

# Regulación Génica 3

# Regulación de la Transcripción

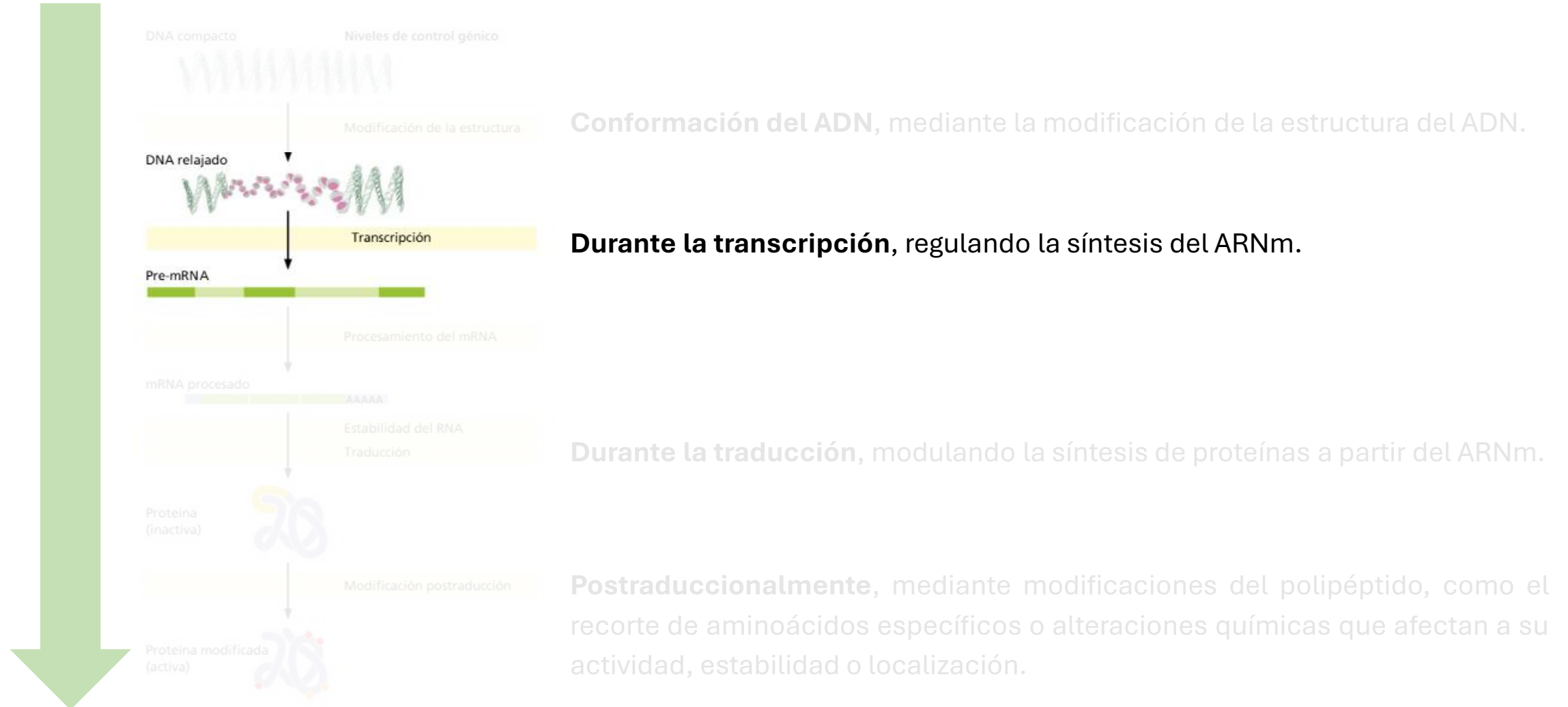


Figura 16.1 tomada de Pierce, Genética: Un enfoque conceptual 5ª edición

# Regulación de la Transcripción

En eucariotas, el inicio y el nivel de transcripción del ADN hacia el pre-ARNm se regula mediante la interacción de proteínas con secuencias específicas del ADN, estas proteínas se denominan

## **factores de transcripción (TFs):**

Son proteínas que presentan dominios de unión al ADN

Diferentes tipos de dominios: hélice-giro-hélice, dedo de cinc o cremallera básica de leucina.

**Regulación en *cis*** → próximos al sitio de inicio de la transcripción  
**Regulación en *trans*** → alejados del sitio de inicio de la transcripción

Pueden tener diferentes efectos sobre la transcripción directamente o mediando la interacción con otros TFs al interaccionar con diferentes tipos de regiones (Sitios de unión a factores de transcripción, TFBS):

**Promotores**  
**Potenciadores**  
**Silenciadores**  
**Aisladores**

# Promotores

Regiones del ADN adyacentes (*cis*) a los sitios de inicio de la transcripción de los genes  
Interaccionan con la maquinaria necesaria para iniciar la transcripción a nivel basal

## Promotor básico o mínimo

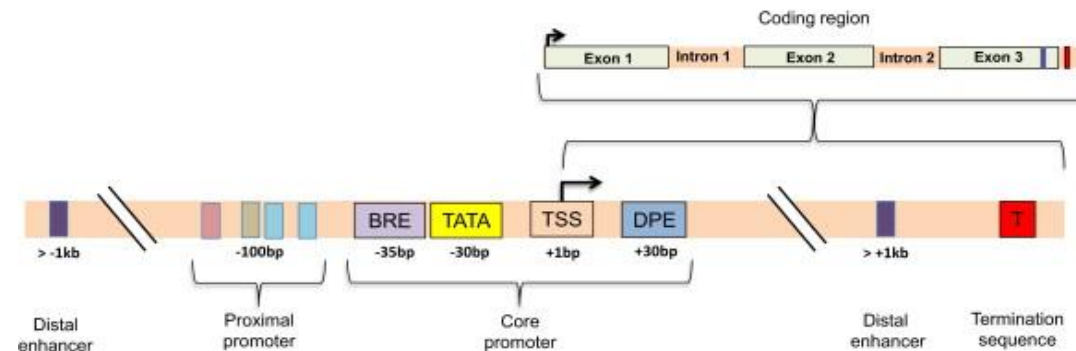
Secuencias necesarias para la unión de la ARN polimerasa y los TFs necesarios para iniciar la transcripción  
Caja TATA, Elemento BRE (TFIIB), Elemento DPE (TFIID) y Inr (único elemento capaz de iniciar la transcripción en ausencia de la Caja TATA)

## Promotor proximal o regulador

Regulan de manera específica la eficiencia de la transcripción basal

Caja CAAT y Caja GC

Múltiples combinaciones que interactúan con TFIIB/TFIID y el complejo mediador influyendo en la estabilidad del complejo iniciador de la transcripción



# Promotores

En levadura, de manera similar al operón *lac*, la expresión de los genes necesarios para metabolizar galactosa se encuentra reprimida

**Sin galactosa** → GAL4 se encuentra unido al ADN pero GAL80 bloquea su interacción con el dominio de activación de los genes que metabolizan galactosa

**Con galactosa** → GAL3 se une a GAL80 cambiando su conformación e impidiendo que bloquee a GAL4, que queda libre para interaccionar con el promotor basal y reclutar la ARN polimerasa II y sus cofactores

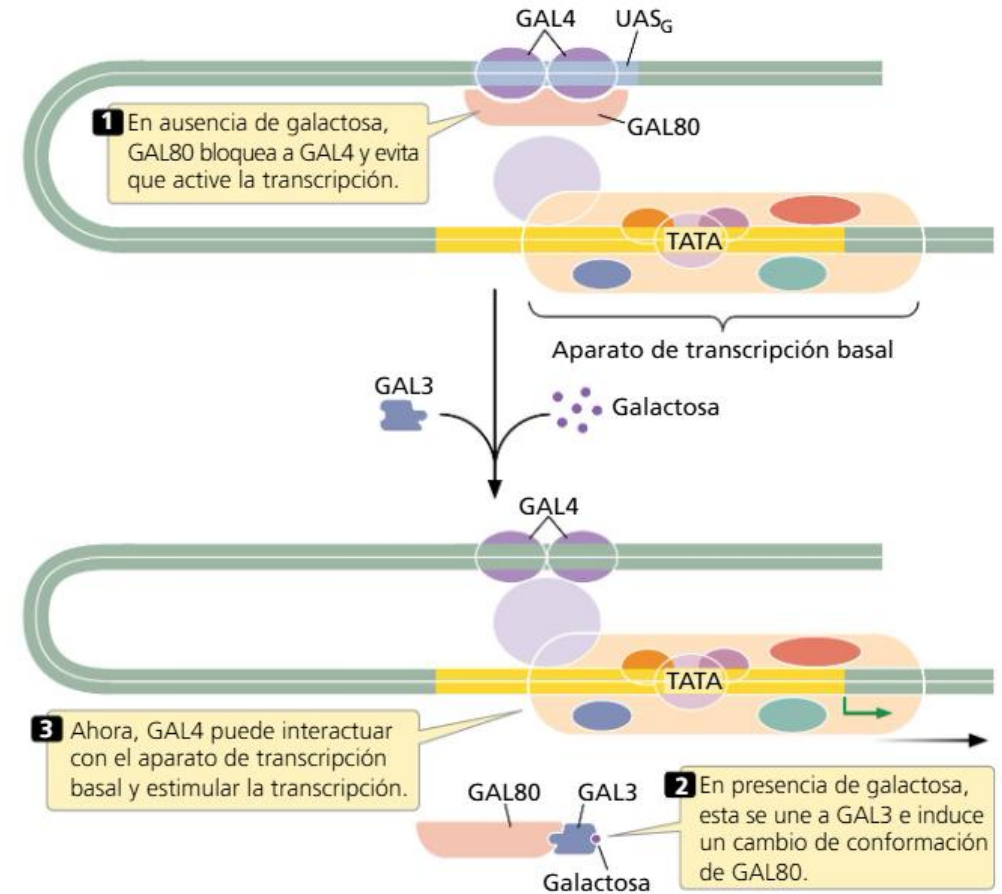
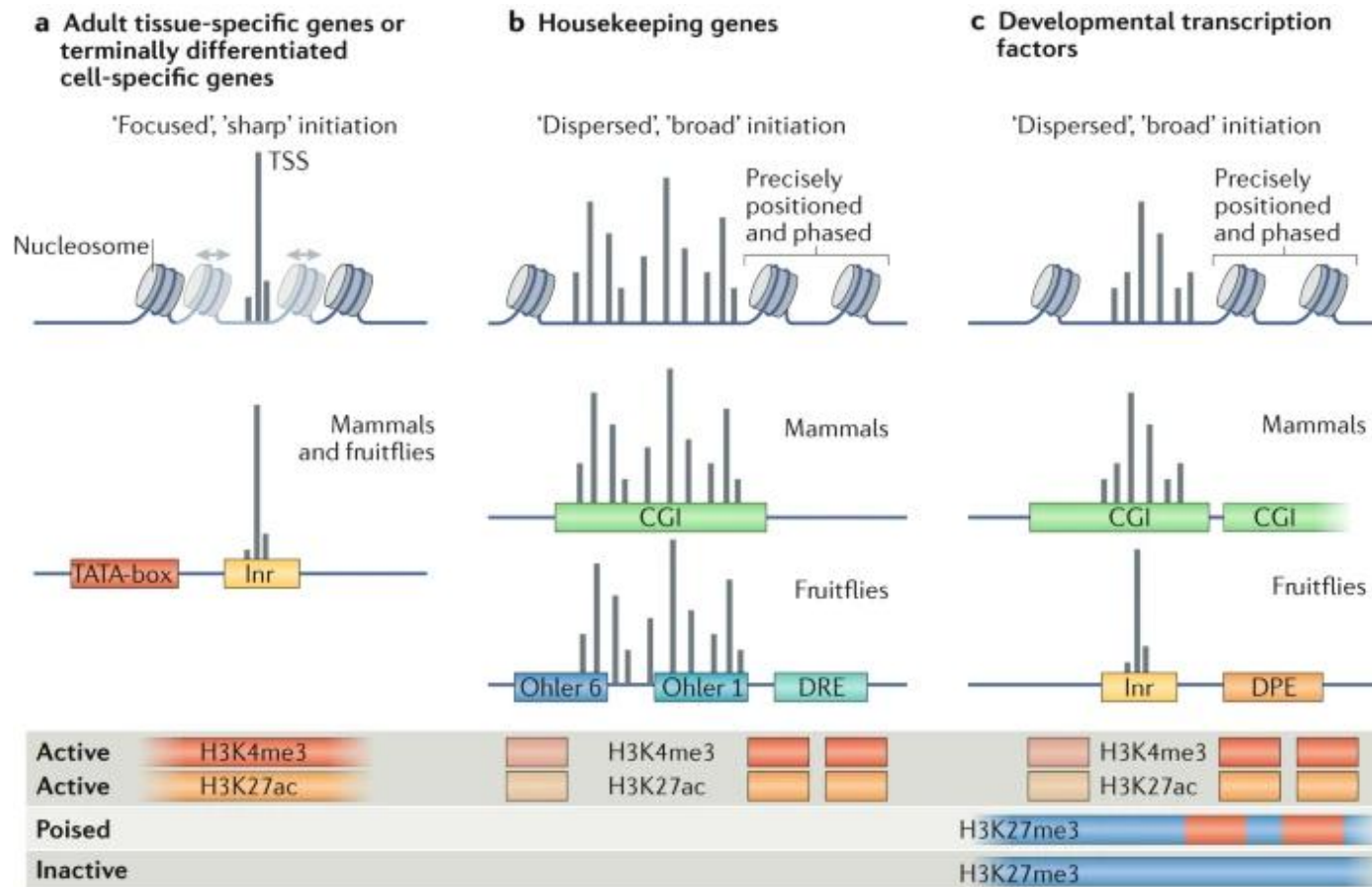


Figura 17.7 tomada de Pierce, Genética: Un enfoque conceptual 5ª edición

# Tipos de promotores en metazoos



## a. Promotores de genes tejido-específicos

- TATA + Inr
- Marcas activas de transcripción
- Posición imprecisa de nucleosomas
- TSS único definido

## b. Promotores de genes constitutivos

- Islas CpGs (Mamíferos)
- Marcas activas de transcripción
- Posición fija de nucleosomas
- Región libre de nucleosomas ancha
- TSS múltiples y frecuentes

## c. Promotores de genes del desarrollo

- Islas CpGs (Mamíferos)
- Promotores bivalentes
- Posición fija de nucleosomas
- TSS múltiples y frecuentes

# Silenciadores

Los silenciadores o *silencers* son factores de transcripción que actúan en *cis* y reprimen la expresión de la transcripción

Actúan de manera específica de tejido o necesidades celulares

## Mecanismos de acción

Competencia con activadores por los sitios de unión al ADN

Interferencia con el ensamblaje del complejo de pre-iniciación de la transcripción

Reclutamiento de proteínas que crean estructuras de cromatina represivas

# Potenciadores

Secuencias distales o proximales (*trans* o *cis*) esenciales para alcanzar el máximo nivel de transcripción y son responsables de los patrones de expresión tejido específicos o situaciones concretas

Las proteínas reguladoras unidas a *enhancers* o potenciadores deben interaccionar físicamente al aparato de transcripción basal en el promotor para cumplir su función

## Mecanismos de acción

### “DNA tracking”

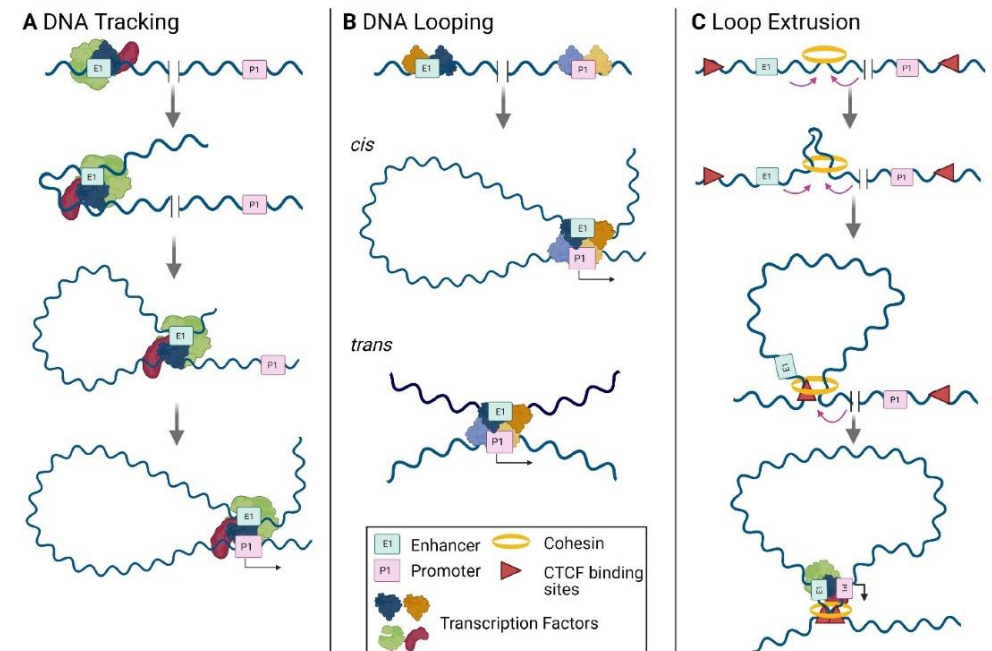
La proteína reguladora se desplaza por la hebra hasta el promotor

### “DNA looping”

La hebra se pliega y forma un bucle facilitando la interacción

### “Loop extrusion”

Una cohesina pliega la hélica activamente hasta dos sitios de unión al factor CTCF



# Aisladores

Los aisladores o *insulators* actúan en regiones distales al inicio de la transcripción (*trans*) y pueden regular la expresión mediante dos mecanismos no excluyentes

## Mecanismos de acción

“Enhancer-blocking”:

Bloquear o aislar el efecto de potenciadores, de manera dependiente de su posición en el genoma

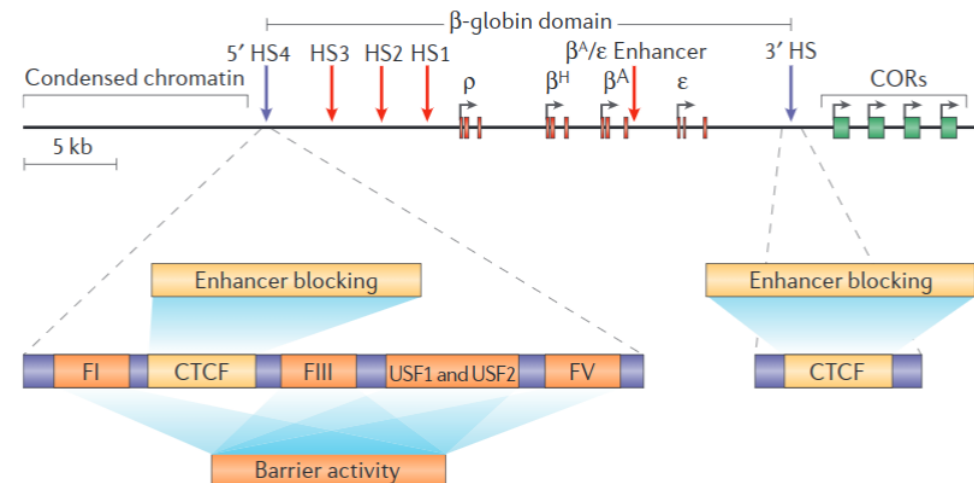
“Barrier insulator”

Aíslan regiones de señales procedentes de su entorno genómico

## Locus de la $\beta$ -globina de pollo

Los elementos 5'HS4 y 3'HS son aisladores que evitan el efecto de los potenciadores HS1–3 y  $\beta^A/\epsilon$  fuera de este locus

El elemento 5'HS4 impide el avance de la región heterocromática aguas arriba del locus



# Regulación Coordinada

Igual combinación de TFBSs → Genes co-regulados en diferentes localizaciones

Múltiples TFBSs → Regulación específica

Mismo TFBSs → Regulación coordinada

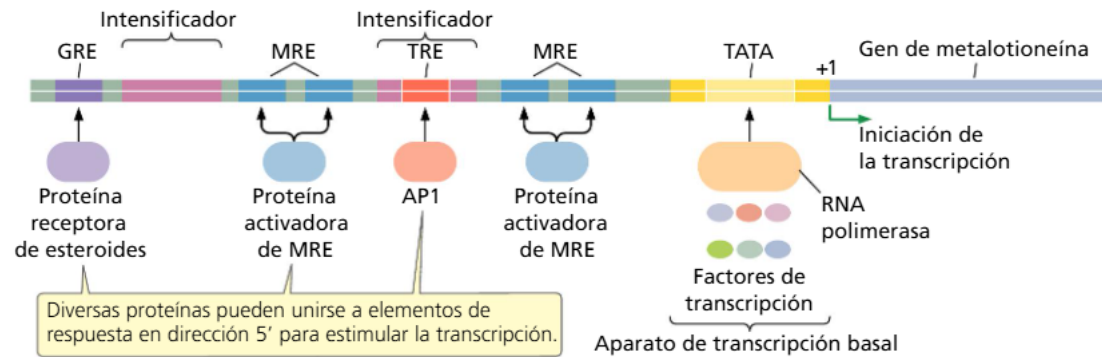


Figura 17.9 tomada de Pierce, Genética: Un enfoque conceptual 5ª edición

## Regulación de la expresión de la metalotioneína IIA (hMTIIA)

Protege de efectos tóxicos y estrés oxidativo

Baja expresión basal

Presencia de metales pesados, hormonas esteroides o glucocorticoides → Aumenta su expresión

Múltiples potenciadores que reconocen TFs que se sobreexpresan ante la presencia de esteroides y metales

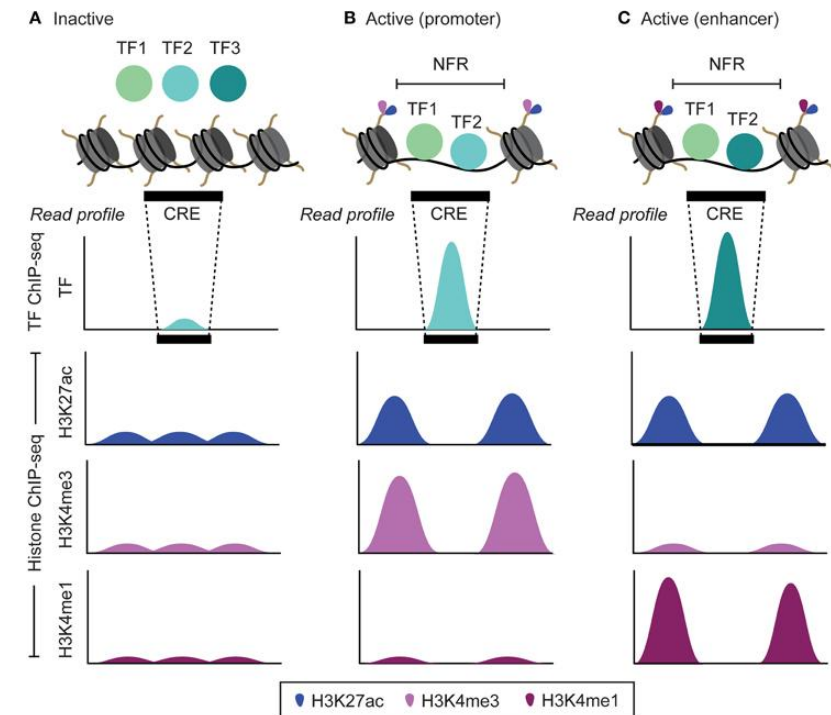
# Relación Histonas - TFBS

La funcionalidad de los TFs al unirse al ADN depende del estado de la cromatina y por lo tanto de las modificaciones químicas en las “colas” de las histonas

El **factor de transcripción CRE**, sensible a señales como el AMPc, puede presentar diferentes funciones relacionadas con las modificaciones químicas de las histonas circundantes

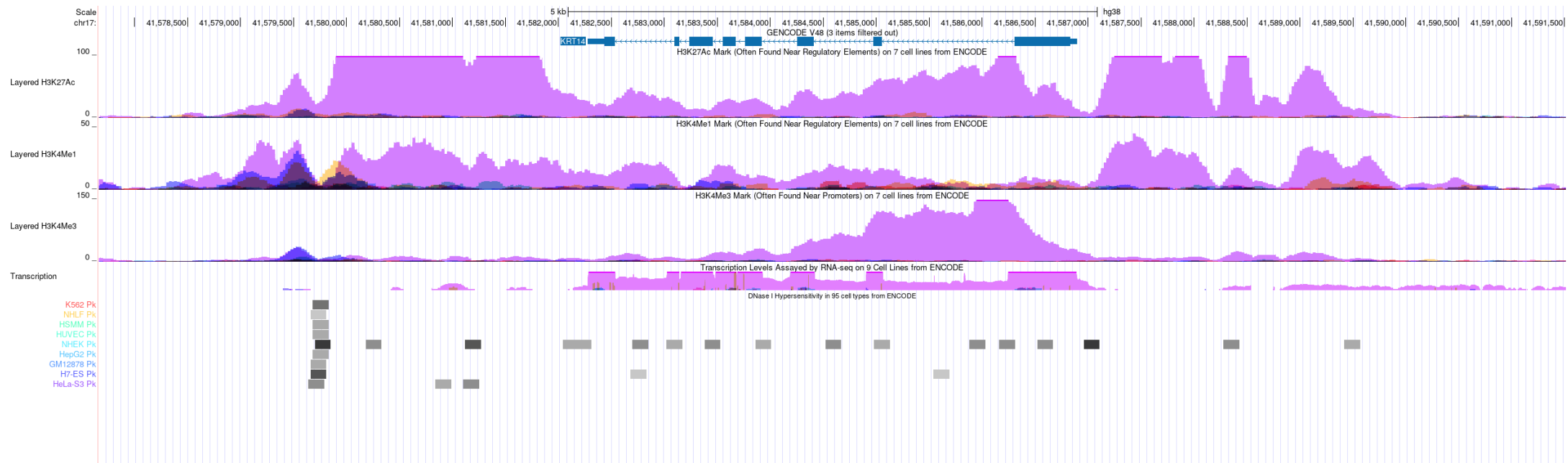
Función promotora: H3K27Ac + H3K4me3

Función potenciadora: H3K27Ac + H3K4me1



# Actividad UCSC

Utilizando los resultados de la actividad anterior (marcas de histonas y Dnase HS para el gen KRT14), observa el número de elementos Dnase HS aguas abajo del gen.

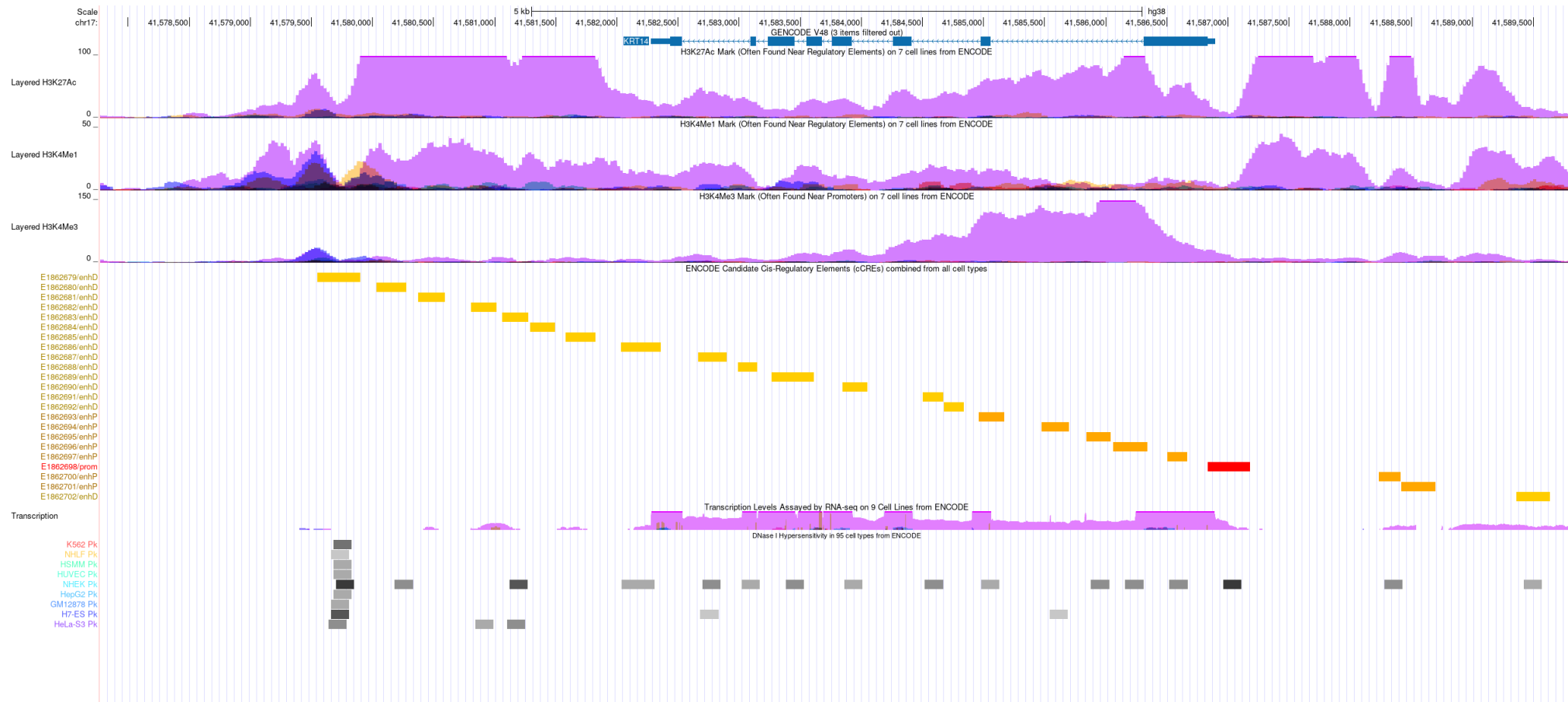


¿Por qué presenta una densidad de factores de transcripción mucho más alta que el promotor?

¿Por qué no presenta, al igual que el promotor, factores de transcripción solamente para queratinocitos?

# Actividad UCSC

## Selecciona la pista ENCODE cCRE



## ¿De qué elemento regulador estamos hablando?

¿Qué marcas de histonas presenta este elemento regulador? ¿Y la región promotora?