
I want morebooks!

Buy your books fast and straightforward online - at one of world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at
www.morebooks.shop

¡Compre sus libros rápido y directo en internet, en una de las librerías en línea con mayor crecimiento en el mundo! Producción que protege el medio ambiente a través de las tecnologías de impresión bajo demanda.

Compre sus libros online en
www.morebooks.shop

KS OmniScriptum Publishing
Brivibas gatve 197
LV-1039 Riga, Latvia
Telefax: +371 686 20455

info@omniscryptum.com
www.omniscryptum.com

OMNIScriptum



FOR AUTHOR USE ONLY