

REGULACIÓN DE EXPRESIÓN GÉNICA Y ADIPOGÉNESIS POR PPAR- γ

GUIA DEL INSTRUCTOR

RELEVANCIA Y OBJETIVOS DEL MÓDULO

Este módulo busca enseñar a los estudiantes de biología general sobre el mecanismo y los resultados del control de expresión de genes en células de grasa (adipocitos). La actividad encaja en el marco más amplio de biología de primer año para comprender el papel de las proteínas, el ADN y el ARN en funciones celulares especializadas y también en una conferencia sobre el dogma central de la biología o el control de expresión génica. Se espera que luego de completar esta actividad los estudiantes puedan:

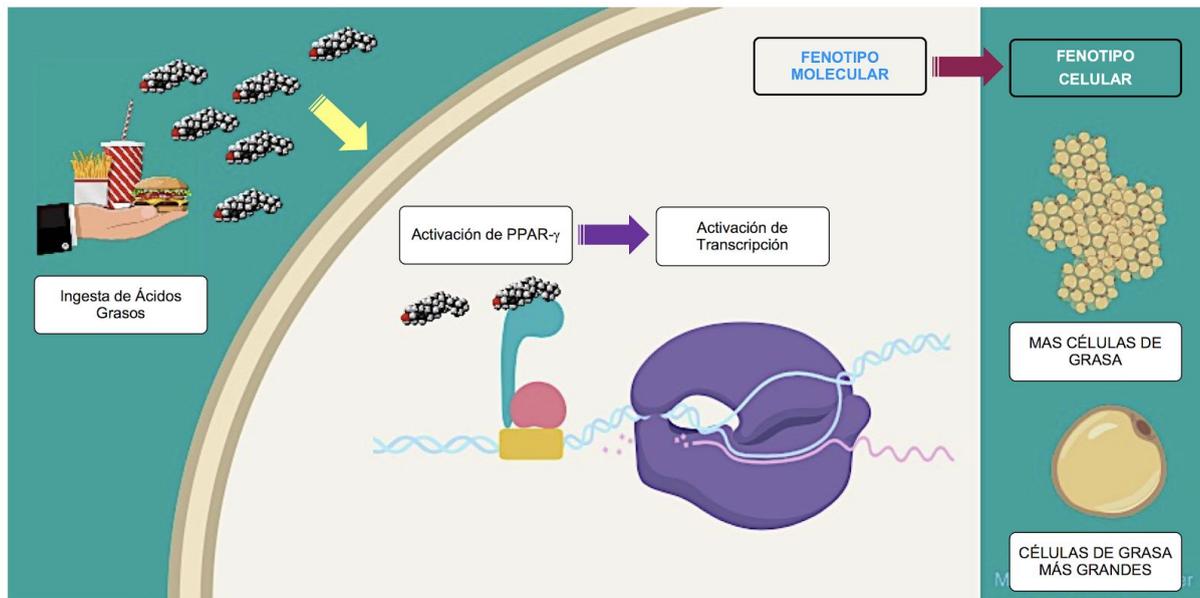
1. **Describir** ejemplos de regulación de expresión génica en eucariótica a nivel de ADN, ARN y proteína.
2. **Comparar y contrastar** los mecanismos de regulación de la activación y la represión de la expresión génica en procariotas y eucariotas.
3. **Dibujar los elementos de un gen**, incluida la secuencia de codificación y los elementos reguladores.
4. **Comprender** que los genes se **expresan diferencialmente** en los tejidos y bajo diferentes condiciones ambientales.
5. **Ejemplificar los resultados de los cambios de regulación** de la expresión génica.

INFORMACIÓN DE TRASFONDO

Metabolismo de grasas y grasas corporales: Todos, incluso los más delgados, tenemos grasa corporal, que se 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 el consumo de combustible (carbohidratos, grasas y proteínas) es mayor que la cantidad de energía que se 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. 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- γ**).

PPAR- γ (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- γ . Una vez los AG se enlazan a PPAR- γ , este complejo se enlaza al ADN para regular 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- γ** , 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.



Regulación de la expresión génica: Un gen es una unidad organizada de secuencia de ADN que, en presencia de las señales apropiadas, se transcribe a ARN y en ocasiones adecuadas da como resultado la formación de un producto de proteína funcional mediante el proceso de traducción. La regulación de la transcripción está mediada, en parte, por proteínas reguladoras, entre ellas los factores de transcripción, que se unen al ADN y activan la expresión de un gen al estimular la actividad de la ARN polimerasa (ARN *pol*). De igual manera, hay factores que inhiben la expresión del gen al impedir la actividad de la ARN *pol*.

Regulación de la expresión génica por PPAR- γ : En condiciones de bajos niveles de AG en el núcleo, un represor se une a PPAR- γ , bloqueando la actividad de ARN *pol* y así evitando la transcripción de genes envueltos en adipogénesis. Cuando los niveles de AG aumentan, estos se unen a PPAR- γ y provocan la disociación del represor, permitiendo que la ARN *pol* se una al ADN e inicie la transcripción de genes. Para que se produzca la expresión génica dependiente de PPAR, PPAR- γ también se debe unir obligatoriamente a otro receptor nuclear llamado RXR. Tras la unión del ligando, el heterodímero PPAR- γ /RXR reconoce y se une a secuencias de ADN específicas denominadas como "PPAR Response Elements". La secuencia específica del PPRE donde se enlaza PPAR- γ / RXR es 5' AGGTCAxAGGTCA 3'. Este modo de regulación de la expresión génica es un modo común de regulación en sistemas biológicos denominado como regulación negativa doble.

Regulación farmacológica de PPAR- γ : El principal efecto de la regulación de la expresión génica dependiente de PPAR- γ / RXR es un aumento en el almacenamiento de AG en adipocitos (más adipocitos, adipocitos más grandes), disminuyendo así la cantidad de AG presente en la circulación. Por esta razón, la regulación de la expresión génica por PPAR- γ ha sido bien estudiada, particularmente desde que se ha demostrado que los ligandos sintéticos de PPAR- γ son un tratamiento efectivo para la diabetes mellitus tipo 2, una condición que afecta a millones de pacientes en todo el mundo. Una de estas clases de

ligandos sintéticos de PPAR- γ es una clase de compuestos llamados tiazolidinedionas. Conocidos como **TZD**, estos agonistas sintéticos se unen a PPAR- γ y estimulan la expresión génica dependiente de PPAR- γ /RXR que conduce a un mayor almacenamiento de grasa. Como consecuencia, las células se vuelven más dependientes de la oxidación de glucosa para obtener la energía requerida para procesos celulares y así disminuyen la cantidad de glucosa en circulación.

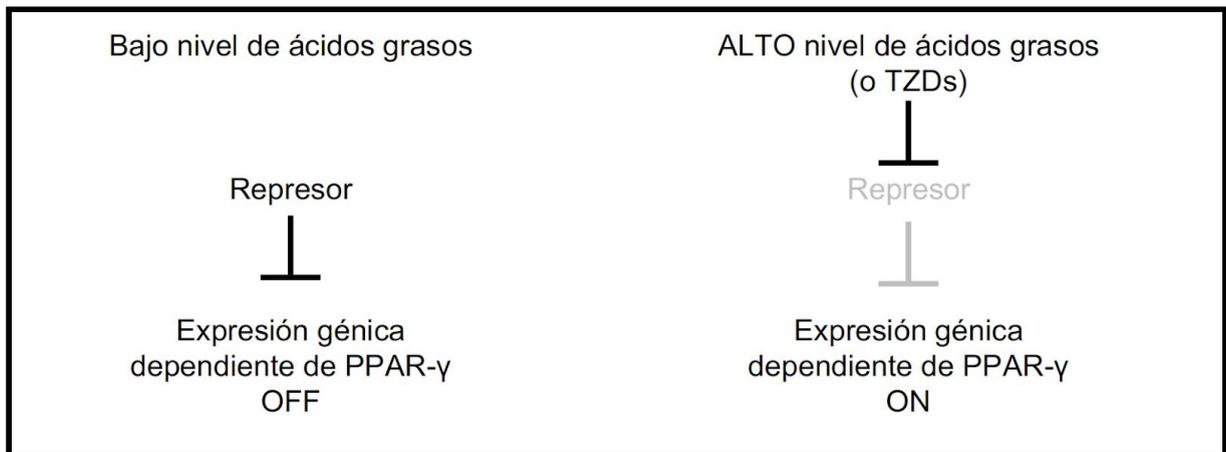


Figura 2. Regulación de la expresión génica por PPAR- γ mediante *inhibición negativa doble*. Nota: los símbolos biológicos estándar se emplean en las figuras. Las flechas apuntadas, \rightarrow , indican efecto positivo o que algo se enciende. Las flechas despuntadas, \dashv , indican un efecto negativo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

GUIA PARA LA ACTIVIDAD:

Requisito de conocimiento de contenido para los estudiantes:

Antes de llevar a cabo la actividad, los estudiantes deberán tener conocimiento básico de:

Mínimo

- Estructura y función de las cuatro macromoléculas que componen la célula
- Aspectos estructurales generales de la célula eucariota

Recomendado:

- Principios básicos de cómo la célula obtiene energía y las diferentes formas cómo lo puede hacer (oxidación de carbohidratos y grasas)
- Señalización celular, incluyendo los conceptos de ligando y receptor
- Que es un gen?
- La estructura y elementos funcionales de un gen

Colocación de la actividad dentro del curso de Biología General:

- En la unidad de macromoléculas para demostrar función de macromoléculas:
 - **proteínas** como receptores y factores de transcripción
 - **lípidos** como moléculas de señalización
 - **ADN** como unidad de almacenamiento de información
 - **ARN** como producto de expresión génica
- En la unidad de señalización celular, como ejemplo de receptores nucleares activados por ligandos que se difunden libremente a través de la membrana plasmática y la envoltura nuclear.
- En la unidad de transcripción para demostrar que la expresión génica difiere de una célula a otra y es afectada por condiciones ambientales.
- En la unidad de control de expresión génica para demostrar cómo moléculas de señalización, factores de transcripción e incluso drogas afectan la expresión de genes específicos para un fenotipo.

Instrucciones para implementación:

En su totalidad, la actividad está diseñada para que tome **20 minutos** del periodo de clase, mas 20 minutos adicionales que los estudiantes tendrán que hacer antes de llegar al salón de clase (leer documento + ver videos). Con modificaciones, la actividad puede durar hasta 50 minutos y distribuirse entre varias clases.

ANTES DE LA ACTIVIDAD:

1. Anunciar a los estudiantes que para la próxima clase, deberán traer lápices de color y/o marcadores de colores diferentes.

ALTERNATIVA 1: Si los lápices o marcadores de colores no son accesibles, pueden completar la actividad con un lápiz o bolígrafo en un solo color y establecer una leyenda con patrones para distinguir los componentes.

ALTERNATIVA 2: Proporcionar a los estudiantes lápices de colores o marcadores de diferentes colores.

ALTERNATIVA 3: Haga que los estudiantes impriman la hoja de trabajo y colorean la leyenda y el modelo de transcripción genética antes de la clase.

2. Asignarle a los estudiantes que vean estos videos para obtener información de trasfondo y contexto necesario para completar la actividad.

<https://www.hhmi.org/biinteractive/dna-transcription-basic-detail>

<https://www.hhmi.org/biinteractive/ppar-gamma-activation-fat-cell>

OPCIONAL:

<https://www.hhmi.org/biinteractive/obesity-related-health-problems>

<https://www.hhmi.org/biinteractive/signal-molecules-trigger-transcription-factors>

ALTERNATIVA: Enseñar los videos al inicio de la clase. Cada video dura entre 3–5 minutos por lo que esta alternativa añadirá a la duración de la actividad.

DIA DE ACTIVIDAD:

3. Administrar pre-prueba para evaluar conocimiento de los estudiantes antes de llevar a cabo la actividad.
4. Distribuir **Actividad Estudiantil** y permitir **10 minutos** para que los estudiantes completen la actividad.
5. **OPCIONAL:** Dar un periodo extendido para discusión entre pares
6. Evaluación formativa sobre los conceptos principales que se pretende informar por medio de esta actividad.

DESPUÉS DE LA ACTIVIDAD:

7. Evaluación sumativa por medio de una prueba corta o preguntas en examen.

EJEMPLOS DE PREGUNTAS:

PRE-PRUEBA:

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.

POST-PRUEBA:

El _____ tiene como función el almacenar, conservar y transmitir la información genética de células madres a hijas. El _____ tiene como función básica intervenir en los procesos de expresión de la información del gen a la síntesis de proteínas.

- a. ARN, ADN
- b. ADN, ARN
- c. carbohidrato, lípido
- d. lípido, carbohidrato

El estrógeno es una hormona soluble en lípidos que puede atravesar fácilmente las membranas. Sabiendo esto, ¿qué se puede concluir sobre los receptores de estrógeno?

- a. Los receptores se encontrarán dentro de la célula.
- b. Los receptores estarían en la membrana plasmática.
- c. Los receptores estarían acoplados a una proteína G.
- d. Los receptores también serían solubles en lípidos y capaces de atravesar membranas.

¿Qué regiones de un gen NO se encuentra(n) dentro del transcripto de ARNm?

- a. promotor y región de terminación
- b. región promotora y codón de inicio
- c. codón de inicio y región de terminación
- d. promotor y codón de parada (stop codon)

El receptor PPAR- γ , como factor de transcripción, tiene todas estas características EXCEPTO:

- a. puede unirse a una secuencia de ADN específica en algunos genes
- b. puede estar inactivo debido a la unión de una molécula represora
- c. **funciona como una ARN polimerasa para agregar ácidos nucleicos a una molécula de ARNm en crecimiento**
- d. comienza a llevar a cabo su función cuando se enlaza a moléculas del activador

La proteína represora lac inhibe la transcripción de los 3 genes del operón Lac. Cuando hay lactosa presente, la alolactosa (un isómero de lactosa) se une al represor y se inicia la transcripción de los genes del operón Lac. En este caso, las moléculas de alolactosa tienen la misma función que cual de las moléculas en el proceso de regulación de expresión génica por PPAR- γ

- a. **Ácidos grasos (AG)**
- b. RXR
- c. Represor

¿Cuál sería la acción de un factor de transcripción activador?

- a. Inhibición de la transcripción de genes
- b. **Incremento en el número de ARNm transcritos.**
- c. Iniciación de la actividad ribosomal.
- d. Activación de las nucleasas.
- e. Promoción de la síntesis de nucleótidos.

Si una mutación dañara el elemento regulador en un promotor de un gen, ¿cómo afectaría esto a la transcripción del gen?

- a. La vista de inicio transcripcional se desplazaría
- b. **La tasa de transcripción sería muy baja.**
- c. El promotor señalaría la terminación anticipada.
- d. La transcripción sería inexacta

Cuando una molécula efectora se une a una proteína represora de la transcripción, la proteína represora cambia de forma y ya no puede unirse al ADN. ¿Qué pasaría con la tasa de transcripción si se redujera la concentración de las moléculas efectoras?

- a. **Aumentaría**
- b. Disminuiría
- c. Permanece igual