

TEMA 11

REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

1. Introducción regulación.
 2. El operón lactosa
-

1. Introducción.

La cantidad de proteínas que produce un gen activo por unidad de tiempo varía para poder satisfacer las necesidades de la célula. De hecho de todos los genes que posee un organismo solo unos pocos se expresan en un momento dado. El nivel de expresión de los genes variará según las condiciones ambientales, el nivel de diferenciación de la célula etc. Dado el alto coste energético que conlleva la síntesis de proteínas parece lógico que este proceso esté finamente regulado. Esta regulación se puede dar a nivel de transcripción o de traducción

Los sistemas de regulación difieren entre procariotas y eucariotas, especialmente si las células eucariotas pertenecen a organismos pluricelulares que están organizados en tejidos. En procariotas es usual que varios enzimas de una ruta metabólica sencilla sean codificadas por un único RNAm policistrónico y que por tanto su expresión sea regulada conjuntamente (regulación coordinada), esto no ocurre en eucariotas donde los RNAm son generalmente monocistrónicos.

Existen dos categorías mayoritarias de regulación, negativa y positiva. En un sistema de regulación negativa existe un *inhibidor* o *represor* celular que evita la transcripción y para iniciar la transcripción se necesita un antagonista del inhibidor que generalmente se llama *inductor*. En un sistema de regulación positiva una molécula *efectora* activa un promotor (no se tiene que anular ningún inhibidor). La regulación positiva y negativa no son excluyentes, muchos sistemas están regulados tanto positiva como negativamente. Un sistema degradativo puede estar regulado tanto positiva como negativamente. En una ruta biosintética el producto final normalmente regula negativamente su propia síntesis.

Tal como vimos en el tema de cinética enzimática, además de la regulación a nivel síntesis una ruta metabólica puede regularse a nivel de actividad enzimática. Es decir, la enzima puede estar presente pero ser inactiva.

2. Sistema del operón lac.

Un ejemplo claro de regulación de la expresión genética en procariontes, es el que ocurre en el operón lac. En *E. Coli* se requieren dos enzimas para la metabolización de la lactosa, la lactosa permeasa, una enzima de membrana que permite el transporte de la lactosa al interior celular y la β -Galactosidasa, que cataliza la ruptura del enlace β -1,4 entre la galactosa y la glucosa. La lactosa se degrada mediante rutas catabólicas para la obtención de energía, pero si en el medio no hay lactosa estas dos enzimas no son necesarias.

La expresión de estas dos enzimas es inducible por lactosa. ¿Cuál es el mecanismo de esta regulación?

- El sistema de utilización de lactosa por *E. coli* consta de dos clases de componentes (Figura 1). Genes estructurales que codifican las enzimas β -galactosidasas (gen LacZ), permeasa (gen Lac Y) y transacetilasa que solo se utiliza en el metabolismo de ciertos β -galactosidos diferentes de la lactosa (gen Lac A), necesarias para el transporte y degradación de lactosa. Y genes reguladores, el gen Lac I, el promotor lac P y el operador Lac O y el sitio CRP). Menos el Lac I, el resto de genes componen una región del DNA que denominamos **operón lac**. Además, los genes estructurales están codificados en un solo mRNA policistrónico.

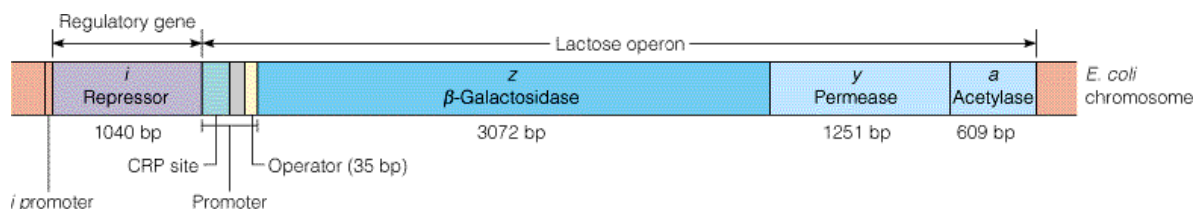


Figura 1.

Estructura del operón Lac en *E. Coli*

- El gen Lac I sintetiza una proteína llamada *repressor* o inhibidor que se une al operador Lac O de forma que cuando la RNA polimerasa se une al promotor no pueda continuar la transcripción. De tal forma que el sistema se encuentra normalmente reprimido y las proteínas necesarias para metabolizar la lactosa no se sintetizan (Figura 2a). En presencia de lactosa, un derivado de ésta, la alolactosa, se une al repressor cambiándolo conformacionalmente y haciendo que no tenga afinidad por el operador (la alolactosa actúa como *inductor*), cuando esto ocurre el operador queda libre y la RNA polimerasa puede realizar la transcripción de los genes. Se trata, por tanto, de una regulación negativa pues todas las órdenes reguladoras son de prohibición (Figura 2b).

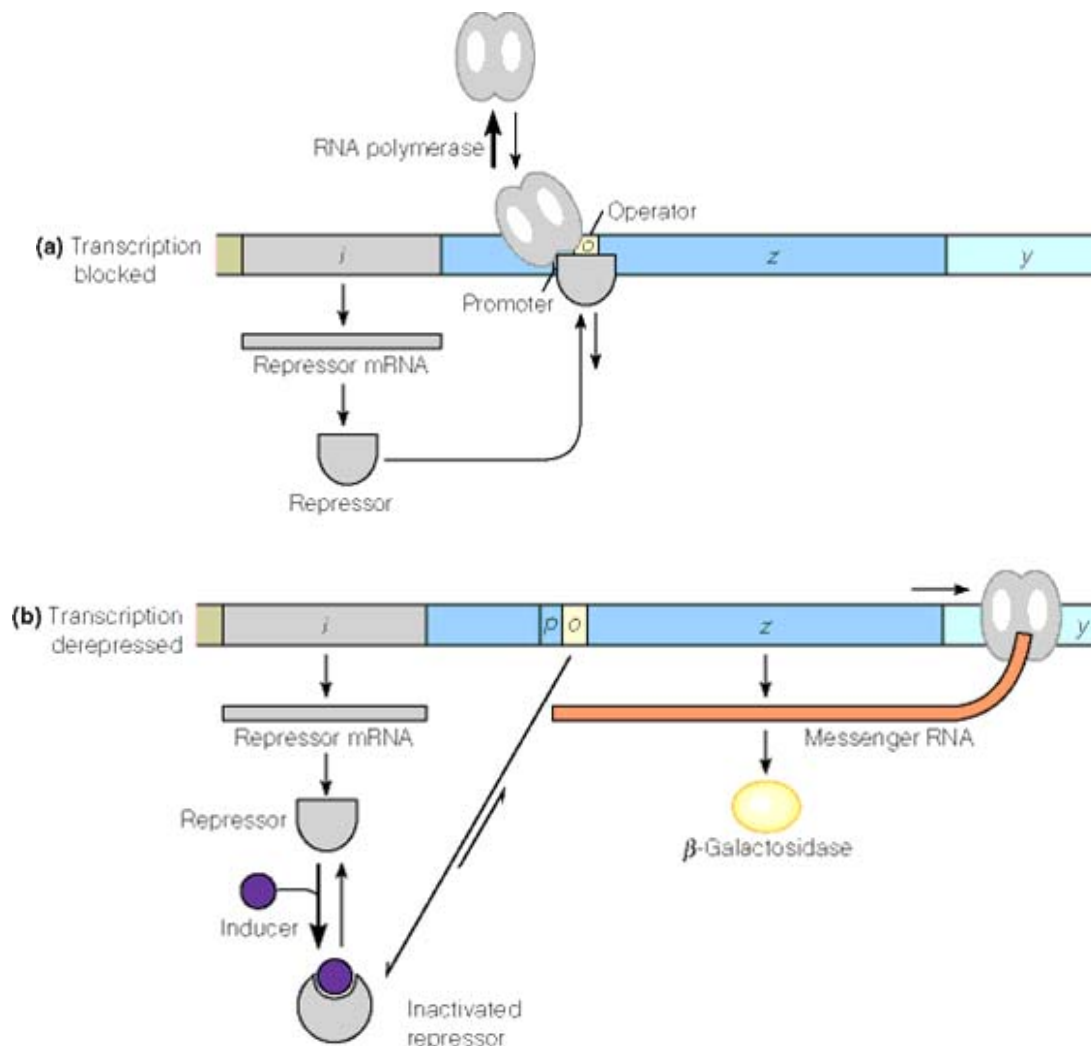
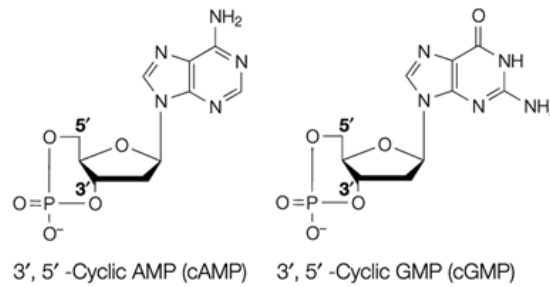


Figura 2.

Regulación de la transcripción del operón Lac. (a) Ausencia de lactosa. (b) Presencia de lactosa.

No obstante, se observó además que en presencia de lactosa y glucosa en el medio de cultivo no había expresión de las proteínas. Esto parece lógico porque si hay glucosa la bacteria no necesita recurrir a la degradación de lactosa como fuente de carbono, de tal forma que la glucosa debía regular de algún modo el proceso. ¿En que consiste la regulación por glucosa? El efecto de la glucosa está mediado por el AMPc y una proteína llamada proteína receptora de cAMP (CRP) o proteína activadora de catabolitos.



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

La proteína CRP tiene sitios de unión para el ADN y para el AMPc. El complejo AMPc-CAP se une a una zona cercana al promotor lac, y favorece la unión de la ARN polimerasa al promotor, aumentando la transcripción hasta 50 veces (Figura 3). Se ha demostrado que el AMPc y la CRP contribuyen a al iniciación de la transcripción, ayudando al reconocimiento del sitio de iniciación por la ARN polimerasa.

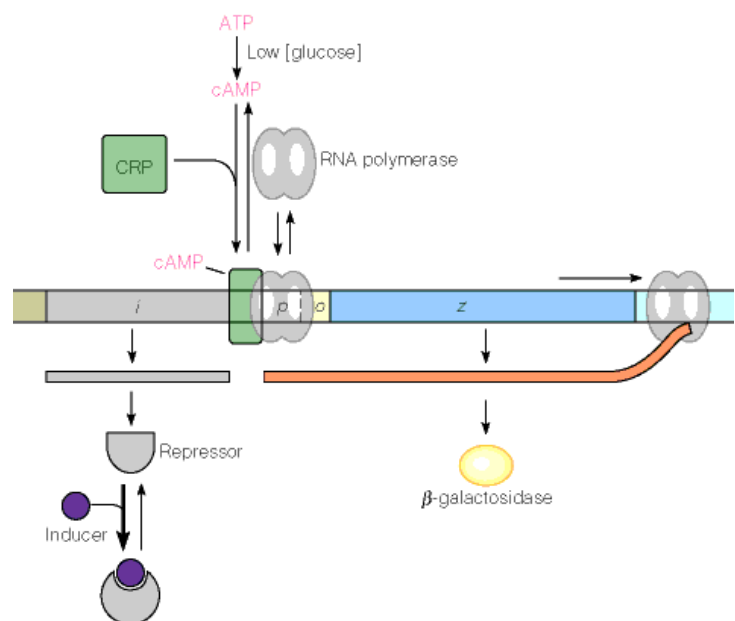


Figura 3.

Regulación de la transcripción del operón Lac. Presencia de lactosa y presencia de glucosa.

Los niveles de AMPc están muy relacionados con la concentración de glucosa, a altas concentraciones de glucosa los niveles de AMPc son bajos, lo que impide que éste se una a la proteína CRP, de esta forma la ARN-Pol no puede colocarse en el promotor y se impide la transcripción de los genes metabolizadores de lactosa. La función CRP-AMPc favorece la unión de la ARN polimerasa y actúa como un efector o regulador positivo.

El AMPc y la CRP están implicados en la regulación de muchos operones, especialmente los que codifican enzimas para el metabolismo de otros azúcares. Una red de operones con un regulador común se conoce con el nombre de regulón.

De forma que se superponen dos regulaciones, la positiva por el efector glucosa y la negativa por el inductor lactosa que contrarresta el efecto inhibitor del represor sintetizado por Lacl. El operón solo se expresa en presencia de lactosa y ausencia de glucosa.

Sistema		Expresión
+ Lactosa	+ glucosa	-
+ Lactosa	- glucosa	+
- Lactosa	+ glucosa	-
- Lactosa	- glucosa	-