

7. Expresión génica y regulación

Fundamentos de Genética
Grado en Bioquímica
Universidad de Granada

Prof. Ángel Martín Alganza (ama@ugr.es)
Departamento de Genética

7. Expresión génica y regulación

1 El código genético

- El flujo de la información genética
- Características del código genético
- El código genético es casi universal

2 La transcripción

- La transcripción sintetiza RNA sobre un molde de DNA
- En eucariotas hay varias diferencias importantes
- Las regiones codificantes de eucariotas están interrumpidas

3 La traducción y las proteínas

- La traducción del mRNA depende de ribosomas y tRNA
- La traducción del mRNA puede dividirse en tres pasos
- La traducción es más compleja en eucariotas
- Las proteínas, su estructura y su función

7. Expresión génica y regulación

1 El código genético

- El flujo de la información genética
- Características del código genético
- El código genético es casi universal

2 La transcripción

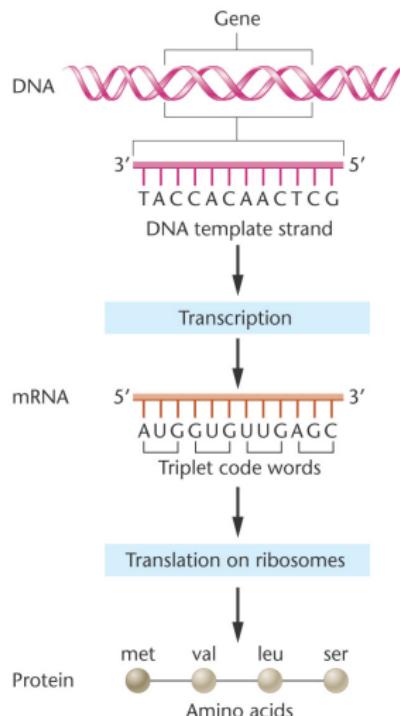
- La transcripción sintetiza RNA sobre un molde de DNA
- En eucariotas hay varias diferencias importantes
- Las regiones codificantes de eucariotas están interrumpidas

3 La traducción y las proteínas

- La traducción del mRNA depende de ribosomas y tRNA
- La traducción del mRNA puede dividirse en tres pasos
- La traducción es más compleja en eucariotas
- Las proteínas, su estructura y su función

Flujo de la información genética

codificada en el ADN a ARN mensajero y a proteína

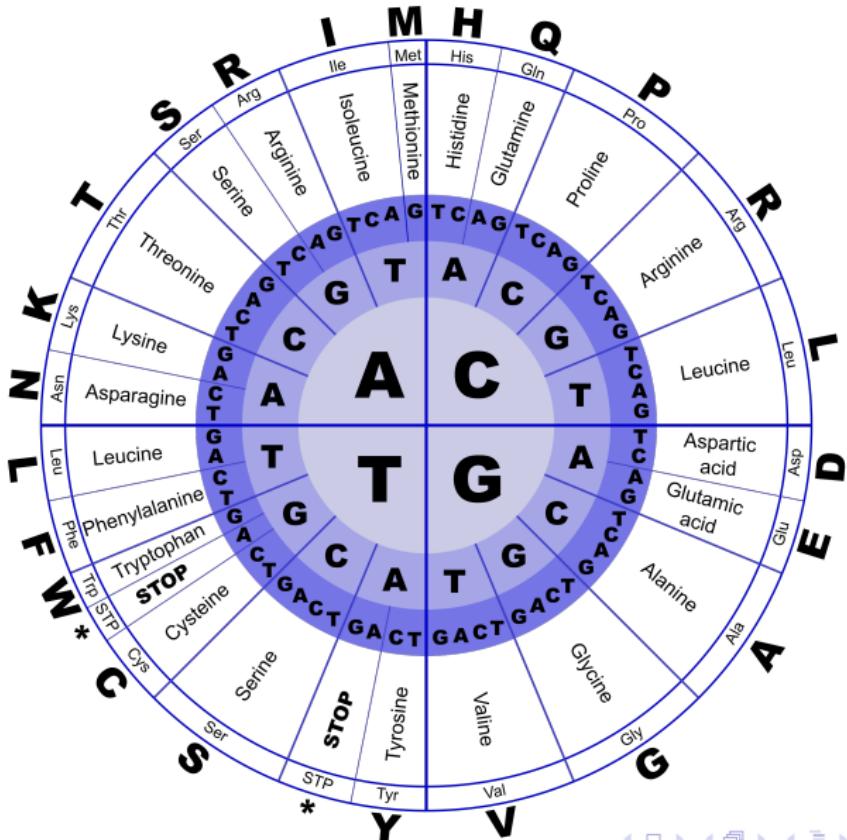


Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

El código genético presenta una serie de características

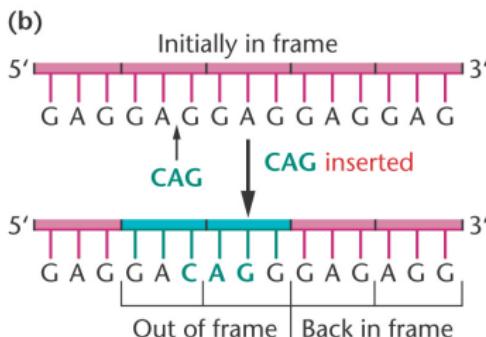
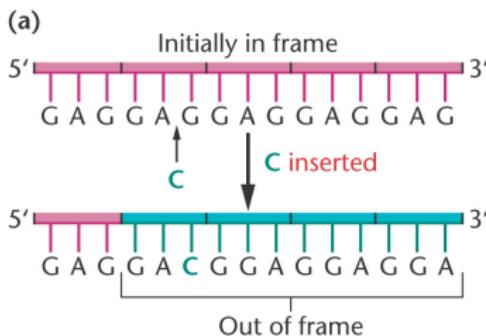
- Está escrito de maneral **lineal**
- Cada «palabra» de tres letras (**codones**) → un aminoácido
- **No contiene ambigüedades**, cada triplete → un aminoácido
- Es **degenerado**, aminoácidos codificados por más de un codón
- Contiene señales para **iniciar** y **terminar** la transcripción
- **No tiene comas**, se lee en orden y sin interrupción
- **No solapado**, un ribonucleótido forma parte de un solo codón
- Es casi **universal**, salvo pequeñas excepciones

El código genético es degenerado



Efectos de las mutaciones de cambio de fase

La inserción de un nucleótido cambia la fase de lectura, la de tres no



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Diccionario del código genético

| | | | | Second position | | | | | | | |
|-------------------------|-----|------------|------------|-----------------|------------|-----|------------|------|---|---|---|
| | | | | U | C | A | G | U | C | A | G |
| First position (5'-end) | U | UUU UUC | UCU UCC | UAU UAC | UGU UGC | U | C | A | G | | |
| | UUA | | | UAA | Stop | | UGA | Stop | | | |
| | UUG | | | UAG | Stop | | UGG | trp | | | |
| | | CUU CUC | leu | CCU CCC | CAU CAC | his | CGU CGC | | U | C | |
| | | CUA | | CCA CCG | CAA CAG | pro | CGA CGG | arg | A | G | |
| | | CUG | | | | | | | | | |
| | | AUU | | ACU | AAU | | AGU | | U | C | |
| | | AUC | ile | ACC | AAC | asn | AGC | ser | A | G | |
| | | AUA | | ACA | | thr | AAA | | | | |
| | | AUG | met | ACG | AAG | lys | AGA | arg | | | |
| G | GUU | GCU | | GAU | asp | | GGU | | U | C | |
| | GUC | GCC | ala | GAC | | | GGC | gly | A | G | |
| | GUA | GCA | | GAA | glu | | GGA | | | | |
| | GUG | GCG | | GAG | | | GGG | | | | |

■ Initiation ■ Termination

Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Naturaleza ordenada, iniciación, terminación y supresión

- Aminoácidos químicamente similares comparten, a menudo, una o dos bases
- AUG, codón de iniciación, codifica metionina
- UAG, UAA y UGA, codones de terminación
 - Mutaciones sin sentido, cuando aparecen en medio de una secuencia codificante
 - Mutaciones supresoras, suprimen la terminación

Excepciones al código genético universal

TABLE 13.5

EXCEPTIONS TO THE UNIVERSAL CODE

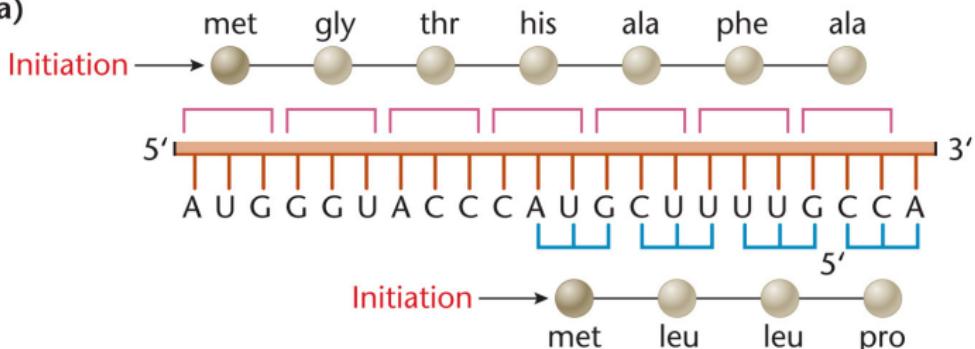
| Codon | Normal Code Word | Altered Code Word | Source |
|-------|------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| UGA | Termination | trp | Human and yeast mitochondria and <i>Mycoplasma</i> |
| CUA | Leu | thr | Yeast mitochondria |
| AUA | Ile | met | Human mitochondria |
| AGA | Arg | Termination | Human mitochondria |
| AGG | Arg | Termination | Human mitochondria |
| UAA | Termination | gln | <i>Paramecium</i> , <i>Tetrahymena</i> , and <i>Stylonychia</i> |
| UAG | Termination | gln | <i>Paramecium</i> |

Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

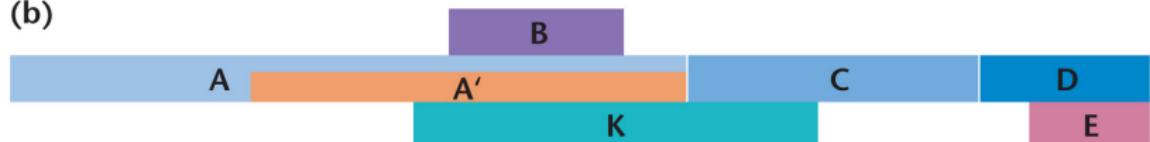
Diferentes puntos de iniciación generan genes solapados

En el fago Φ X174 se codifican siete polipéptidos a partir de secuencias solapadas

(a)



(b)



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

7. Expresión génica y regulación

1 El código genético

- El flujo de la información genética
- Características del código genético
- El código genético es casi universal

2 La transcripción

- La transcripción sintetiza RNA sobre un molde de DNA
- En eucariotas hay varias diferencias importantes
- Las regiones codificantes de eucariotas están interrumpidas

3 La traducción y las proteínas

- La traducción del mRNA depende de ribosomas y tRNA
- La traducción del mRNA puede dividirse en tres pasos
- La traducción es más compleja en eucariotas
- Las proteínas, su estructura y su función

La expresión génica

era investigada simultáneamente a las investigaciones sobre el código genético

El RNA participa como molécula intermediaria en el proceso

- La mayoría del DNA está asociado a cromosomas, en el núcleo
- El RNA se sintetiza en el núcleo y es parecido al DNA
- La mayoría del RNA migra al citoplasma, donde se traduce
- La cantidad de RNA suele ser proporcional a la de proteína

Demostración por Volkin y col. (1956, 1958) con fagos T2 y T4

La RNA polimerasa dirige la síntesis de RNA

- RNA polimerasa comparte sus requisitos con DNA polimerasa
- Pero no precisa un cebador para iniciar la síntesis de RNA
- La reacción general se puede expresar como:



- Cada paso implica la adición de un ribonucleótido (NMP)



La síntesis de RNA

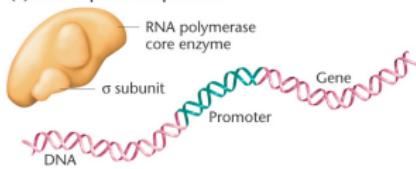
Unión al molde, iniciación, elongación y terminación de la síntesis

- Unión a la cadena molde a nivel del promotor
- Comienza en el sitio de inicio de la transcripción
- La conservación de secuencias consenso revela importancia
- Elementos de actuación en *cis*
- Región -10, caja de Pribnow o caja TATA (TATTAAT)
- Región -35 (TTGACA)
- Factores de actuación en *trans*, que se unen al DNA
- La iniciación consiste en la inserción del primer ribonucleótido
- La elongación continua a unos 50 residuos/segundo
- Una señal de terminación detiene el proceso
- La secuencia de terminación se transcribe y forma horquilla
- Es frecuente la existencia de mRNA policistrónicos

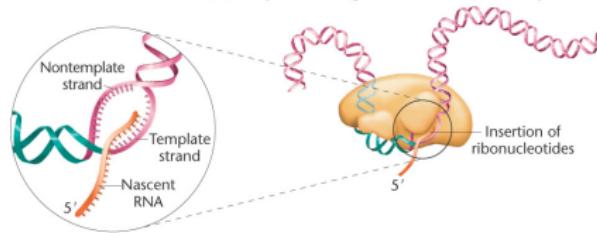
Primeros estadios de la transcripción en procariotas

Unión al molde de DNA, iniciación, elongación...

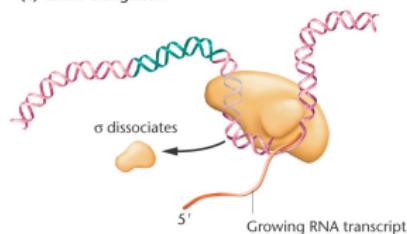
(a) Transcription components



(b) Template binding and initiation of transcription



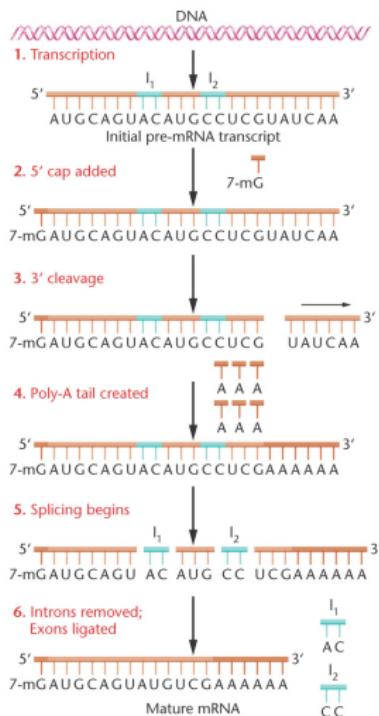
(c) Chain elongation



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Procesamiento postranscripcional en eucariotas

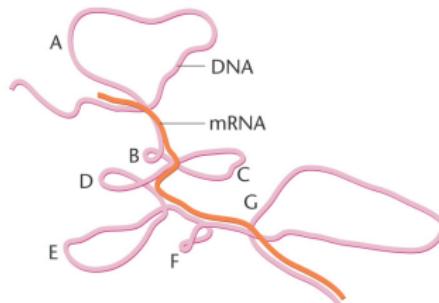
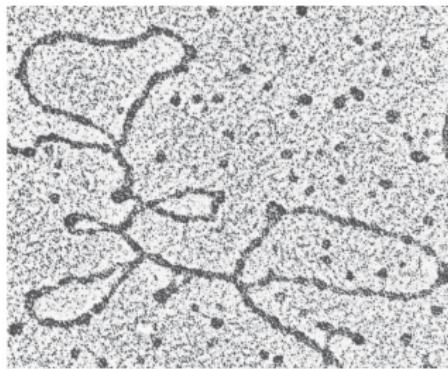
RNA nuclear heterogéneo (hnRNA) → mRNA con caperuza 5' y cola 3' de poli-A



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

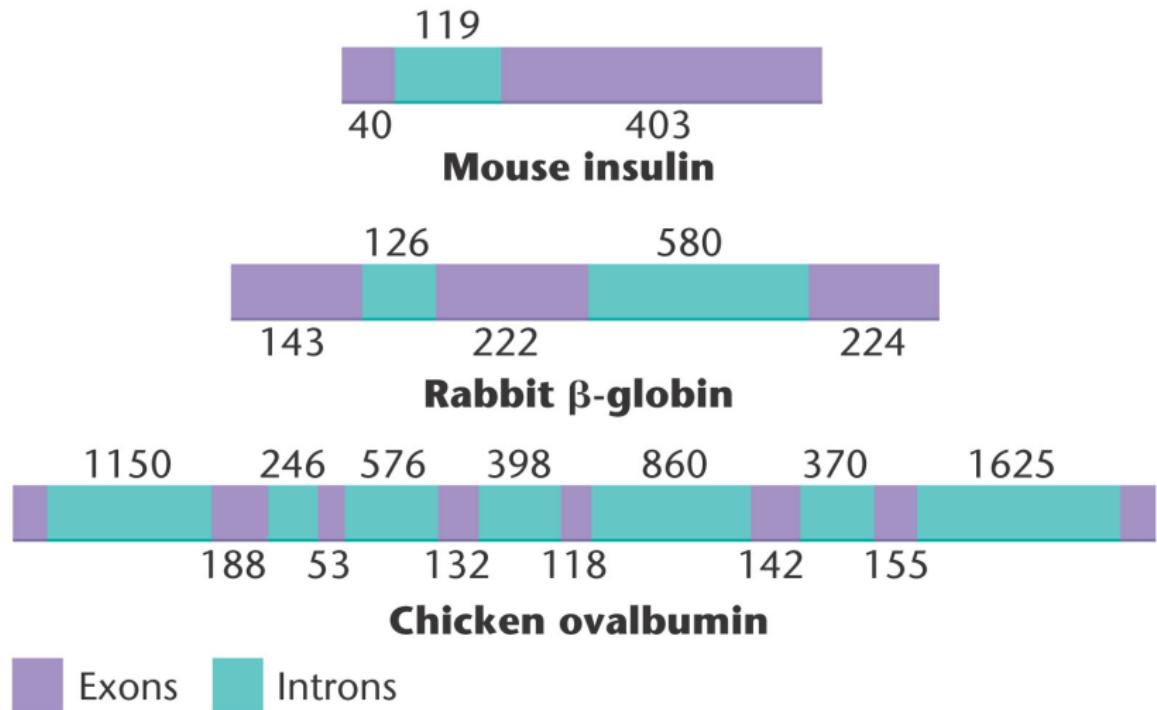
Heterodúplex de DNA molde y mRNA maduro

Los siete intrones del gen de la ovoalbúmina de gallina forman lazos no emparejados



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Secuencias intercaladas en genes eucarióticos



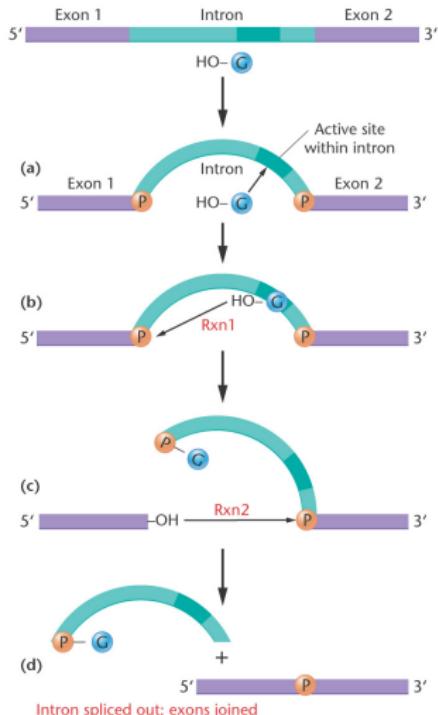
Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

TABLE 13.8**CONTRASTING HUMAN GENE SIZE, mRNA SIZE, AND THE NUMBER OF INTRONS**

| Gene | Gene Size (kb) | mRNA Size (kb) | Number of Introns |
|--------------------------------------------------|----------------|----------------|-------------------|
| Insulin | 1.7 | 0.4 | 2 |
| Collagen [<i>pro-α-2(1)</i>] | 38.0 | 5.0 | 50 |
| Albumin | 25.0 | 2.1 | 14 |
| Phenylalanine hydroxylase | 90.0 | 2.4 | 12 |
| Dystrophin | 2000.0 | 17.0 | 50 |

Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Mecanismo de corte y empalme en intrones del grupo I

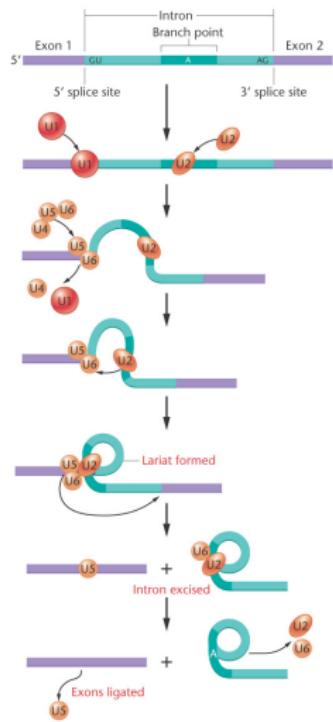


Intron spliced out; exons joined

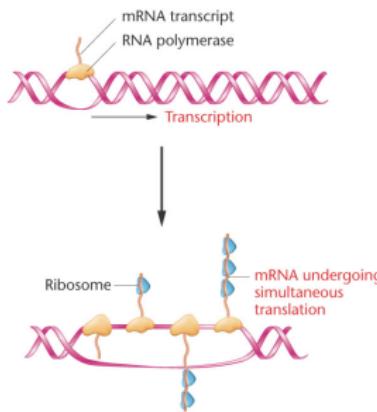
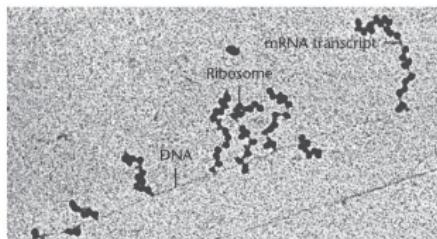
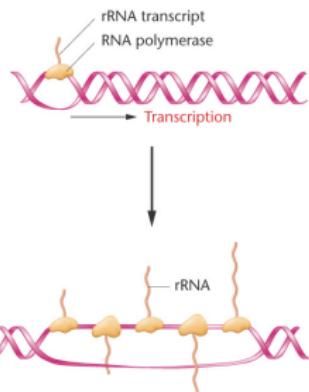
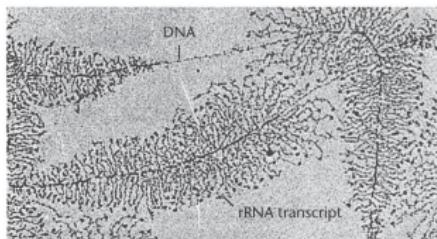
Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Mecanismo de corte y empalme de intrones del pre-mRNA

Depende de snRNA (U1, U2, ..., U6) que se combinan con proteínas para formar snRNP (snRNA: RNA nucleares pequeños; snRNP: ribonucleoproteínas nucleares pequeñas)



Transcripción simultánea de genes

(a) *E. coli*(b) *Notophthalmus viridescens*

Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

7. Expresión génica y regulación

1 El código genético

- El flujo de la información genética
- Características del código genético
- El código genético es casi universal

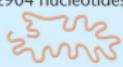
2 La transcripción

- La transcripción sintetiza RNA sobre un molde de DNA
- En eucariotas hay varias diferencias importantes
- Las regiones codificantes de eucariotas están interrumpidas

3 La traducción y las proteínas

- La traducción del mRNA depende de ribosomas y tRNA
- La traducción del mRNA puede dividirse en tres pasos
- La traducción es más compleja en eucariotas
- Las proteínas, su estructura y su función

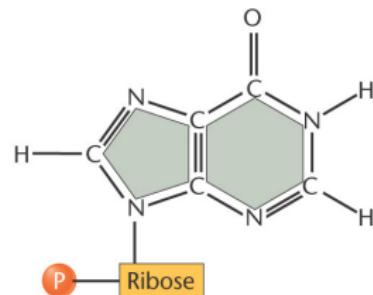
Componentes de ribosomas procarióticos y eucarióticos

| Prokaryotes | | Eukaryotes | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Monosome 70S (2.5×10^6 Da) | | Monosome 80S (4.2×10^6 Da) | |
| Large subunit | Small subunit | Large subunit | Small subunit |
| 50S  | 1.6 $\times 10^6$ Da  | 60S  | 2.8 $\times 10^6$ Da  |
| 23S rRNA (2904 nucleotides)  | 16S rRNA (1541 nucleotides)  | 28S rRNA (4718 nucleotides)  | 18S rRNA (1874 nucleotides)  |
| + 31 proteins  | + 21 proteins  | + 49 proteins  | + 33 proteins  |
| + 5S rRNA (120 nucleotides)  | | 5S rRNA (120 nucleotides) + 5.8S rRNA (160 nucleotides)  | |

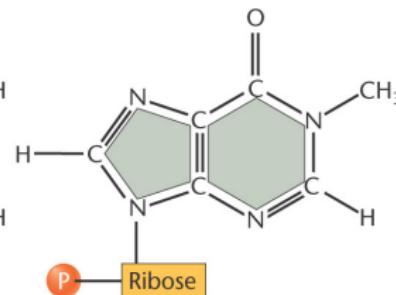
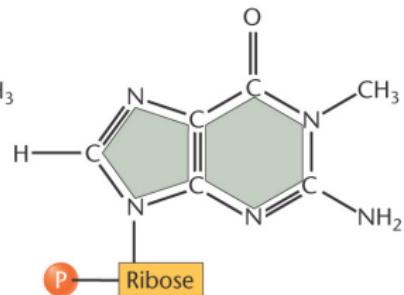
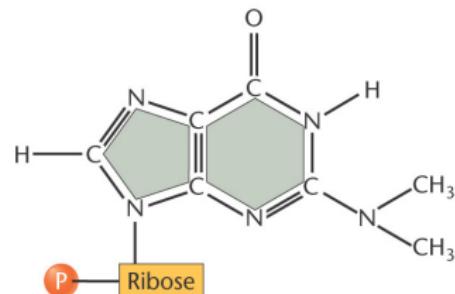
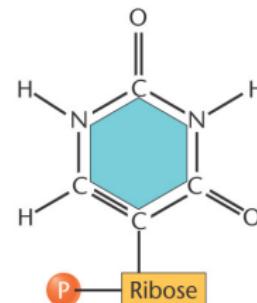
Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Bases nitrogenadas específicas de los tRNA

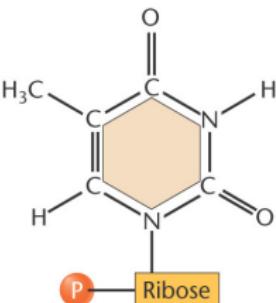
Son bases *no usuales* que se generan postranscripcionalmente



Inosinic acid (I)

1-Methyl inosinic acid (I^m)1-Methyl guanylic acid (G^m)NN-dimethyl guanylic acid (G^m)

Pseudouridylic acid (Ψ)



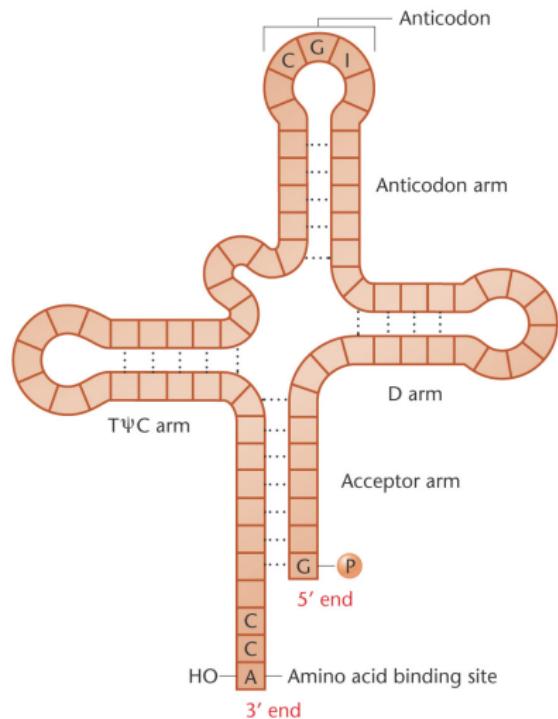
Ribothymidyllic acid (T)

Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.



Modelo en hoja de trébol de Holley de los tRNA

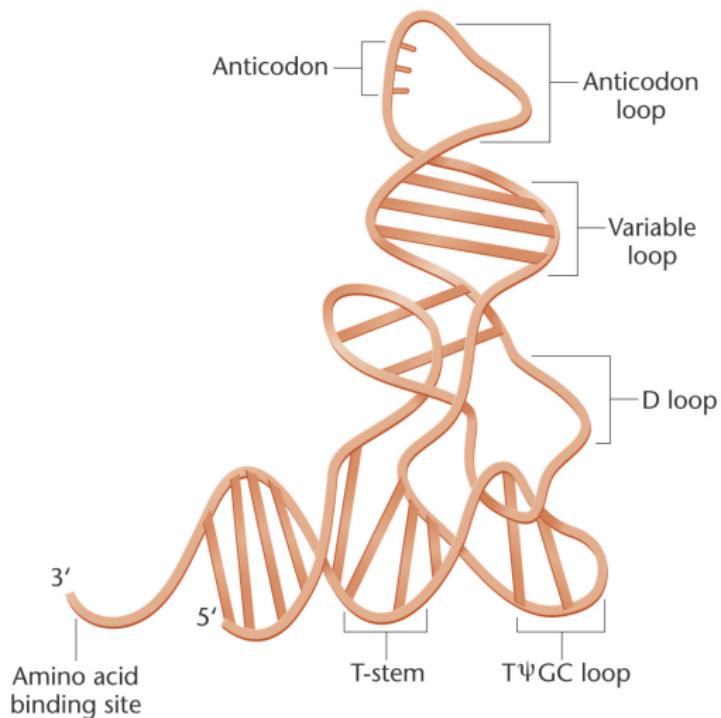
que predijo exclusivamente sobre la base de la secuencia nucleotídica



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

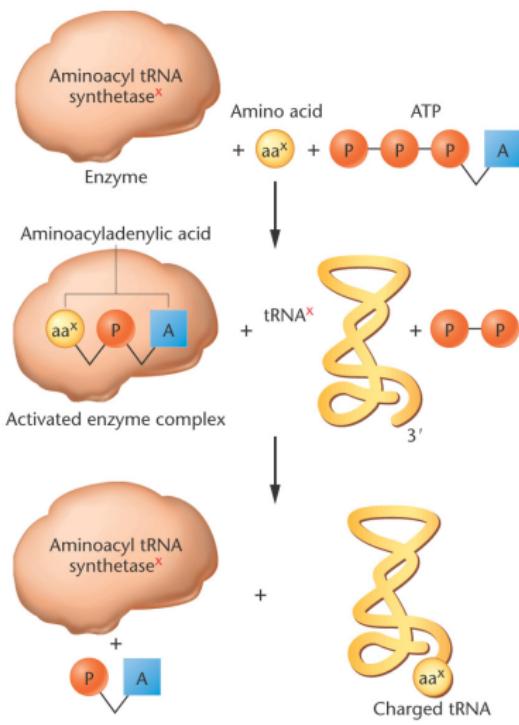
Modelo tridimensional del RNA transferente

a partir de datos de cristalografía con rayos X



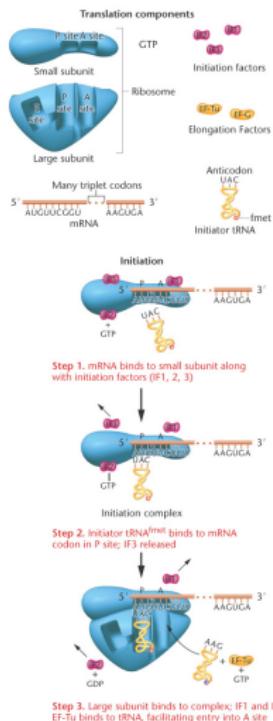
Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Previo a la traducción ocurre la carga del tRNA dirigida por las enzimas aminoacil tRNA sintetasas



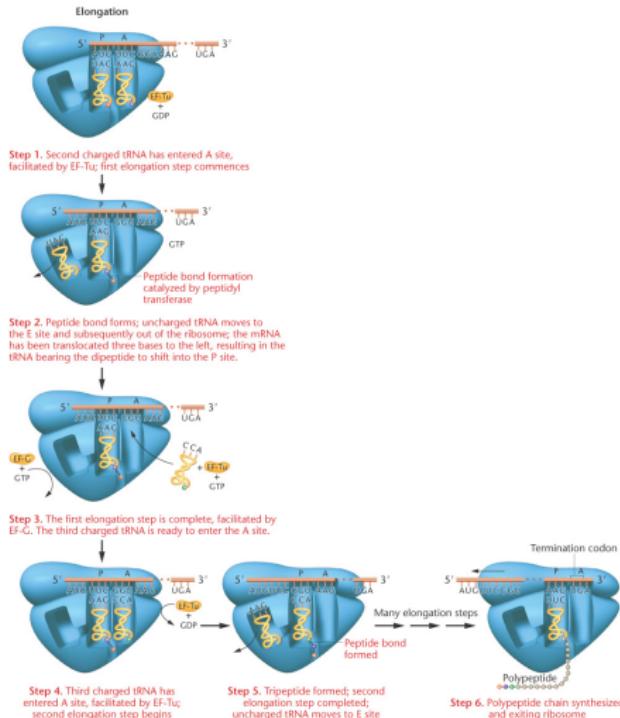
Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Iniciación de la traducción



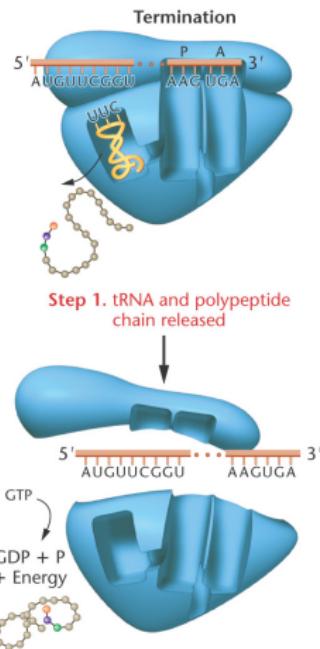
Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Elongación de la cadena del polipéptido en crecimiento

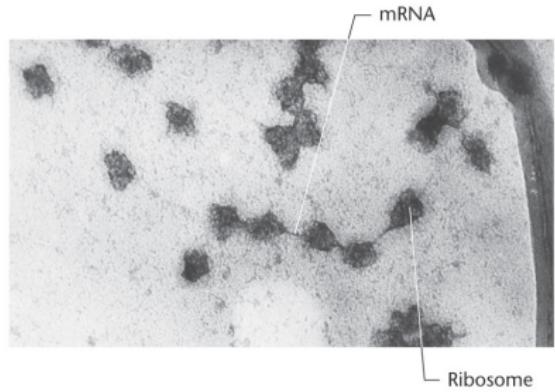


Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

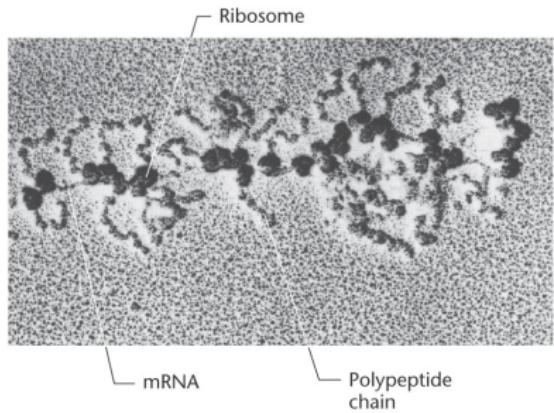
Terminación del proceso de traducción



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.



(a)



(b)

Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

La traducción en eucariotas

- Ribosomas más grandes y complejos
- Transcripción y traducción separadas en espacio y tiempo
 - Múltiples oportunidades para regular la expresión génica
- mRNA eucariótico tiene una vida más larga que el procariótico
- Caperuza de 7-metilguanosina en 5'
- Secuencia de reconocimiento (de Kozak) para la iniciación
- En eucariotas hay ribosomas libres y unidos a membrana (RE)

Las proteínas

- Las proteínas son importantes para la herencia
 - Primeras ideas a partir de errores congénitos del metabolismo
- Hipótesis de **un gen—una enzima**
 - Análisis de mutantes en *Neurospora*
- Un gen **codifica** una cadena polipeptídica
 - Estudios hemoglobina humana
- Secuencia nucleotídica y secuencia amonoacídica **colineares**
 - Análisis de la triptófano sintetasa de *E. coli*
- La estructura proteica es la base de la **diversidad** biológica
 - Estructura primaria, secundaria, terciaria y nivel cuaternario
- **Función** directamente relacionada con estructura molecular
- Constituidas por uno o más dominios funcionales
 - Barajado de exones y origen de los dominios proteicos

Flujo de la información genética y código genético

1 El código genético

- El flujo de la información genética
- Características del código genético
- El código genético es casi universal

2 La transcripción

- La transcripción sintetiza RNA sobre un molde de DNA
- En eucariotas hay varias diferencias importantes
- Las regiones codificantes de eucariotas están interrumpidas

3 La traducción y las proteínas

- La traducción del mRNA depende de ribosomas y tRNA
- La traducción del mRNA puede dividirse en tres pasos
- La traducción es más compleja en eucariotas
- Las proteínas, su estructura y su función