

# REGULACIÓN DE EXPRESIÓN GÉNICA Y ADIPOGÉNESIS POR PPAR- $\gamma$

## ACTIVIDAD PARA ESTUDIANTES

Lea cuidadosamente la siguiente información y siga las **ACCIONES** en los recuadros a continuación

**INTRODUCCIÓN:** Todos nosotros, incluso los más delgados, tenemos algo de grasa corporal, que se le llama **tejido adiposo** o grasa blanca. Las células del tejido adiposo, o **adipocitos**, son importantes para absorber las moléculas de grasa que circulan por el torrente sanguíneo luego de ingerir comida y almacenar estas grasas en un orgánulo celular especial conocido como la **gota de grasa**.

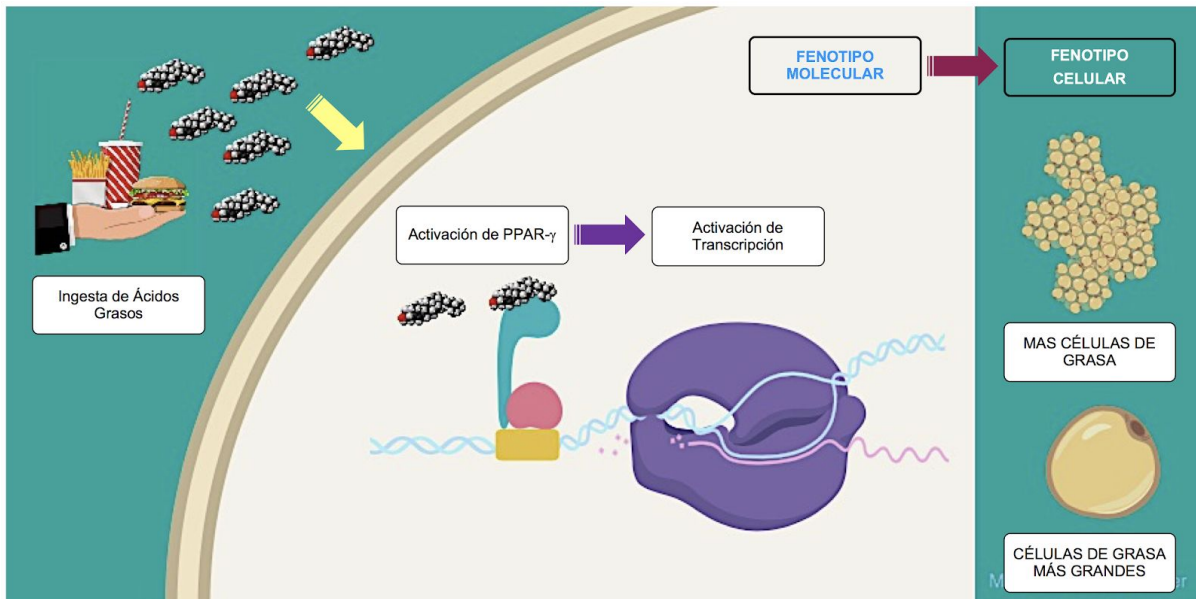


Cuando se está gastando energía, como por ejemplo, durante periodos extendidos de actividad aeróbica, parte de la grasa almacenada se libera nuevamente a la circulación para que las células musculares y otros tejidos puedan utilizarla como combustible para producir energía y mantener la actividad. A cambio, si su consumo de combustible (carbohidratos, grasas y proteínas) es mayor que la cantidad de energía que está usando, el exceso de combustible se convertirá en grasa y se almacenará en estas células de grasa. Para almacenar las grasas, las gotas de grasa en los adipocitos se hacen más grandes y toda la célula cambia de tamaño. Estas células de grasa "más gordas" crean problemas de salud porque alteran la secreción de señales químicas y pueden conducir a la resistencia a la insulina provocando diabetes mellitus tipo 2.

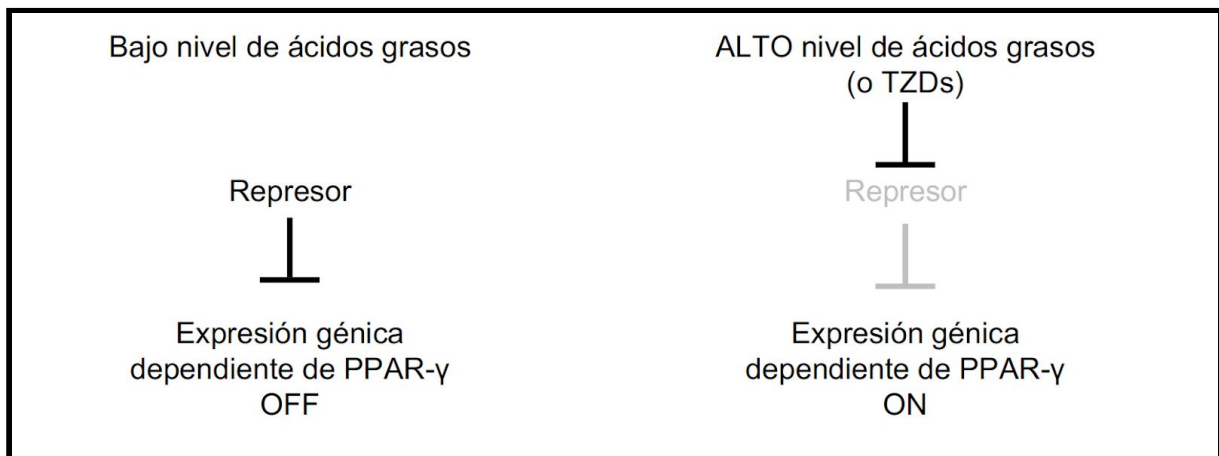
También, los adipocitos se dividen para dar paso a más células de grasa pequeñas a través de un proceso llamado **adipogénesis**. Estas nuevas células de grasa formadas por adipogénesis son más eficientes en absorber y almacenar grasas. A nivel molecular, este proceso de adipogénesis está regulada por un factor de transcripción llamado Receptor-Gamma Activado por el Proliferador del Peroxisoma (**PPAR- $\gamma$** ).

**DESCRIPCIÓN:** **PPAR- $\gamma$**  (**Receptor-Gamma Activado por el Peroxisoma**) es una proteína que actúa como sensor y receptor intracelular de lípidos dentro del núcleo. Cuando los ácidos grasos (AG) se encuentran en altos niveles en el torrente sanguíneo, como por ejemplo después de una comida, los AG alcanzan el núcleo de la célula y se enlazan a PPAR- $\gamma$ . Una vez los AG se enlazan a PPAR- $\gamma$ , este complejo se enlaza al ADN y regula la transcripción de múltiples genes implicados en la diferenciación de células precursoras en células grasas (adipogénesis) y la regulación del contenido de grasa dentro de los adipocitos. Este factor de transcripción, **PPAR- $\gamma$** , es activado en presencia de un ligando y

se encuentra en el núcleo de la mayoría de las células del cuerpo, pero se encuentra en mayor concentración en el tejido adiposo, macrófagos y células de colon.



**Figura 1. Activación de PPAR-γ luego de la ingesta de ácidos grasos y sus efectos a nivel molecular y celular.**

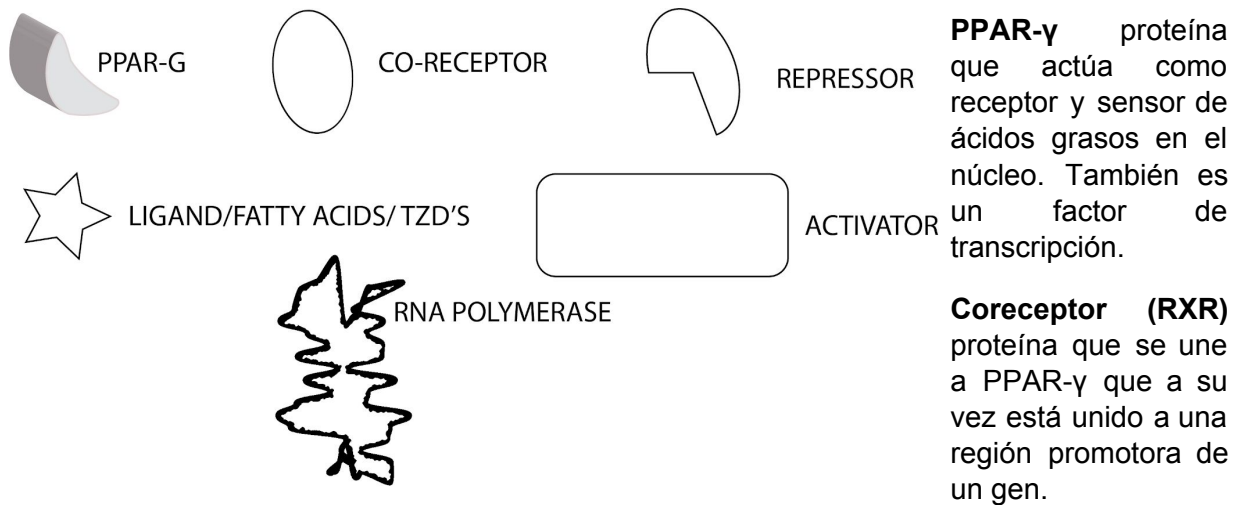


**Figura 2. Regulación de la expresión génica por PPAR-γ mediante *inhibición negativa*.** Nota: los símbolos biológicos estándar se emplean en las figuras. Las flechas apuntadas, →, indican efecto positivo o que algo se enciende. Las flechas despuntadas, ⊥, indican un efecto negativo o que algo se apaga. En este caso, apagar un represor tiene un efecto positivo en la actividad de PPAR-γ.

Para ver estas interacciones en acción, mire los siguientes dos videos. Los videos son cruciales para comprender la regulación de la expresión génica en este sistema y hacer bien la tarea.

**ACCIÓN:** Mire estos videos:  
<https://www.hhmi.org/biointeractive/dna-transcription-basic-detail>  
<https://www.hhmi.org/biointeractive/ppar-gamma-activation-fat-cell>

**ACCIÓN:** Establezca una leyenda con un código de colores para utilizar más adelante. Elija un color o patrón para las proteínas, y otro color o patrón para el ADN, y un tercer color o patrón para los ligandos (fármaco o PUFA).



**Represor:** proteína que impide que la ARN polimerasa transcriba el gen.

**Activador:** cuando el represor se libera del PPAR-γ, las proteínas activadoras se unen libremente. Su enlace al ADN recluta ARN polimerasa y comienza la transcripción del gen.

**ARN polimerasa:** enzima de gran tamaño que transcribe ADN a ARNm.

### LIGANDOS

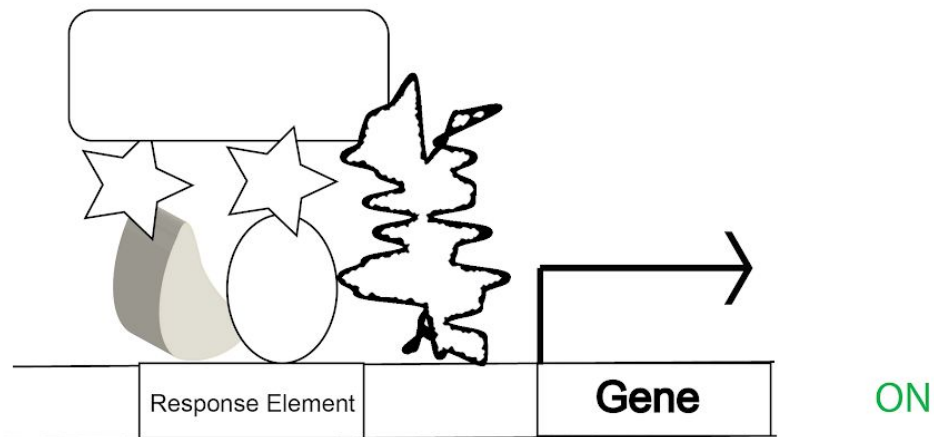
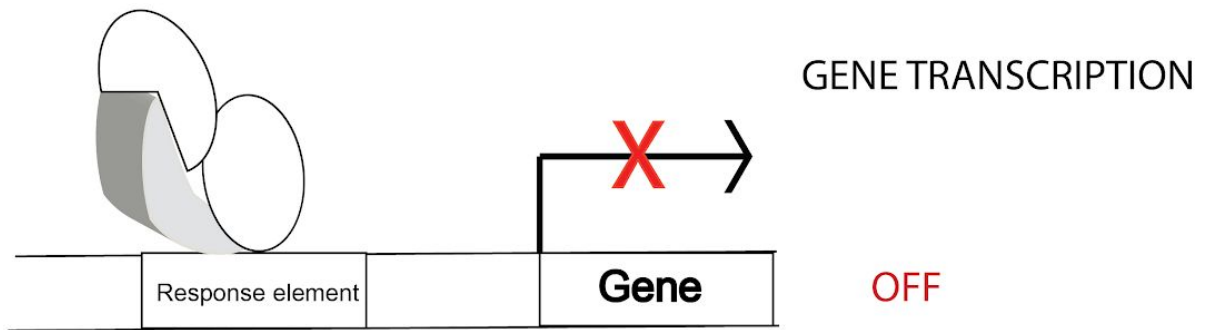
**Fármaco (TZD):** agonista sintético que causa cambio conformacional en PPAR-γ y por consecuencia su activación. Esto, a su vez, mejora la señalización de la insulina. Es utilizado como tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2.

**Ácidos grasos poliinsaturados (ligando):** ligando endógeno (natural) para la activación de PPAR-γ.

A continuación se muestra un modelo de la región del promotor de un gen al que PPAR-γ está enlazado.

- En condiciones de niveles bajos de ácidos grasos en el torrente sanguíneo, un represor se une a PPAR-γ, bloqueando la actividad de la ARN polimerasa y por lo tanto no hay transcripción de genes.
- Cuando aumentan los niveles de ácidos grasos, como ocurre después de una comida, los ácidos grasos se unen a PPAR-γ, lo que provoca la disociación del represor, permitiendo que la ARN polimerasa se una al ADN e inicie la transcripción.
- El **elemento de respuesta de PPAR-γ** se muestra a continuación. Este es el sitio específico en la región promotora de varios genes donde PPAR-γ se va a enlazar (La secuencia específica en el ADN es: AGGTCAxAGGTCA).

**ACCIÓN:** colorea el siguiente diagrama grande usando la leyenda de la **ACCIÓN** anterior.



**ACCIÓN:** Responda a las siguientes preguntas y rellene la tabla a continuación

**Un gen-**

- a. está compuesto de ARNm
- b. es sinónimo de un cromosoma.
- c. es un segmento específico de nucleótidos en el ADN.
- d. contiene solo los nucleótidos necesarios para sintetizar una proteína.

**¿Cuál de las siguientes es una molécula de una sola hebra que contiene la información para el ensamblaje de una proteína específica?**

- a. ARN de transferencia
- b. ARN mensajero
- c. ARN ribosomal

**Un factor de transcripción es**

- a. Un gen activado
- b. Un ARNm activado
- c. Una molécula de comunicación intercelular.
- d. Una proteína que se une al ADN y regula la síntesis de ARNm

**Las diferencias estructurales y funcionales generales entre una neurona y un adipocito dentro de un individuo son el resultado de diferencias entre:**

- a. el ADN en una célula (el genoma) es diferente entre los adipocitos y las células nerviosas.
- b. la cantidad de ciertos genes entre las células de grasa y nerviosas.
- c. la presencia de ciertas proteínas en los adipocitos y no en las neuronas.

**Si el ADN está en el núcleo y las proteínas son sintetizadas en el citoplasma, ¿cuál es el mecanismo CORRECTO que permite la transferencia de información en células eucariotas?**

- a. ARN mensajero es transcrito de un solo gen y transfiere la información del ADN en el núcleo al citoplasma donde ocurre la síntesis de proteínas.
- b. ARN de transferencia toma la información del ADN directamente a los ribosomas en el citoplasma, donde ocurre la síntesis de proteínas.
- c. El ADN de un solo gen es replicado en el núcleo y transferido al citoplasma donde sirve como guía para la síntesis de una proteína.

<b>ESCENARIO</b>	<b>EXPRESIÓN (ON/OFF)</b>	<b>FENOTIPO A NIVEL CELULAR</b>
REPRESOR PRESENTE EN EL NÚCLEO DE UN ADIPOCITO		
LIGANDO PRESENTE EN EL NÚCLEO DE UN ADIPOCITO		
LIGANDO PRESENTE EN EL NÚCLEO DE UNA CÉLULA MUSCULAR		
ELEMENTO DE RESPUESTA DE PPAR-γ MUTADO		

**Preguntas para discusión en grupo:**

¿Bajo qué condiciones se inactivan los genes sensibles a PPAR- $\gamma$ ?

¿Qué proteínas están unidas al elemento de respuesta?

¿Hay lípidos o TZD en el entorno de la célula?

¿En qué condiciones se activan los genes sensibles a PPAR- $\gamma$ ?

¿Qué proteínas están unidas al elemento de respuesta?

¿Hay lípidos o TZD en el entorno de la célula?

¿Qué tienen en común algunos lípidos y TZDs?