

REGULACION GENETICA EN EUCARIOTES

Por: Néstor López (1)

A pesar de los adelantos efectuados recientemente en Biología Molecular en el campo de la regulación genética, aún no se ha podido comprender en los organismos eucariotes el control de un gen como se conoce el operón *lac* en *Escherichia coli* (Miller, Resnikoff, 1978).

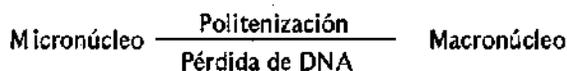
De los resultados obtenidos se puede notar que en los eucariotes no existen modelos de regulación genética comparables al operón, sino más bien un número de "puntos de control" que están esparcidos a lo largo de todo el genoma.

Para efectos de estudio se han agrupado estos "puntos de control" en dos amplias categorías, 1) Aquellos que producen alteración en los genes por efecto de (a) una disminución, (b) amplificación, (c) rearrreglos y (d) modificación del material genético, y 2) Aquellos en los cuales la expresión del gen es modulada por un control a niveles (a) transcripcionales, (b) postranscripcionales, y (c) translacionales o citoplasmáticos (Brown, 1981). Seguidamente se hará referencia a cada uno de ellos en particular.

1a) Disminuciones.

En algunos nemátodos, protozoos, crustáceos e insectos se presenta la pérdida de cromosomas o cromatina en las células somáticas. En ellos, solamente las células germinales mantienen el genoma completo. El DNA que se pierde parece que está relacionado con los genes que se requieren para la diferenciación de las células germinales.

Un ejemplo clásico de este fenómeno se presenta en *Oxytrichia* (Herrick y Wesley, 1978). En este organismo las células poseen un micronúcleo con el genoma completo. A partir de él se forma un macronúcleo con solo parte del genoma el cual se politeniza y es el responsable de la producción de los RNA mensajeros necesarios en la célula.



1b) Amplificación.

Comprende aquellos mecanismos por los cuales una célula puede producir grandes cantidades de un producto génico específico (Brown, 1981).

Los ejemplos más conocidos con este tipo de regulación son los genes para el RNAr (ribosomal), que en algunos organismos pueden existir en una sola copia del gen por genoma (como en *Xenopus*) pero que en sus oocitos el número de copias se aumenta notablemente, o como en *Tetrahymena*, en la cual su micronúcleo (inactivo) tiene una sola copia para este gen, mientras que en su macronúcleo (activo) existen cientos de copias para el mismo gen (Brown, 1981).

La amplificación génica puede presentarse también por una politenización desigual, siendo este el caso en los genes para el RNAr en los cromosomas politénicos de *Drosophila*. (Endow y col, 1975).

Los genes para el RNAr no son los únicos ejemplos de amplificación, pues se conoce también que en *Drosophila* las proteínas del corión en las células del folículo ovárico sufren este cambio (Sprodling y Mahowald, 1980).

1c) Rearreglos de un gen.

Desde 1967 se sabe que la expresión de un gen puede ser modificada por los cambios que sufren ciertos elementos controladores (segmentos de DNA) con respecto a su ubicación dentro del genoma (McClintock, 1967).

(1) Profesor, Departamento de Biología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia, S.A

Ejemplos de este tipo han sido descritos en el maíz, en levadura (un gen que controla un tipo de apareamiento), en *Trypanosoma* (en un gen que codifica una proteína para la conformación de la membrana, Williams y col, 1979), en las inmunoglobulinas de los mamíferos, en *Drosophila* los elementos "copia" dentro del gen white" (apricot) principalmente (Shimotohno y col, 1980).

1d) Modificaciones.

Este evento está relacionado con los cambios que sufren algunas bases nitrogenadas en el DNA que originan la inactivación de algún gen.

La modificación más común es la metilación de la citosina en la posición 5 (Bird y Southern, 1978).

Aunque algunas funciones como la protección a las enzimas eucarióticas de restricción, la replicación del DNA, la recombinación, la conformación del cromosoma, están relacionadas con la modificación del DNA, se cree que es la regulación del gen y su relación con la diferenciación celular, la más importante en este caso (Razin y Riggs 1980).

La metilación de la citosina muestra un patrón de distribución diferente según el tejido, donde los genes activos están menos metilados (Gilmore y col. 1971). Se considera que al progresar el desarrollo embriológico, se origina una metilación diferente en las células resultantes. Un modelo de la modificación que sufre el DNA se ilustra a continuación. (C̄ representa una citosina metilada).

Célula no diferenciada								
C̄G	C̄G	C̄G						
ḠC̄	ḠC̄	ḠC̄						
Células diferenciadas								
C̄G	CG	C̄G	CG	C̄G	C̄G	C̄G	C̄G	CG
ḠC̄	GC	ḠC̄	GC	ḠC̄	ḠC̄	ḠC̄	ḠC̄	GC

2a) Control transcripcional.

Se puede pensar que el primer sitio para la regulación de la transcripción es la activación de la cromatina. Se sabe que en la conformación de la cromatina participan el DNA, el RNA y las proteínas histonas y no histonas. Estas proteínas, lo mismo que el DNA pueden sufrir modificaciones lo cuál ocasionará cambios en la estructura de la cromatina (Weisbrod, 1982).

Los componentes de la cromatina se disponen conformando una fibra que tiene una serie de engrosamientos a todo su largo, denominados nucleosomas. Cuando se compara esta

fibra en segmentos activos e inactivos se nota que en los últimos los engrosamientos son más frecuentes (Weisbrod, 1982).

Otro factor que puede estar relacionado con el inicio de la transcripción es el cambio en la estructura del DNA, con la formación del DNA-Z que se enrolla de manera inversa al DNA-B (la estructura descubierta por Watson y Crick). En soluciones salinas fisiológicas el DNA-Z no es estable y se convierte rápidamente a la forma B. Este tipo de DNA se ha encontrado en las interbandas de los cromosomas politénicos de *Drosophila*, en las cuales se propone que una desmetilación selectiva del DNA-Z puede desestabilizarlo y convertirlo a su forma B (Nordheim, 1981).

Otro hecho que tiene importancia en la iniciación de la transcripción es que muchos de los genes eucarióticos hasta ahora estudiados, transcritos por la RNA polimerasa II, tienen en este sitio una secuencia nucleotídica similar, que en todos los casos es rica en Adenina y Timina.

A esta región se le conoce como la "caja de Goldberg-Hogness" y es esencial para que comience la transcripción (Minty y Newmark, 1980).

2b) Control postranscripcional.

Para comprender los "puntos de control" postranscripcionales hay que considerar primero el procesamiento del RNAm. Estos eventos comienzan poco después de iniciada la elongación de la cadena ribonucleotídica a la cuál se le adiciona en el extremo 5' de la creciente cadena un residuo de m⁷GPPP o complejo enzimático, denominado gorra o "cap." Posteriormente, cuando se ha completado la síntesis del RNA heterogéneo o transcrito primario, se adiciona en su extremo 3' una secuencia de adeninas llamada poli (A) (Crick, 1979). Finalmente, de este RNA son extraídos unos segmentos denominados intrones, para así formarse un RNA mensajero maduro. El mecanismo implicado en este proceso se denomina "splicing". Lo más notable de este procesamiento postranscripcional es que se produce de una manera diferencial, es decir, que mientras unos genes no sufren "splicing" ni adicionan poli (A) como los que codifican las histonas, otros tienen solo poli (A), como los genes para el alfa interferón, y otros padecen tanto lo uno como lo otro, como los genes para las alfa y beta globinas (Nishioka, 1979).

2c) Control génico en el citoplasma.

De qué le pasa al RNA mensajero luego de ser completada su maduración, poco se sabe, pero cuando llega al citoplasma puede seguir varias rutas dependiendo de su vida media. En una misma célula se producen diferentes moléculas de RNA mensajeros con distinta vida media y aún más, en una misma célula un RNA mensajero determinado puede tener diferente vida media dependiendo de circunstancias celulares especiales (Akusjarvi y Persson, 1981). Tal

es el caso que se encuentra en cultivos de tejidos de glándulas mamarias.

Cuando en las células de este tejido se aumenta hasta tres veces la producción de RNA mensajero para la caseína, la

vida media de estos mismos RNA mensajeros aumenta hasta 20 veces (Darnell, 1982). Situación similar se observa en los RNA mensajeros que producen la globina en los mamíferos (Darnell, 1982) y en vitelogenina (Wiskocil y col, 1980).

BIBLIOGRAFIA

- Akusjarvi, G y H. Persson. 1981. Controls of RNA Splicing and Termination in the Major Late Adenovirus Transcription Unit. *Nature* vol 285. pp. 420-426.
- Bird, A y E. M. Southern. 1975. *Chromosoma*, Vol. 50. p. 175.
- Brown, D. Donald. 1981. Gene Expression in Eukaryotes. *Science* vol. 211 pp. 667-674.
- Crick, Francis. 1979. Split genes and RNA Splicing. *Science*. vol. 204 pp. 264-271.
- Darnell, J. 1982. Variety in the level of gene control in eukaryotic cells. *Nature* vol 297. 3 June.
- Endow, S y J. G. Gall. 1975. *J. Mol. Biol.* Vol. 118. p. 27-47.
- Gilmore, R. J. Stewart y F. Sherman. 1971. Amino acid replacements resulting from super-suppression of nonsense mutants of iso-1 cytochrome c from yeast. *J. Mol. Biol.* vol 61 No. 1 pp. 157-173.
- Herrick, G. y R. D. Wesley. 1978. Isolation and Characterization of a Highly repetitive inverted terminal repeat sequences from *Oxytrichia* macronuclear DNA. *Proc. Nat. Acad. Sci.* vol 75 No. 6 pp. 2626-2630.
- McClintock, B. 1968. The role of the nucleus: Genetics systems regulating gene expression during development. *Dev. Biol.* Supl. No. 1 pp. 84-112.
- Miller, J. H y W. S. Resnikoff Eds. 1978. *The Operon*. Cold Spring Harbor, N. Y.
- Minty A., P. Newmark. 1980. Gene regulation: new, old and remote controls. *Nature* vol 288 pp. 210-211.
- Nishioka, Y and P. Leder. 1980. Organization and complete sequences of identical embryonic and plasmacytoma k-chin variable region genes. *J. Biol. Chem* vol 255 No. 8 pp. 3691-3694.
- Nordeim, A. 1981. *Nature* vol 244 pp. 417-422.
- Razin, A, y A. D. Riggs. 1980. DNA methylation and gene function. *Science* vol. 210 pp. 604-610.
- Shimotohno, K y H. Temin. 1980. *Nature* vol 285 pp. 550. Sequence of retrovirus provirus resembles that of bacterial transposable elements.
- Sprodling, A. C. y A. P. Mahowald. 1980. Amplification of genes for Chorion proteins during oogenesis in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Nat. Acad. Sci.* vol 77 No. 2 pp. 1096-1100.
- Weisbrod, S. 1982. Active Chromatin. *Nature* vol 297 pp. 289-295.
- Williams, R.O, J.R. Young y P. Mojiwa. 1979. *Nature* vol 292 pp. 847.
- Wiskocil, P. et. al. 1980. Coordinate regulation of 2 estrogen-dependent genes in avian liver. *Proc. Nat. Acad. Sci.* vol 77 No. 8 pp. 4474-4478.