

## Controle da Expressão Gênica:

*Fernando Borges*

O fluxo da informação genética é quase exclusivamente em um sentido: DNA → RNA → Proteína, ou seja, o DNA especifica a síntese de RNA, que por sua vez especifica a síntese de polipeptídeos, os quais formam proteínas. Esse seria o dogma central da biologia molecular. O primeiro passo acontece dentro do núcleo celular, onde há a síntese do RNA, e é conhecido como **transcrição**. O segundo passo, a síntese protéica, é conhecido como **tradução** e ocorre nos ribossomos encontrados no citoplasma, fora do núcleo celular. As moléculas de RNA responsáveis especificamente pela formação dos polipeptídeos são denominadas mRNA (RNA mensageiro). A expressão da informação genética segue um princípio: a seqüência linear de nucleotídeos no DNA é decodificada para dar uma seqüência linear de nucleotídeos no RNA que, por sua vez, pode ser decodificada em grupos de três nucleotídeos (*códons*) para dar uma seqüência linear de aminoácidos (3 bases = 1 códon = 1 aminoácido) no produto polipeptídico. Alguns conceitos devem ser enfatizados, como os códons de terminação e de iniciação.

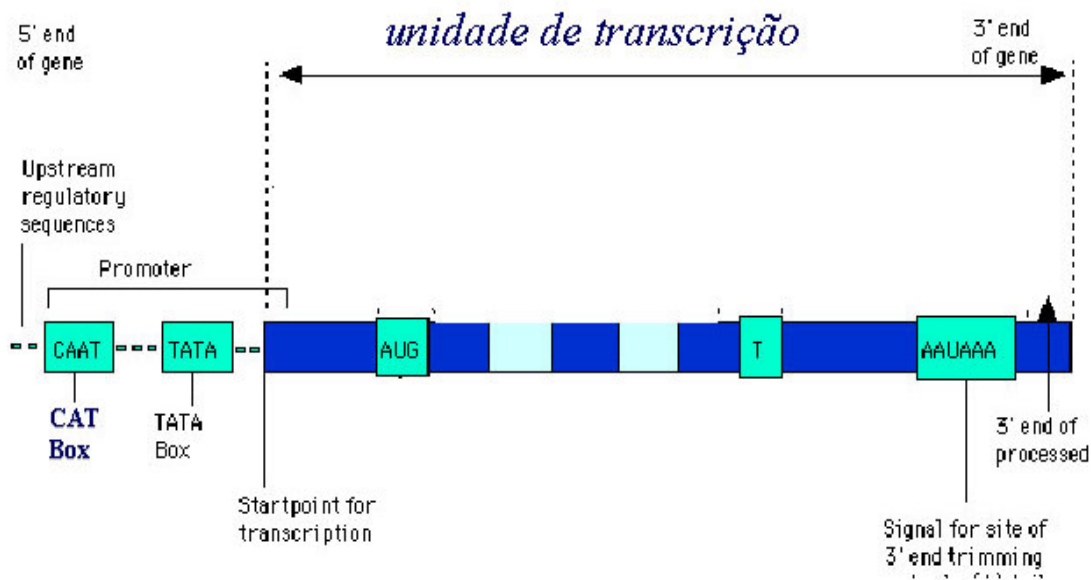
	U	C	A	G	
U	UUU <b>Phenylalanine</b> (Phe)	UCU <b>Serine</b> (Ser)	UAU <b>Tyrosine</b> (Tyr)	UGU <b>Cysteine</b> (Cys)	U
	UUC Phe	UCC Ser	UAC Tyr	UGC Cys	C
	UUA <b>Leucine</b> (Leu)	UCA Ser	UAA <b>STOP</b>	UGA <b>STOP</b>	A
	UUG Leu	UCG Ser	UAG <b>STOP</b>	UGG <b>Tryptophan</b> (Trp)	G
C	CUU <b>Leucine</b> (Leu)	CCU <b>Proline</b> (Pro)	CAU <b>Histidine</b> (His)	CGU <b>Arginine</b> (Arg)	U
	CUC Leu	CCC Pro	CAC His	CGC Arg	C
	CUA Leu	CCA Pro	CAA <b>Glutamine</b> (Gln)	CGA Arg	A
	CUG Leu	CCG Pro	CAG Gln	CGG Arg	G
A	AUU <b>Isoleucine</b> (Ile)	ACU <b>Threonine</b> (Thr)	AAU <b>Asparagine</b> (Asn)	AGU <b>Serine</b> (Ser)	U
	AUC Ile	ACC Thr	AAC Asn	AGC Ser	C
	AUA Ile	ACA Thr	AAA <b>Lysine</b> (Lys)	AGA <b>Arginine</b> (Arg)	A
	AUG <b>Methionine</b> (Met) or <b>START</b>	ACG Thr	AAG Lys	AGG Arg	G
G	GUU <b>Valine</b> Val	GCU <b>Alanine</b> (Ala)	GAU <b>Aspartic acid</b> (Asp)	GGU <b>Glycine</b> (Gly)	U
	GUC (Val)	GCC Ala	GAC Asp	GGC Gly	C
	GUA Val	GCA Ala	GAA <b>Glutamic acid</b> (Glu)	GGA Gly	A
	GUG Val	GCG Ala	GAG Glu	GGG Gly	G

Os códons de terminação (UAA,UAG,UGA) são responsáveis pelo fim, ou “stop” (no quadro acima) da transcrição. Já o início da transcrição é dado pelo códon AUG.

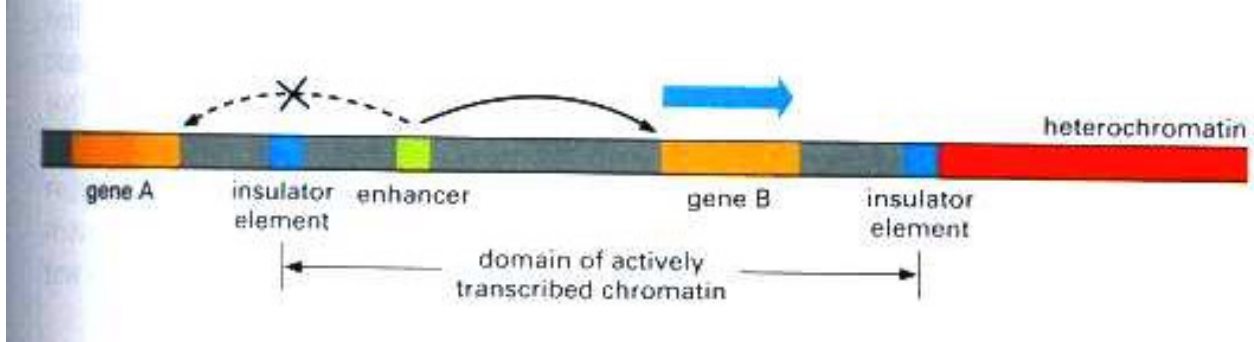
A transcrição é o processo mediante o qual a informação genética de certos segmentos de DNA (genes) especifica a síntese de RNA e esse processo é executado com o auxílio de uma enzima RNA-polimerase DNA-dependente, tendo como molde apenas uma das duas fitas de DNA. O RNA é sintetizado como fita única, e a direção da transcrição é 5'→ 3'. A fita de DNA que serve de molde para a síntese de RNA forma um híbrido bifilamentar transitório de RNA-DNA. Por ser complementar a **fita molde**, o RNA transcrito tem a mesma direção (5'→ 3') e a mesma seqüência de bases (com exceção da U pela em vez da T) que a fita oposta da hélice dupla, ou seja, a que não é molde. Por essa razão a fita **não-molde** frequentemente é chamada de **fita senso**, e a fita molde de **fita anti-senso**.

As RNA-polimerases dos eucariotos não tem autonomia para iniciar a transcrição. É preciso que combinações de elementos com seqüências curtas, adjacentes ao gene, atuem como sinais de reconhecimento para que os fatores de transcrição possam ligar-se ao DNA para guiar e ativar a polimerase. Freqüentemente um conjunto desses elementos fica agrupado a montante da seqüência codificadora de um gene, constituindo, coletivamente, o **promotor**. Depois que vários fatores comuns de transcrição se ligam à região do promotor, uma RNA-polimerase liga-se a esse complexo de iniciação e é ativada para iniciar a síntese de RNA a partir de um único ponto.

Os elementos promotores sempre incluem um TATA box, freqüentemente a TATAAA ou uma variante dele, situada a aproximadamente -25pb do sítio da transcrição. Uma mutação no elemento TATA não impede o início da transcrição, mas desloca seu ponto de início de sua posição normal. Outro elemento promotor freqüente é o CAAT box que usualmente é o maior determinante da eficiência do promotor.



Existem ainda um grupo de elementos, de seqüências curtas, que intensificam a atividade de transcrição de genes específicos dos eucariotos e são conhecidos como **reforçadores** ou **enhancers**. Eles, ao contrário dos elementos promotores, localizam-se a distâncias variáveis, e freqüentemente grandes, do sítio de início da transcrição, e sua função depende de sua orientação. Eles são um sítio de ligação para proteínas de regulação do gene. Na sua ausência a transcrição ocorre em níveis muito mais baixos. Os **silenciadores** são elementos reguladores equivalentes, que podem inibir a atividade de transcrição de genes específicos. Existem também os **insuladores**, que se localizam mais distantes que o enhancer. A função dos insuladores é a de bloquear a ação do enhancer para que não chegue o estímulo ao gene vizinho. É um bloqueio físico.



Resumo da aula - 6 níveis de controle:

1. Controle em nível de transcrição:
  - Sequências regulatórias: promotores, enhancers, insuladores, silenciadores;
  - Fatores de transcrição: gerais, upstream, induzíveis (maximizam transcrição);
  - Co-fatores de transcrição: ativadores, adaptadores, repressores;
2. Controle em nível de processamento (genes da classe II):
  - splicing ou encadeamento, editoramento (a partir de um mesmo RNA precursor pode ocorrer modificações, como modificação das bases após o mRNA estar pronto, resultando assim em produtos diferentes);
3. Controle em nível de transporte do mRNA:
  - enzimas identificam RNAs maduros;
  - enzimas bloqueiam passagem de RNAs imaturos;
4. Controle em nível de estabilidade do mRNA:
  - dependente da deadenilação;
  - independente da deadenilação;
5. Controle em nível de tradução:
6. Controle em nível de pós-tradução:
  - transporte
  - processamento
  - degradação