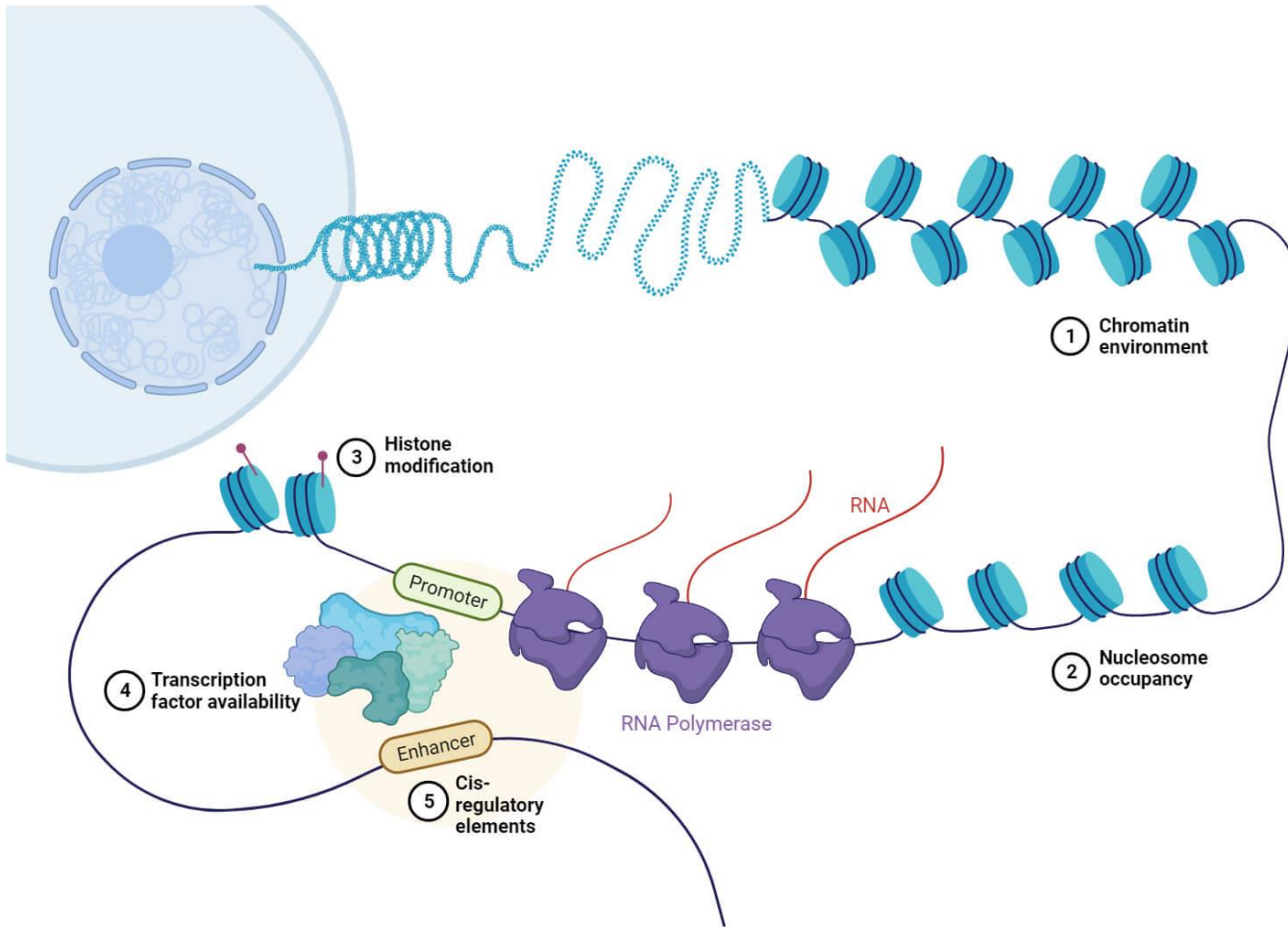
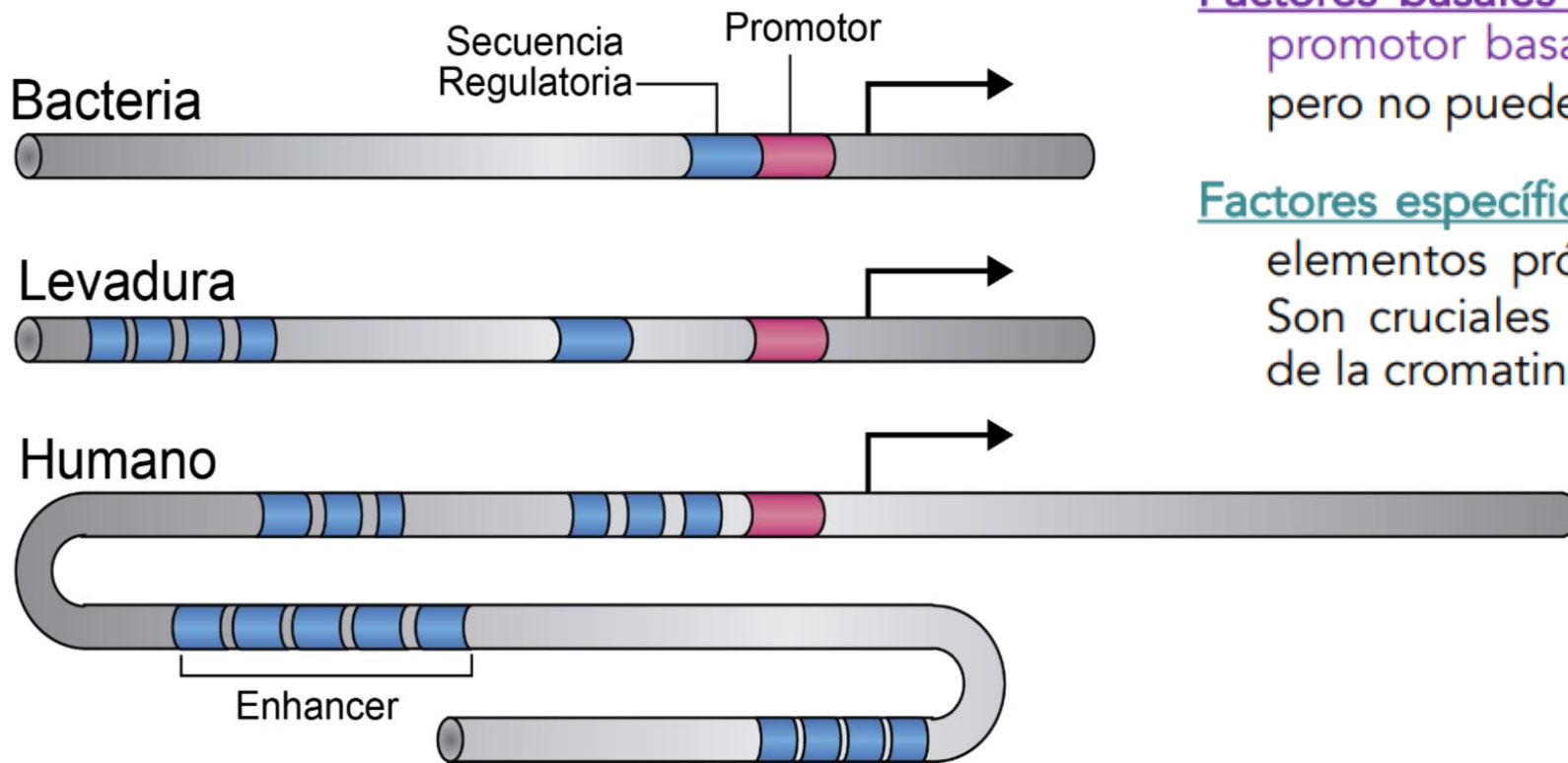


Regulación de la expresión genética en eucariontes



1. Elementos en el DNA (secuencias específicas) actúan en CIS
2. Proteínas de unión a DNA (factores de transcripción) actúan en TRANS
3. Moléculas de RNA actúan en TRANS
4. Otras moléculas que regulan a las proteínas de unión a DNA o a los RNAs reguladores (metabolitos) actúan en TRANS
5. Estado de modificación de la CROMATINA (histonas y DNA) actúan en CIS
6. Dominios topológicamente asociados (TADs)

La regulación es mucho más compleja en eucariontes

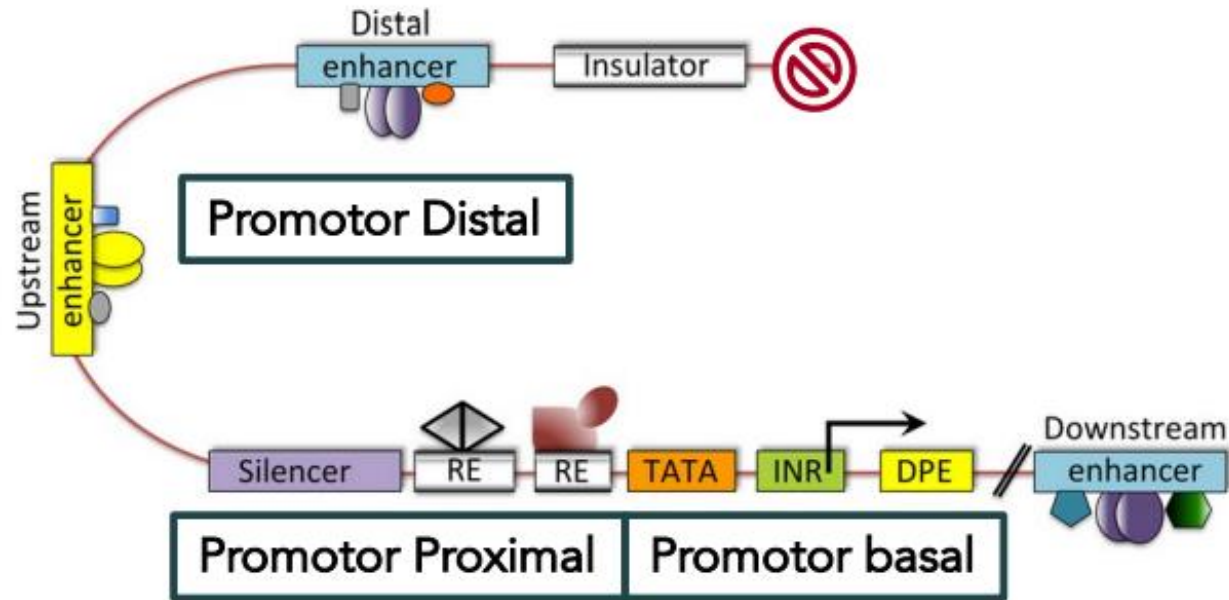


Factores basales de transcripción: interaccionan con el **promotor basal**. Son esenciales para la transcripción pero no pueden aumentar o disminuir su ritmo.

Factores específicos de transcripción: interaccionan con elementos próximos o distantes al promotor basal. Son cruciales para garantizar un entorno apropiado de la cromatina (Eucromatina vs. Heterocromatina)

Los elementos adicionales al PROMOTOR BASAL pueden estar **distantes** al sitio de inicio de la transcripción (TSS), río arriba (hacia el 5') o río abajo (hacia el 3') en la cadena codificante.

Elementos CIS



Promotor Basal: secuencia de nucleótidos necesaria para reclutar la **RNA polimerasa** (Caja TATA, INR, DPE...)

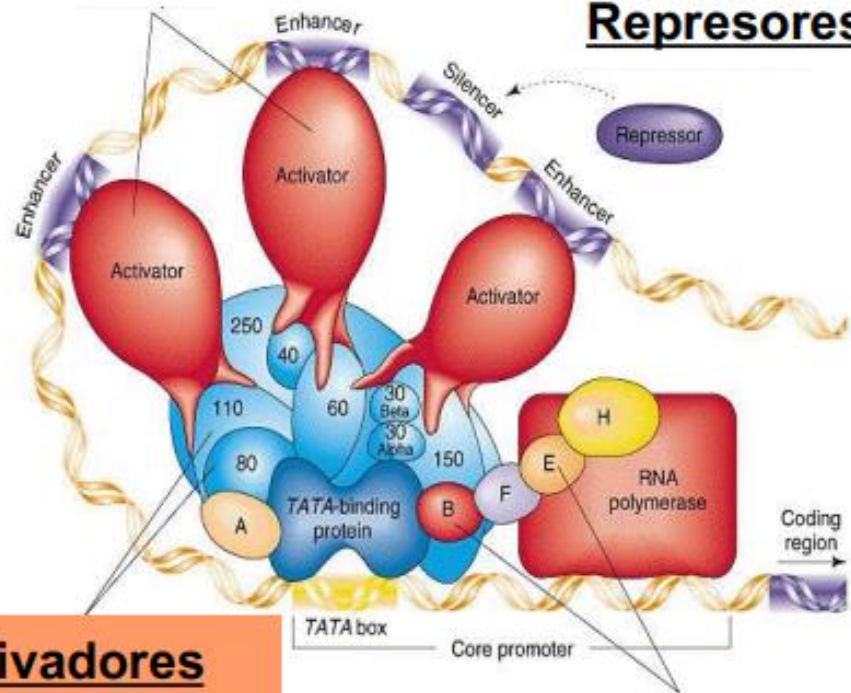
Promotor Proximal: secuencia de nucleótidos que une a factores de transcripción específicos y regula al promotor basal de manera directa.

Promotor Distal: secuencia de nucleótidos que une a factores de transcripción específicos y regula al promotor basal de manera indirecta.

- **RE (elementos de respuesta):** Son reconocidos por factores de transcripción específicos que responden a estímulo (hormona, estrés...) y regulan la transcripción de genes involucrados en la respuesta. Generalmente están cerca del promotor basal.
- **Enhancers (intensificadores):** secuencias que estimulan la transcripción y cuya localización puede ser a miles de nucleótidos de distancia "río arriba o abajo" del promotor
- **Silencers (silenciadores):** secuencias que inhiben la transcripción. También pueden hallarse muy distantes del promotor.
- **Insulators (aislantes):** marcan territorios en el DNA, separan eucromatina de heterocromatina. Unen proteínas que reclutan a modificadores de cromatina

Elementos TRANS

Activadores



Represores

Factores de transcripción basal

Factores específicos de la transcripción (TFs): complejo de proteínas reguladoras que pueden ser activadoras o represoras.

Activadores: interactúan con las secuencias intensificadoras del gen (enhancers).

Represores: interactúan con las secuencias silenciadoras del gen (silencers).

Proteínas que NO unen directamente el DNA pero influyen en su organización:

Co-activadores: interactúan con los activadores; estimulan la transcripción

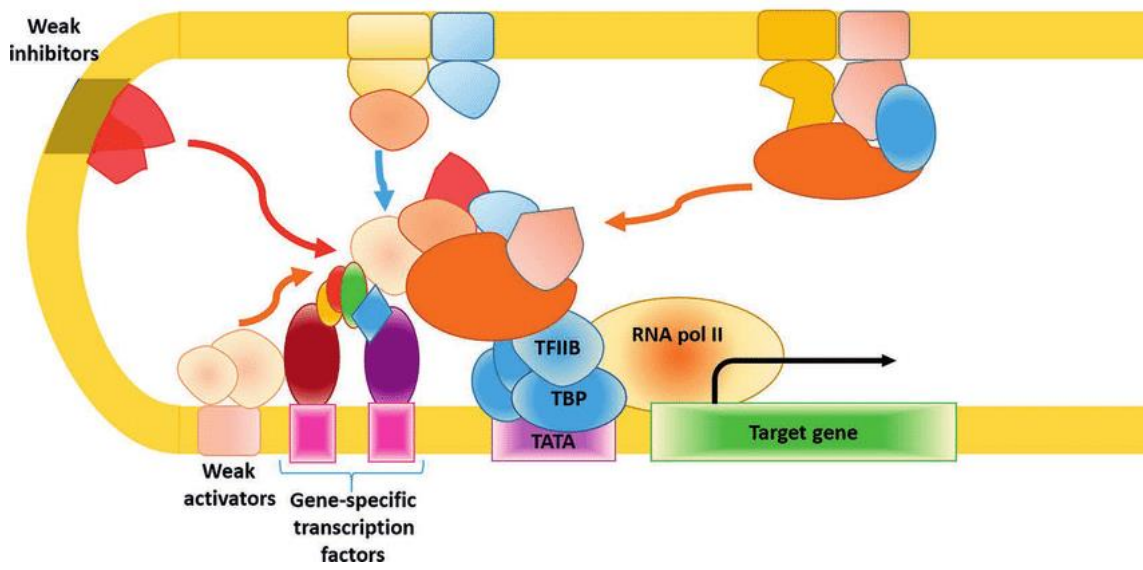
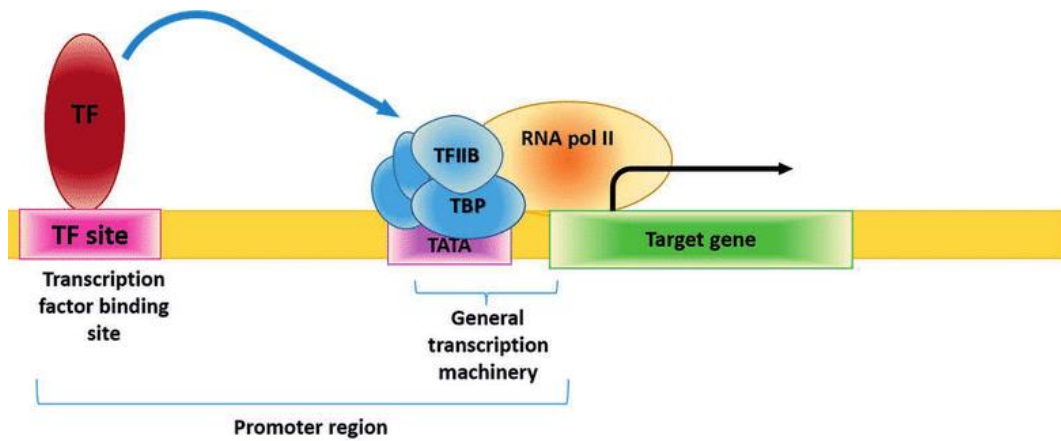
Co-represores: interactúan con los represores; inhiben la transcripción

Modificadores de histonas

Remodeladores de cromatina

Co-activadores Co-represores MEDIADOR

(no interactúan directamente con el DNA)



Factores específicos de la transcripción (TFs): complejo de proteínas reguladoras que pueden ser activadoras o represoras.

Activadores: interaccionan con las secuencias intensificadoras del gen (enhancers).

Represores: interaccionan con las secuencias silenciadoras del gen (silencers).

Proteínas que NO unen directamente el DNA pero influyen en su organización:

Co-activadores: interaccionan con los activadores; estimulan la transcripción

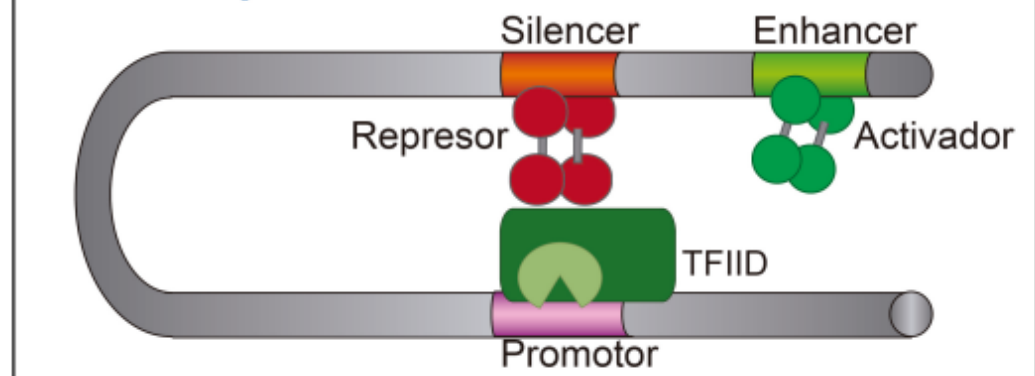
Co-represores: interaccionan con los represores; inhiben la transcripción

Modificadores de histonas

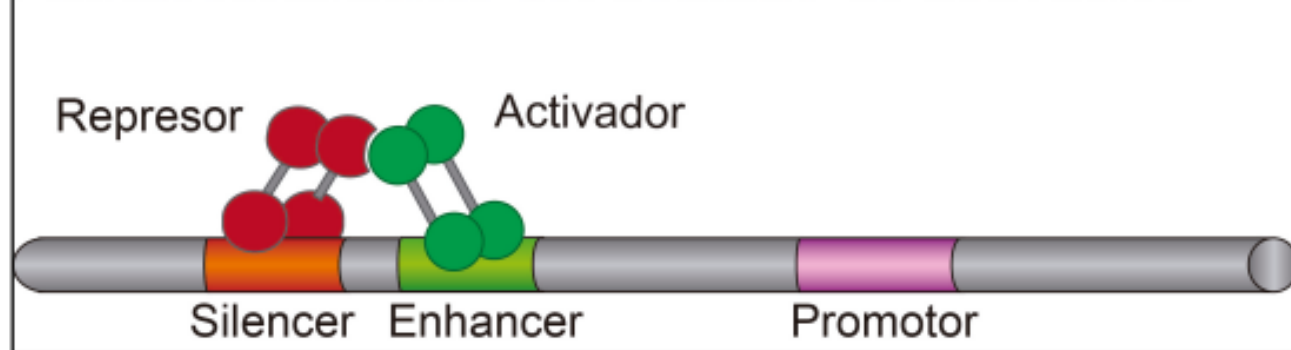
Remodeladores de cromatina

¿Cómo actúan las proteínas reguladoras?

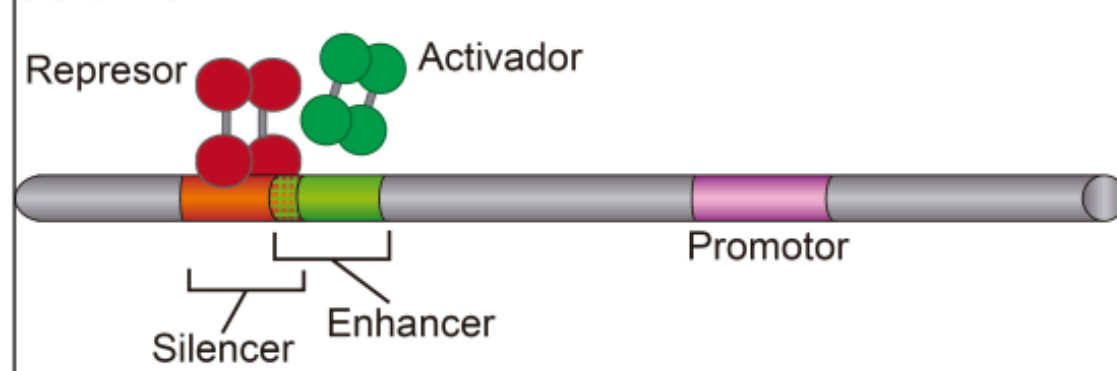
Interacción directa con factores generales de la transcripción

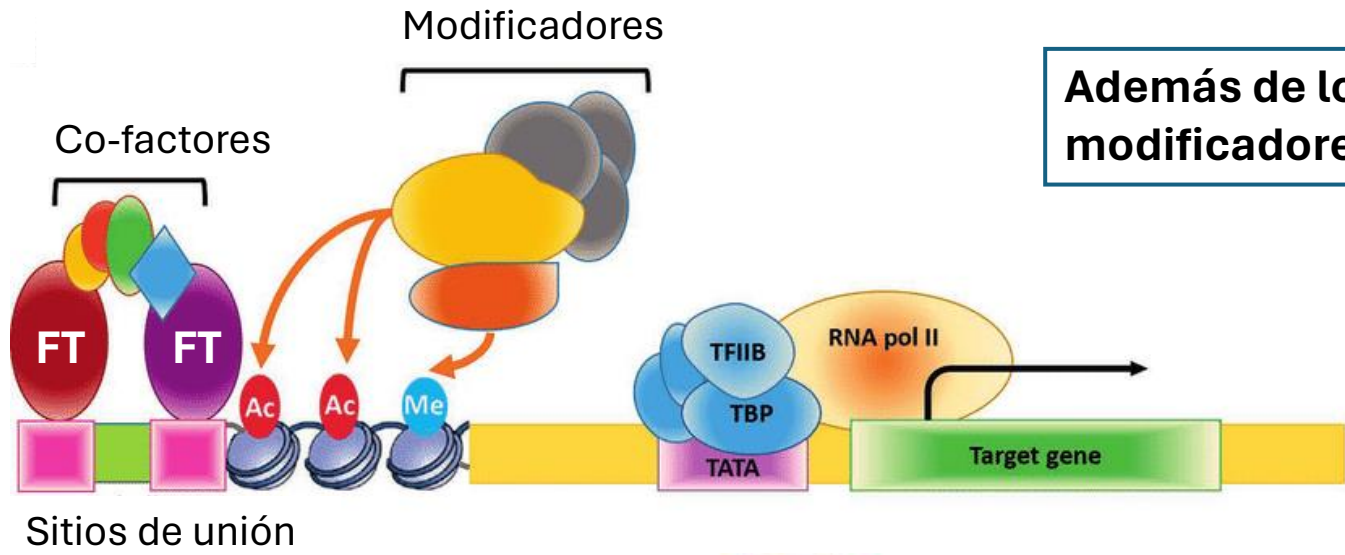


Enmascaramiento del dominio de activación



Competencia con el represor por el mismo sitio de unión



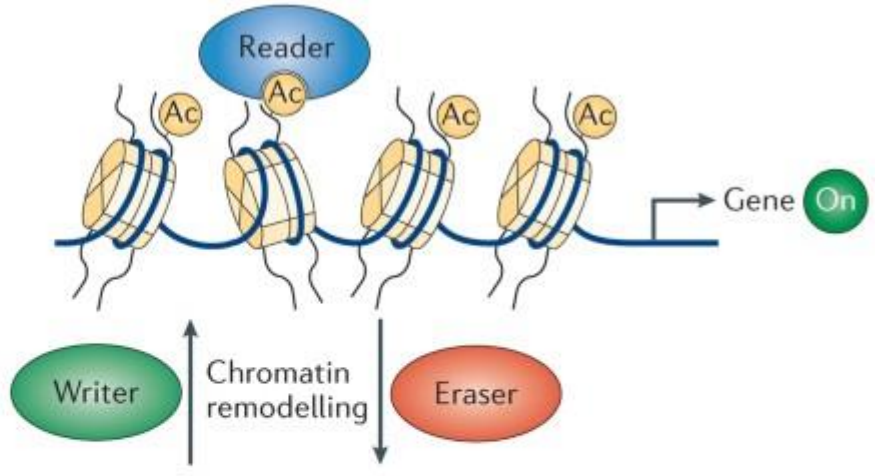


Además de los FT, se requieren remodeladores de cromatina, modificadores de histonas, estado de metilación del DNA

Lectura del código de histonas
Transmisión de la información



Histonas Acetiladas
Eucromatina
transcripcionalmente activa

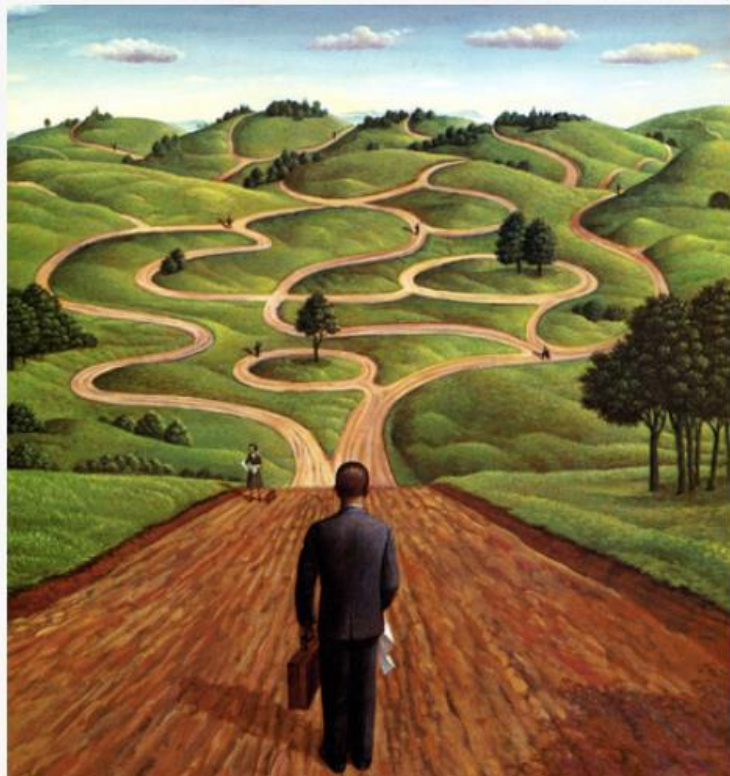


Histonas Desacetiladas
Heterocromatina
transcripcionalmente inactiva

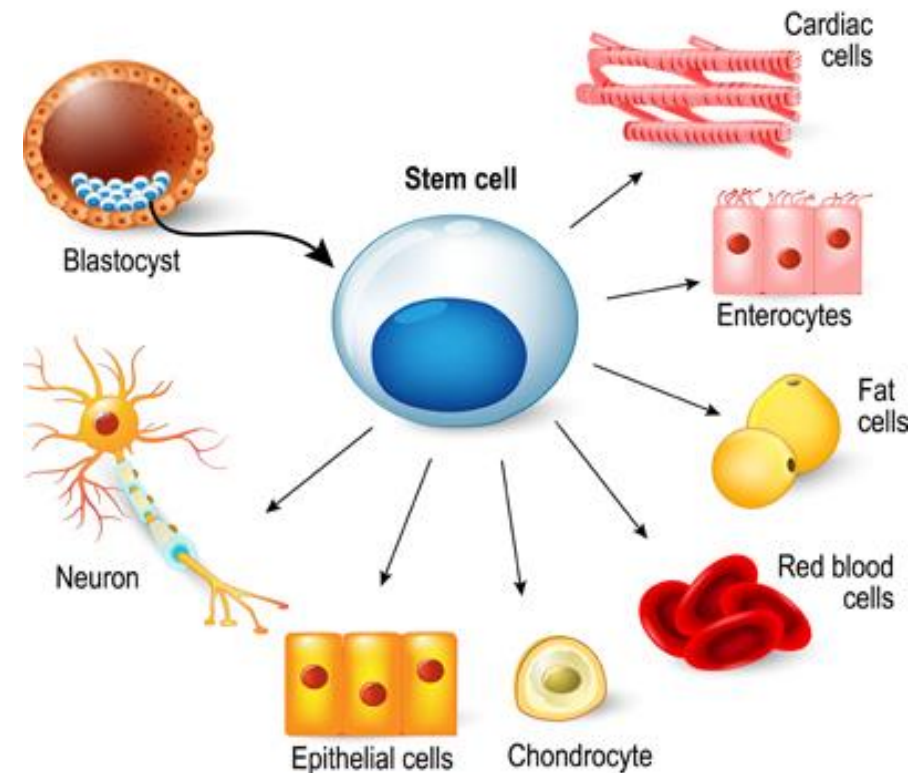


Remodelación de cromatina

Activación/Silenciamiento Transcripcional

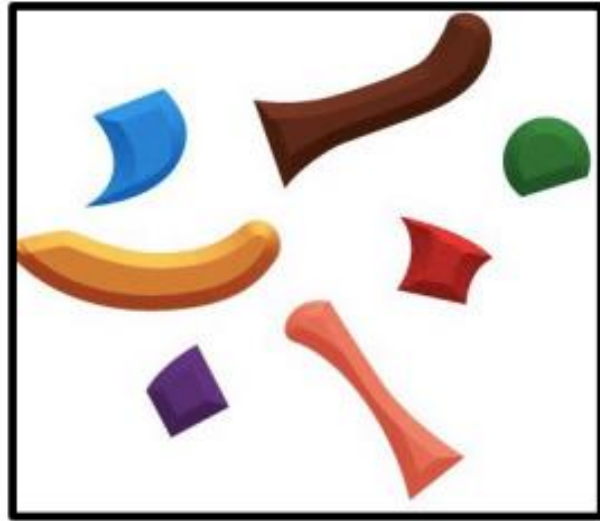


El DNA es el mismo en TODAS las células. Su organización es diferente; la presencia de FT es diferente.

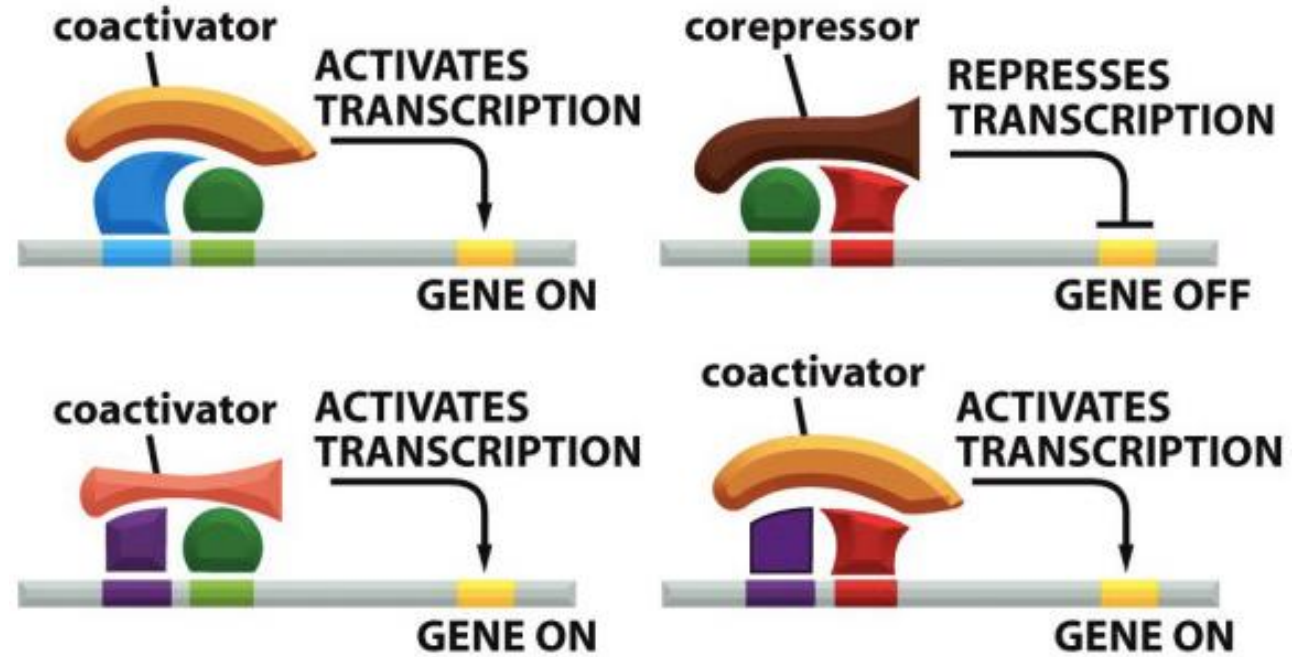


Cada gen se regula por una combinación particular de secuencias intensificadoras y silenciadoras.

Genes distintos pueden compartir secuencias intensificadoras o silenciadoras, pero la combinación de secuencias reguladoras es única para cada uno.



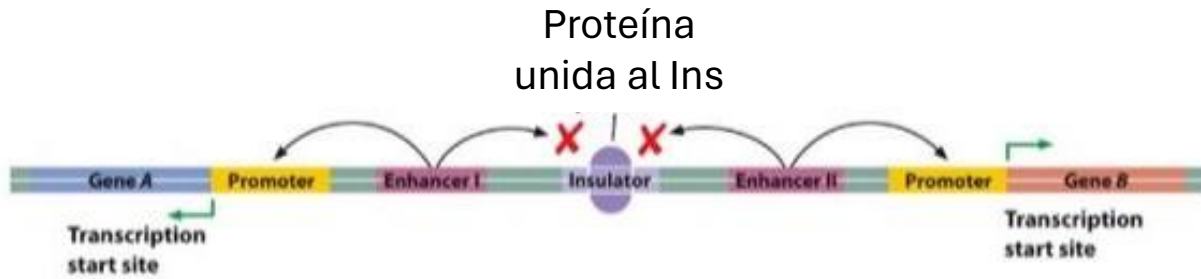
Fenotipo



Cada gen se regula por una combinación particular de secuencias intensificadoras y silenciadoras.

Genes distintos pueden compartir secuencias intensificadoras o silenciadoras, pero la combinación de secuencias reguladoras es única para cada uno.

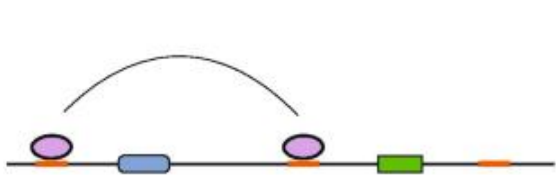
Insulators: ¿cómo funcionan?



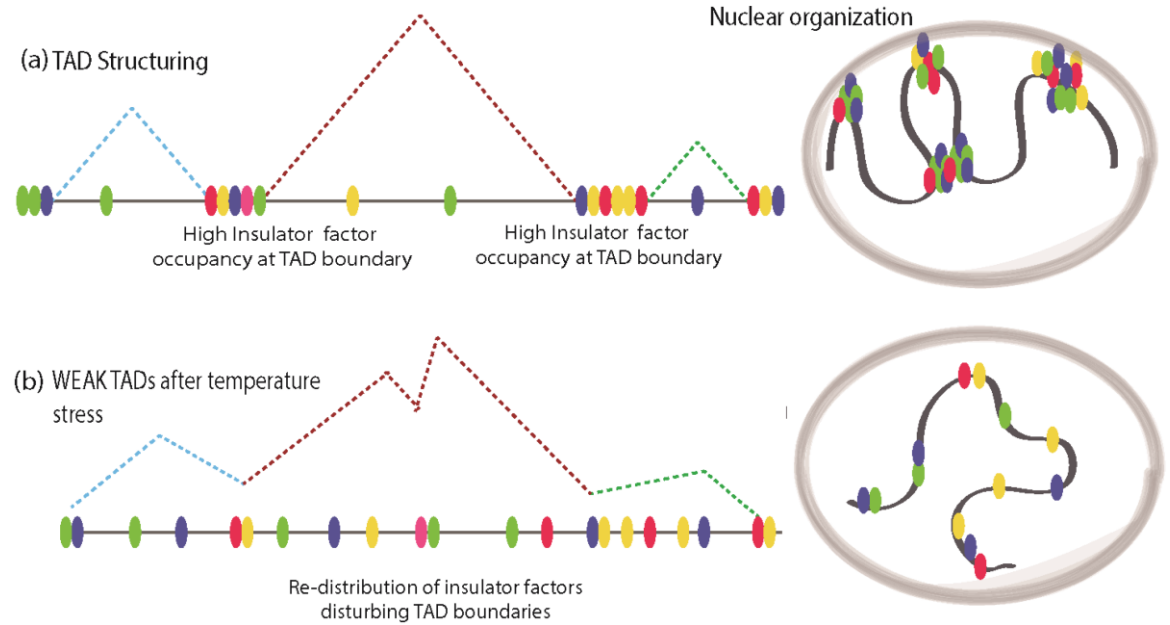
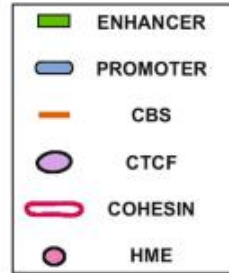
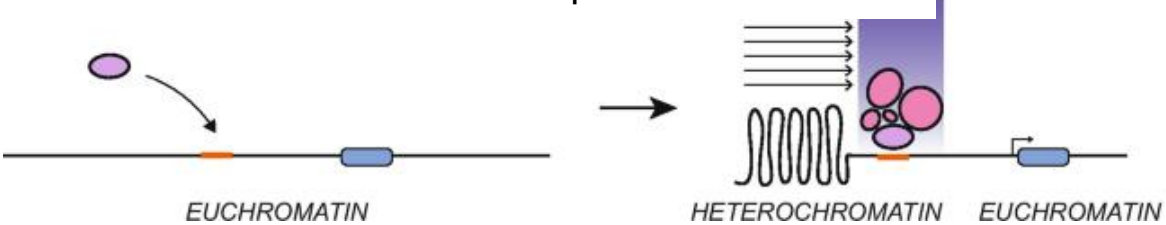
Las secuencias reguladoras solamente funcionan para la porción delimitada por el Ins



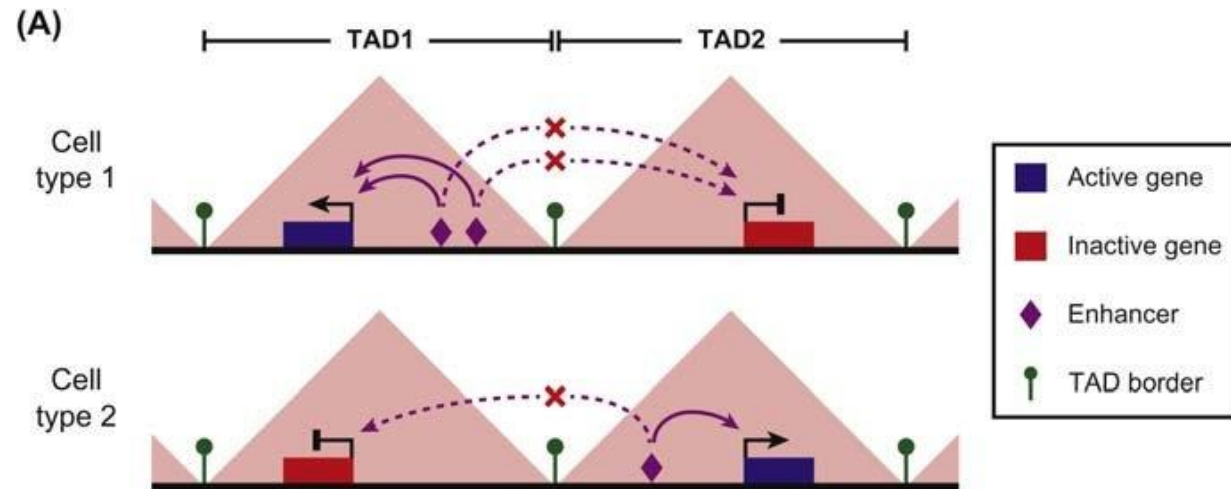
La actividad de elementos externos es bloqueada



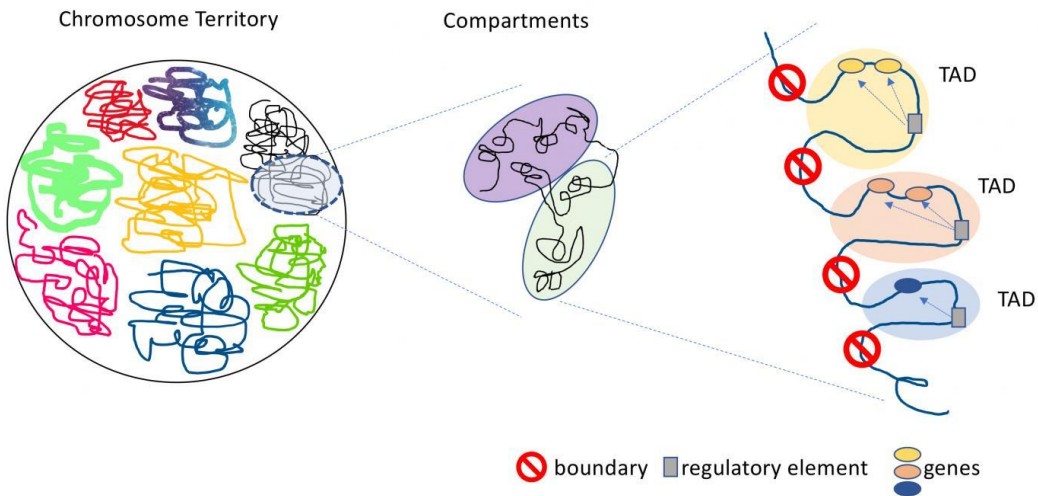
Se establece barrera entre los tipos de cromatina



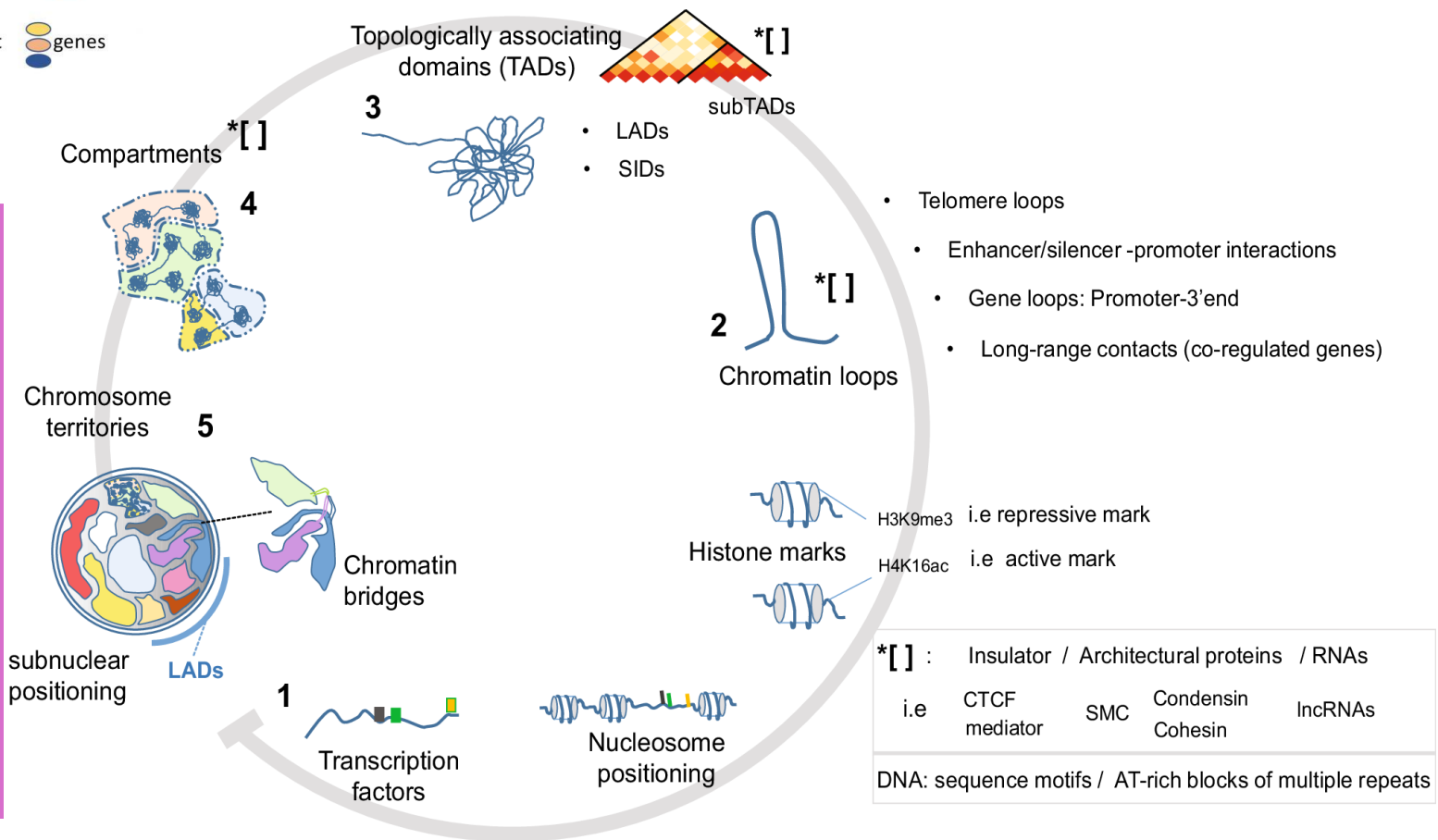
TADs: dominios topológicamente asociados



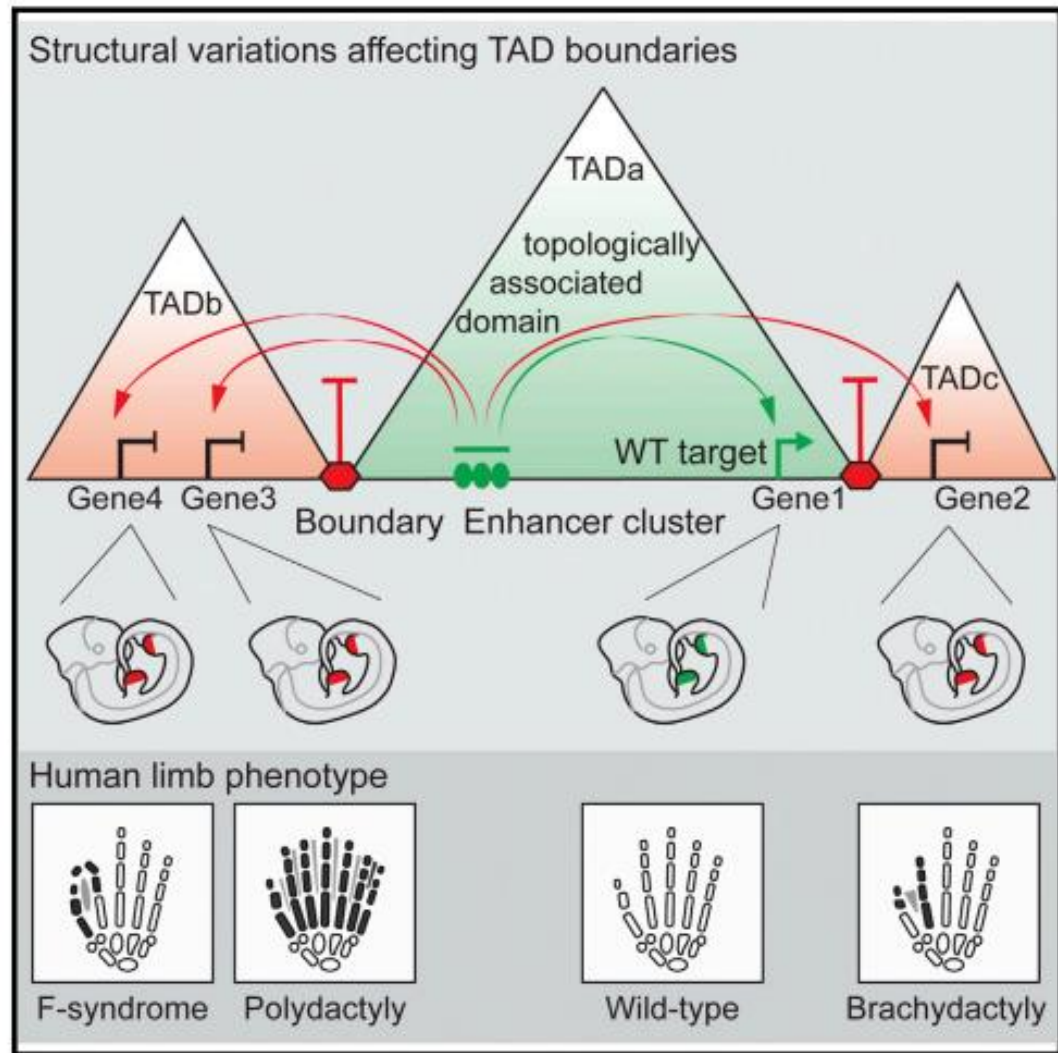
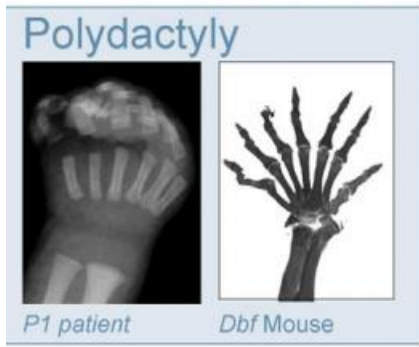
Niveles de organización de la cromatina eucariota que regulan la expresión genética.



1. TFs, marcas de histonas epigenéticas y complejos de remodelación de la cromatina inducen reposicionamiento o modificaciones de los nucleosomas.
2. Interacciones de regiones reguladoras distantes (bucles)
3. Grupos de bucles formando TADs
4. Compartimentos (TADs activos o inactivos)
5. Territorios cromosomales.

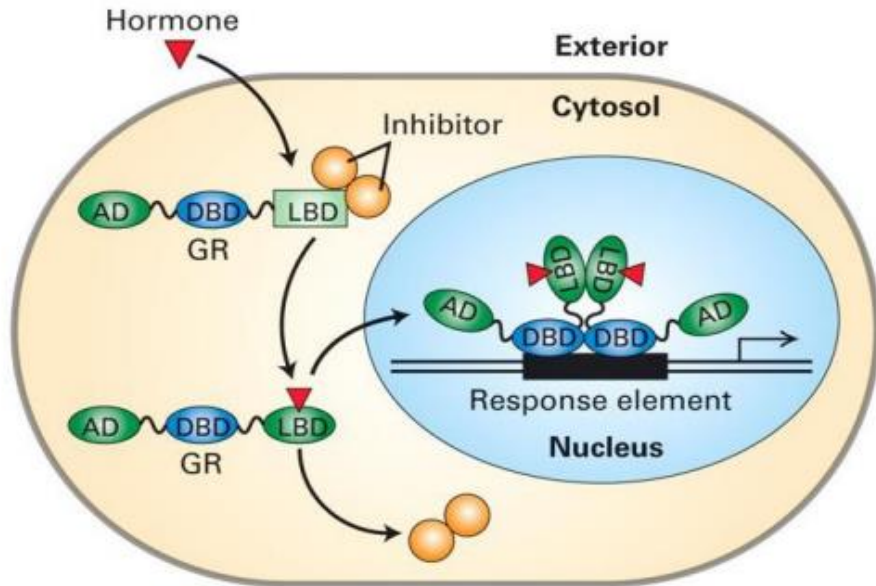


Disruptions of Topological Chromatin Domains Cause Pathogenic Rewiring of Gene-Enhancer Interactions



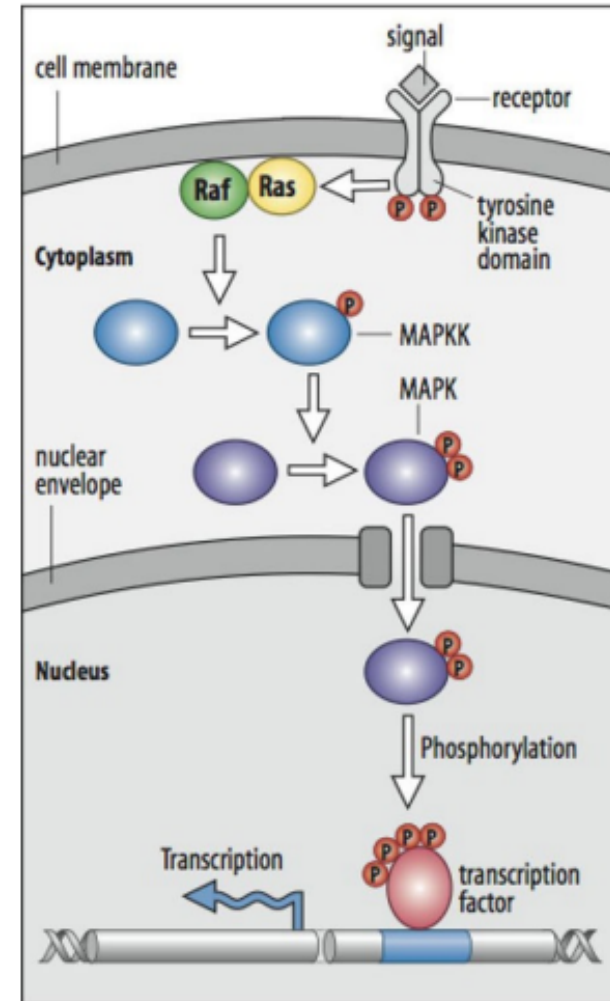
¿Cómo se percibe la señal de activación transcripcional?

Ejemplo 1: Hormonas liposolubles



1. La hormona es un ligando que entra a la célula (Ej. Cortisol).
2. El receptor de la hormona es un FT (GR) que se encuentra inactivo y es activado por el ligando.
3. GR entra al núcleo donde se dimeriza y actúa sobre sus elementos de respuesta (RE) activando la transcripción.

Ejemplo 2: Receptor de membrana



1. En este caso el ligando NO entra a la célula; su receptor es una proteína de membrana.
2. El receptor se activa por fosforilación y actúa como cinasa; se activa una cascada de fosforilaciones.
3. El blanco final es un FT, el cual al fosforilarse se dimeriza y entra al núcleo donde activa la transcripción.



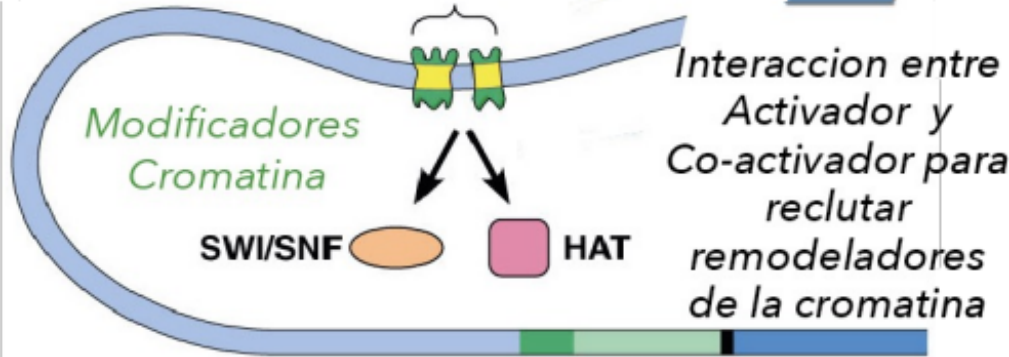
1

Los activadores se unen a la secuencia enhancer



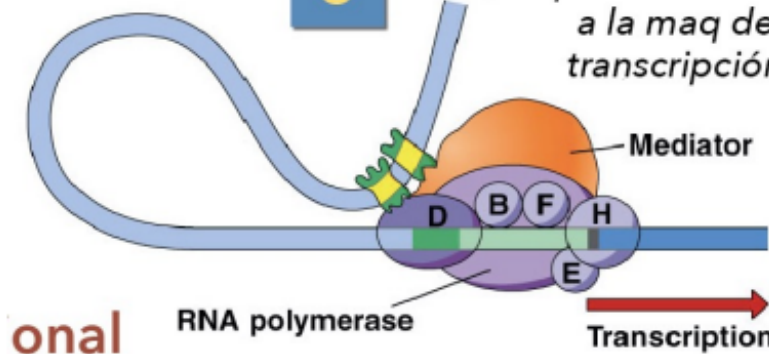
2

Enhanceosome



3

Unión a Mediator para reclutar a la maq de transcripción



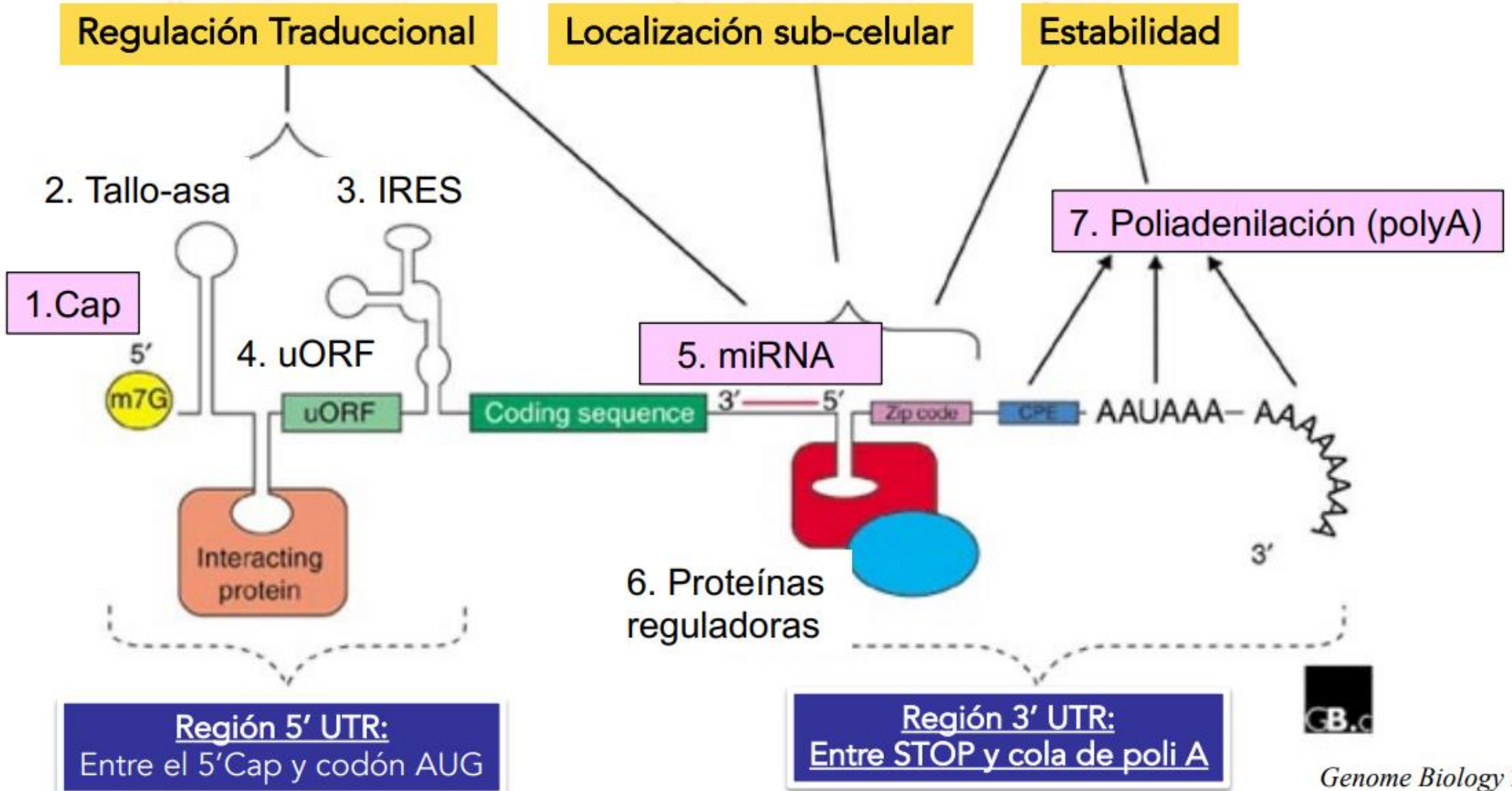
Secuencia de eventos para la activación transcripcional

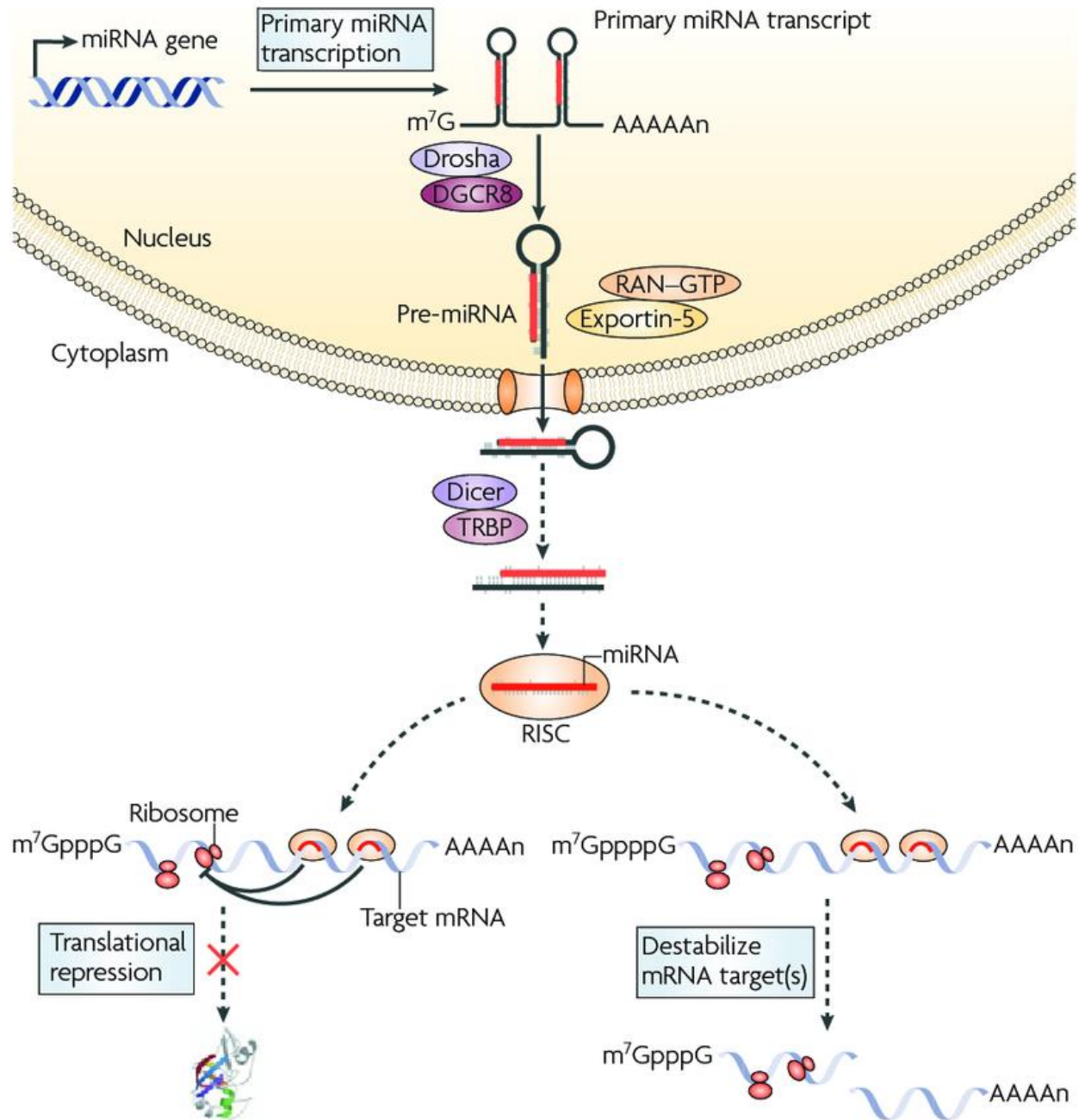
1. Los activadores presentes en la célula se unen a los enhancers.

2. Estos activadores reclutan a co-activadores, modificadores de histonas y remodeladores de la cromatina. Se promueve estado de eucromatina en el entorno del promotor proximal y basal.

3. Los activadores interaccionan con el Mediator para reclutar a los FT basales (TBP, TFII) y a la RNA polimerasa para iniciar la transcripción.

Regulación de la expresión a nivel POST-TRANSCRIPCIONAL





1. Los miRNAs se transcriben por la RNA pol II.
2. Al formar una estructura de tallo asa, son reconocidos por enzimas específicas que cortan parte del dúplex y generen el pre-miRNA.
3. Luego son exportados al citoplasma y cortados por la RNasa **DICER** a un tamaño de **21 nt**.
4. Los miRNAs maduros son tomados por **ARGONAUTA** para formar un complejo de silenciamiento inducido por RNA (**RISC**) y se dirigen a sus mRNA diana para **degradarlos** o **inhibir** su traducción

Efecto de los Enhancers en Transcripción

PRESENTACIÓN EQUIPO 3 😊