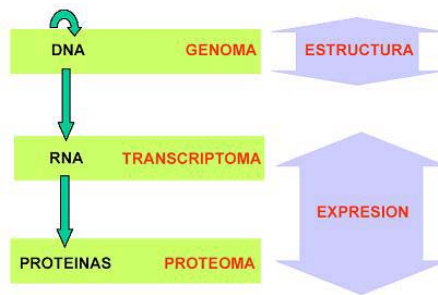


## Introducción



### ⇒ Control de la expresión génica

- ⇒ En un organismo multicelular existen muchos tipos celulares (**diferenciación**). Tienen la **misma información genética**, pero poseen **morfología y fisiología distintas**.
  - ⇒ La expresión del genoma es distinta
    - ⇒ Se activan genes distintos en diferentes momentos
    - ⇒ Se expresan con distinta intensidad (cantidad de ARNm transcritos).
  - ⇒ Diferentes tipos celulares utilizan parcialmente una información común a todos ellos (prot. Histonas, prot. Citoesqueleto) con **distinta intensidad**. Otras sólo se dan en tipos celulares específicos (hemoglobina).

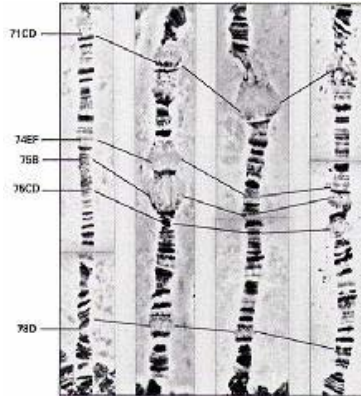
### ⇒ **DIFERENCIACIÓN CELULAR**: especialización de las células para realizar una función concreta.

### ⇒ Bases de la diferenciación

- ⇒ Todas las células del organismo poseen **toda** la información genética
- ⇒ Las células diferenciadas sólo utilizan **parte** de esa información
- ⇒ La diferenciación es **reversible**.

### ⇒ Conservación de toda la información. Utilización parcial de la misma.

- ⇒ Cromosomas politénicos, activación de las distintas unidades de transcripción

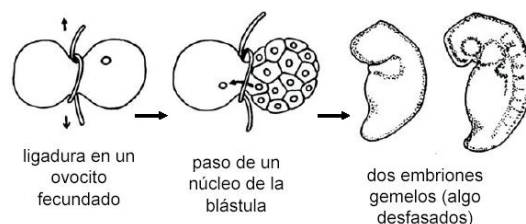


### ⇒ En distintas fases del desarrollo aparecen abultamientos donde se produce el ARN

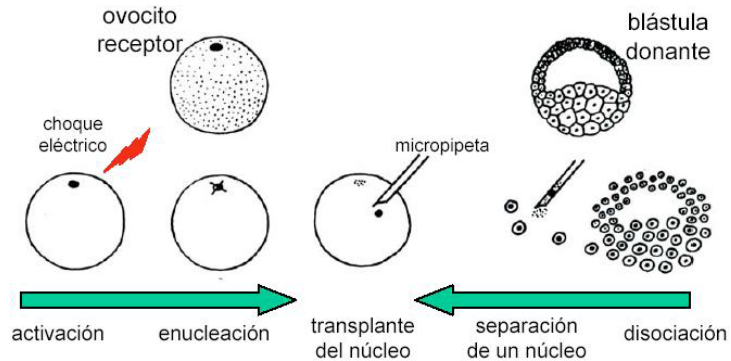
- ⇒ En una parte se sintetizan unas proteínas y en otra otras proteínas distintas. Utiliza información distinta según la fase del desarrollo donde se encuentre.

## Reversibilidad de la diferenciación. Experiencias

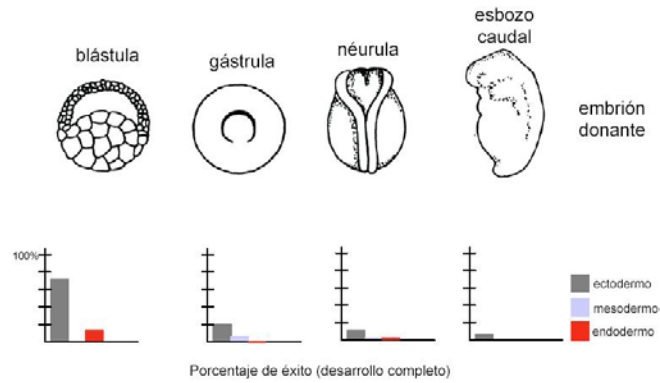
### ⇒ Experiencia de Spemann



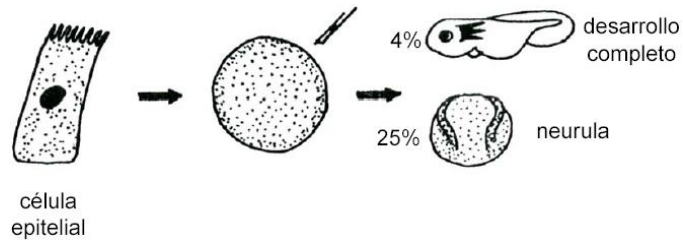
⇒ Técnica de **transplante nuclear**



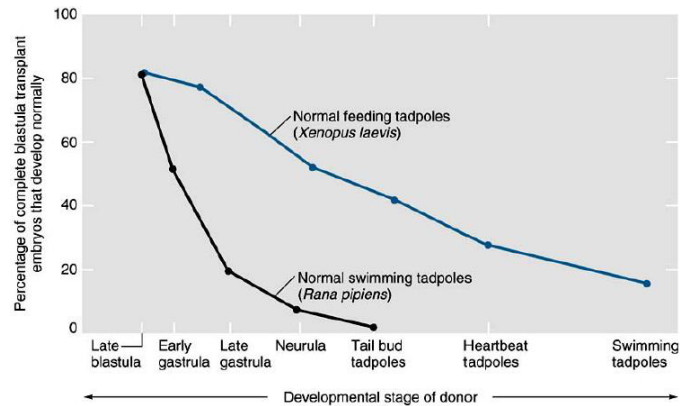
⇒ Experiencias de **Briggs y King** (*Rana pipiens*)



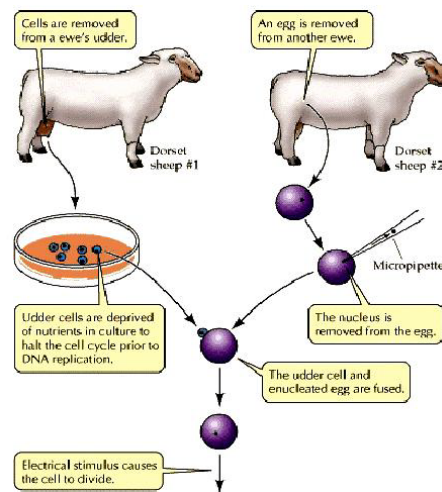
⇒ Experiencias de **Gurdon** (*Xenopus laevis*)



⇒ Porcentaje de éxito en ambas experiencias



⇒ Experiencias de Wilmut

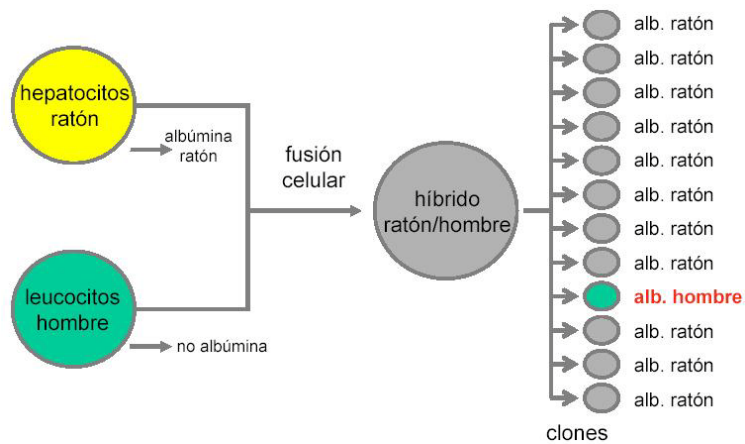


**table 7.1 Development of Cloned Sheep**

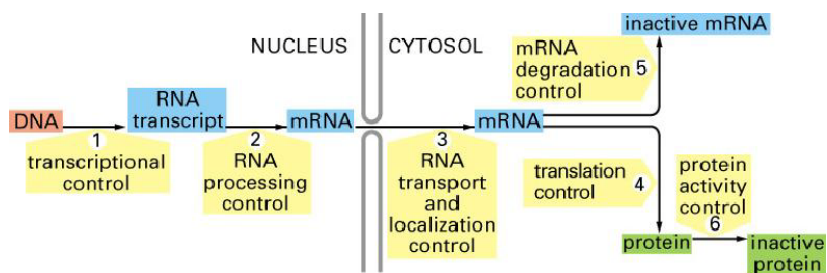
Cell Type	No. (%) of Fused Couplets	No. (%) Recovered from Oviduct	No. Cultured In Vitro	No. (%) of Morulae/ Blastocysts	No. of Morulae/ Blastocysts Transferred	No. (%) of Pregnancies/ Recipients	No. (%) of Live lambs Born*
Mammary epithelium	277 (63.8)	247 (89.2)	0	29 (11.7)	29	1/13 (7.7)	1 (3.4)
Fetal fibroblast	172 (84.7)	124 (86.7)	—	34 (27.4)	34	4/10 (40.0)	2 (5.9)
Embryo-derived	385 (82.8)	231 (85.3)	—	90 (39.0)	72	14/27 (51.8)	4 (5.6)
			92	36 (39.0)	15	1/5 (20.0)	0

\*As a proportion of morulae or blastocysts transferred  
 †This lamb died within a few minutes from birth.  
 Data from Wilmut et al. (1997).

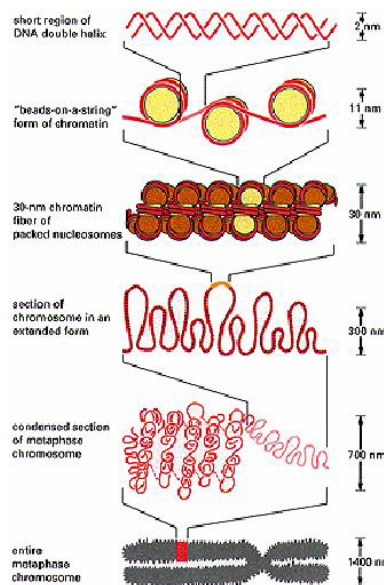
⇒ Experiencias de hibridación somática



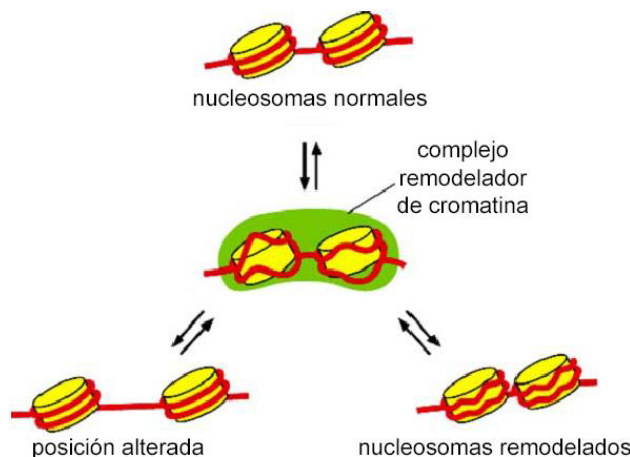
### Control de la expresión genética



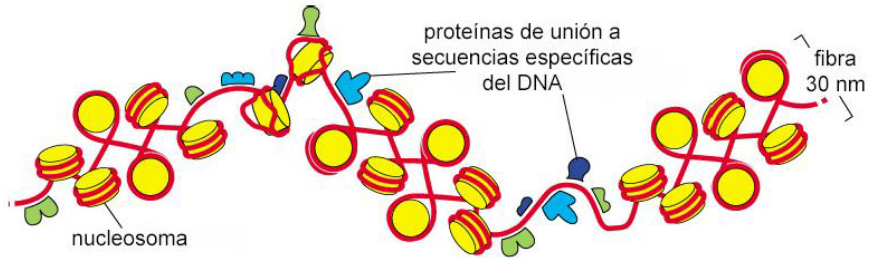
- ⇒ Niveles de control
  - ⇒ Cromatina
  - ⇒ Transcripción
  - ⇒ Post-transcripción
  - ⇒ Traducción
  - ⇒ Post-traducción
- ⇒ Cromatina
  - ⇒ Estructura *permissiva* (accesibles a las proteínas que transcriben el ADN).
    - ⇒ La cromatina hipercondensada NO es permisiva.
  - ⇒ Sitios hipersensibles a la ADNasa (a bajas concentraciones la ADNasa se une a estas zonas permisivas).
  - ⇒ Control epigenético (control que no hace intervenir la secuencia del ADN)
    - ⇒ Metilación de citosinas
    - ⇒ Acetilación de histonas
    - ⇒ ARNs no codificantes uniéndose a él. (P. Ej. El segundo cromosoma X de la mujer se inactiva al unirse a uno de estos ARN no codificantes).
  - ⇒ Reconfiguración de la secuencia del ADN
    - ⇒ En las células de defensa una pequeña porción de ADN se pierde.
- ⇒ Estructura de la cromatina
  - ⇒ Grados de compactación



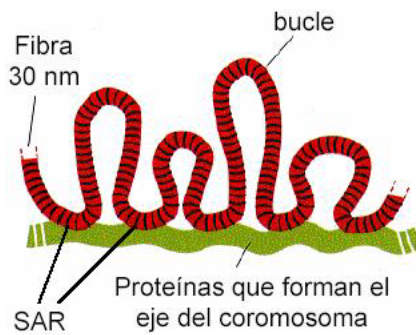
- ⇒ Complejos remodeladores de la cromatina



- ⇒ El complejo remodelador "suelta" el ADN de los octámeros y se unen a él otras proteínas.
- ⇒ **Descondensación selectiva de la cromatina**
  - ⇒ Si la cromatina está muy condensada (heterocromatina) nunca se transcribe. Se tiene que soltar un poco de los octámeros para ser accesible y poder transcribirse



- ⇒ **Plegamientos en forma de bucles en la cromatina. SAR**

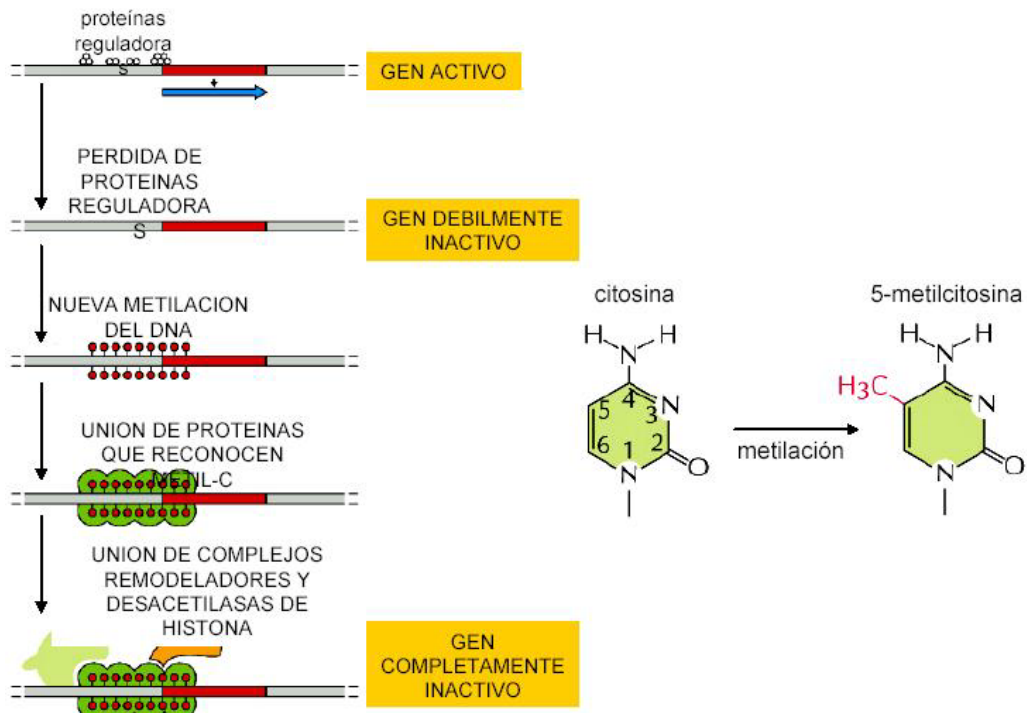


- ⇒ Las proteínas SAR regulan la transcripción del bucle en su unión de proteínas no histonas.

## Regulación epigenética

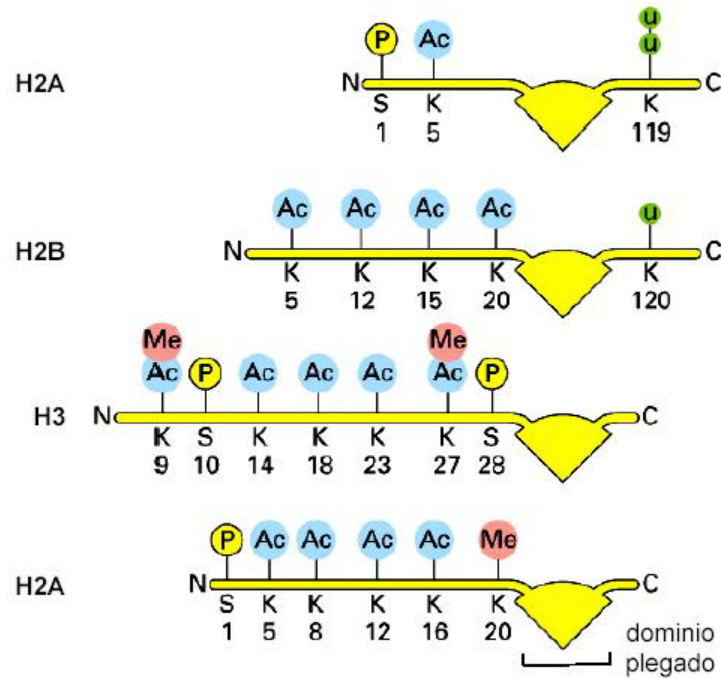
- ⇒ **Metilación de citosinas**

- ⇒ La metilación inhibe la transcripción a mayor metilación menor transcripción.

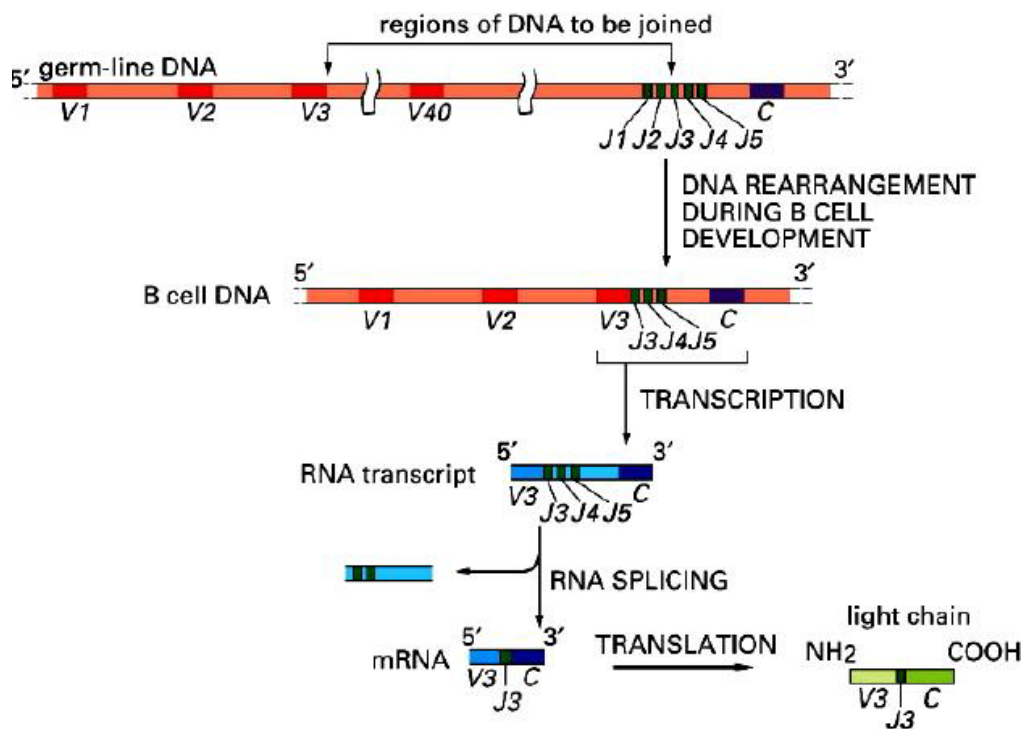


⇒ **Modificación de histonas**

⇒ Se acetilan sobre las *Lys* y las *Ser*. La acetilación modifica la unión histona-ADN, a mayor acetilación mayor transcripción (también se puede dar la metilación o la fosforilación).



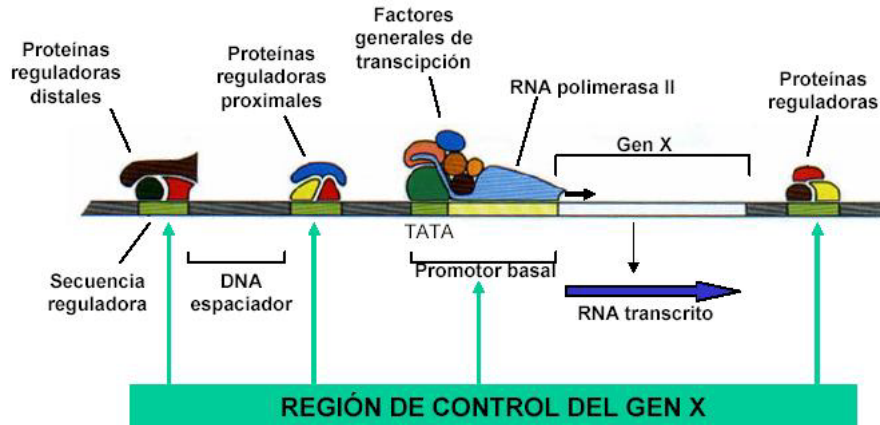
⇒ **Reconfiguración del ADN con irreversible pérdida de fragmentos**



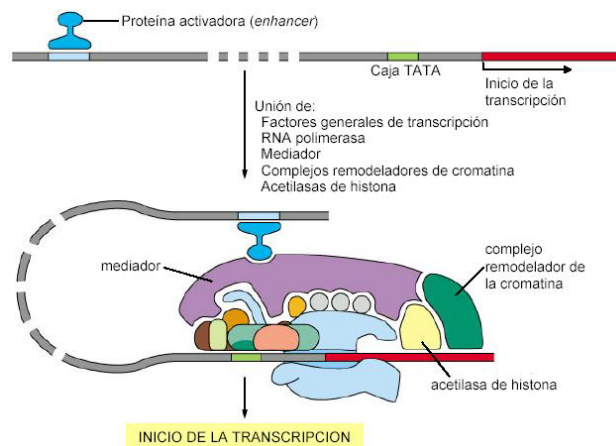
⇒ Permite la variabilidad genética. P. Ej. Se da en el sistema inmunitario y la fabricación de anticuerpos.

## Control de la expresión genética en la transcripción

- ⇒ Regulación cis: secuencias reguladoras (ácidos nucleicos).
- ⇒ Regulación trans: factores de transcripción y proteínas reguladoras.
- ⇒ Región de control genético

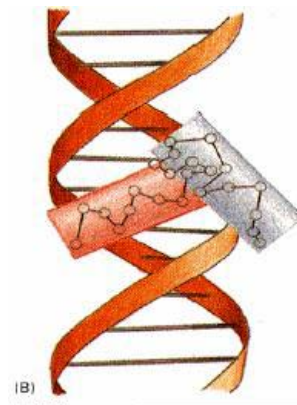


- ⇒ Los promotores sólo son reconocidos por factores de transcripción generales y proximales controlan los genes constitutivos (*housekeeping genes*), es decir, los que se expresan en todas las células del organismo.
- ⇒ Los factores de transcripción que actúan sobre los promotores distales, controlan la expresión de los genes inducibles, que se expresan solamente en tejidos específicos.
- ⇒ Activación a distancia (*enhancers* o *amplificadores*)

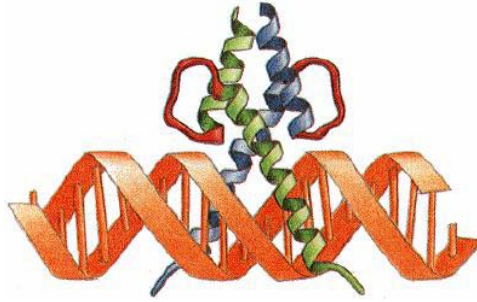


## Factores de transcripción

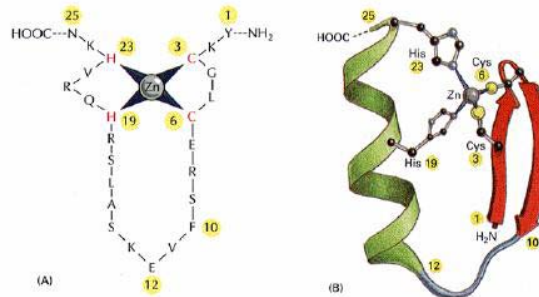
- ⇒ Hélice-bucle-hélice



⇒ Cremallera de leucina



⇒ Dedos de zinc



- ⇒ Receptores de hormonas: esteroideas, tiroideas, ácido retinoico.
- ⇒ Las proteínas reguladoras de genes se ensamblan con frecuencia sobre el ADN formando complejos.
- ⇒ La estructura y función de esos complejos depende de secuencias específicas (cis) en el ADN.
- ⇒ Los complejos reguladores pueden activar o reprimir la transcripción
- ⇒ Incluso una misma proteína puede formar parte tanto de complejos de activación como de represión.
- ⇒ Control combinatorio
  - ⇒ Las combinaciones de unas pocas proteínas reguladoras pueden generar muchos tipos celulares diferentes durante el desarrollo → especialización.

## Control post-transcripcional de la expresión genética

- ⇒ **Montaje alternativo (*splicing*):** combinación diferente de los exones
  - ⇒ P. Ej. La calcitonina (Células C de la tiroides) y el CGRP (producida en el cerebro) proceden de un mismo gen, pero el ARN<sub>m</sub> definitivo es distinto debido al diferente montaje de los exones.
- ⇒ **Edición del ARN<sub>m</sub>:** modificándolo químicamente
- ⇒ **Sitio de poliadenilación:** ARN<sub>m</sub> más cortos o más largos
- ⇒ **Transporte al citoplasma:** evitar la salida del ARN<sub>m</sub>
- ⇒ **Vida media del ARN<sub>m</sub>:** se puede variar el tiempo de vida del ARN en el citoplasma
- ⇒ **Interferencia del ARN (ARN<sub>i</sub>):** evita la traducción uniéndose al ARN<sub>m</sub> que no se traducirá.

## Control traduccional de la expresión genética

- ⇒ Unión de proteínas a regiones 5' o 3' no traducidas
- ⇒ Modificación de los factores de iniciación
- ⇒ Sitios internos de entrada al ribosoma (IRES)
- ⇒ Modificaciones post-traduccionales
  - ⇒ Remodelación química
    - ⇒ Acetilación
    - ⇒ Carboxilación
    - ⇒ Hidroxilación
    - ⇒ Fosforilación
    - ⇒ Glicosilación



- ⇒ Acilación
- ⇒ Formación de puentes disulfuro
- ⇒ Plegamiento
- ⇒ Degradación