

EL MATERIAL GENÈTIC

ANTONI PREVOSTI

Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona

EL GENOMA

El genoma —la dotació genètica bàsica d'un organisme o d'una espècie— és el component més fonamental dels éssers vius, del qual depenen les propietats que els diferencien dels inorgànics. És un sistema de signes que té la propietat de portar, transmetre i acumular informació codificada. Només a la cultura humana trobem components anàlegs, el llenguatge natural i altres sistemes de símbols que utilitza l'home per transmetre i acumular informació codificada.

Gràcies a la informació codificada al genoma, l'estructura i el dinamisme dels sistemes vivents són funcionals. Aquesta informació fa possible que es reproduïxin i puguin establir relacions eficaces per sobreviure a l'ambient on porten a terme les seves activitats. Les característiques funcionals d'aquestes propietats s'expliquen pel seu origen. Han estat adquirides per un mecanisme —selecció natural de mutacions aleatòries— que té les característiques dels processos d'aprenentatge en què s'adquireix coneixement per tempteig. Així els organismes acumulen informació codificada que s'ha mostrat útil, i que es podrà transmetre i fer servir en el futur.

En destacar el significat bàsic del genoma s'ha d'assenyalar que no es vol dir que sigui el component més important dels éssers vius. Només es tracta de remarcar l'especial significat que té per a la vida, fent-la possible. Importants per entendre la vida, en són igualment les propietats estructurals i fisiològiques, com també les lleis físico-químiques en què es basen aquestes propietats.

Components del genoma

El genoma està constituït, (i) pels gens, que normalment hi tenen una posició fixa i determinada, (ii) per seqüències de DNA, molt abundants en algunes espècies, de les quals no se'ls coneix una funció concreta, (iii) per elements mòbils, que poden canviar de posició i variar en nombre. En aquest article ens centrarem en l'estudi dels gens i el seu funcionament.

Els gens

Actualment és difícil definir amb precisió què és un gen, però l'ús continu que es fa del terme exigeix donar-ne, si més no, una descripció. Els gens són unitats del genoma, formades per una seqüència de nucleòtids —regió codificadora— que porta informació codificada per a la síntesi d'una cadena polipeptídica específica o d'una seqüència de ribonucleòtids que té la funció de RNA de transferència o ribosòmic. Als dos costats de la regió codificadora hi ha regions que funcionen en l'expressió i la regulació de l'expressió de la informació que porten codificada. La regió codificadora pot no ser contínua, i estar formada per segments no codificadors —introns—, intercalats entre els segments codificadors o exons.

El codi genètic

Mentre que els gens porten informació codificada que fa possibles les propietats funcionals dels organismes i la seva complexitat, les proteïnes són els elements essencials de la maquinària operativa que realitza aquestes funcions. Tenen propietats al·lostèriques per les quals poden canviar de forma i d'estructura quan interactuen entre sí o amb altres classes de molècules, com també quan varien les propietats fisicoquímiques —temperatura, pH, etc.— del medi on es troben. Aquests canvis estan acoblats amb els mecanismes de transferència d'energia característics dels processos biològics, regits per les lleis de la termodinàmica. Les proteïnes formen així estructures dinàmiques complexes, veritables màquines moleculars de gran precisió i eficàcia, que regulen el funcionament de l'organisme i les relacions que aquest estableix amb l'ambient extern. Actuen com enzims, com a transmissors de senyals, i són elements essencials de l'estructura dinàmica de les cèl·lules, constituïda per orgànuls, filaments, membranes, etc.

Gens i proteïnes estan estretament relacionats, ja que la informació codificada en els gens és per a la síntesi de les proteïnes presents a cada individu vivent. Per tant, seqüències específiques de nucleòtids del DNA es corresponen a seqüències específiques d'aminoàcids a les proteïnes.

Tant els àcids nucleics com les proteïnes són macromolècules que mostren un nivell de complexitat superior al de les altres molècules naturals. Estan formades per seqüències lineals de molècules més petites, l'ordenació de les quals no està determinada per les propietats físico-químiques d'aquests components. La permissivitat d'ordenació dels nucleòtids i dels aminoàcids és essencial per la vida. Fa dels àcids nucleics i les proteïnes molècules informacionals, és a dir, portadores d'informació, que pot canviar, augmentar o disminuir al llarg del temps. Gràcies a les molècules informacionals, els éssers vius tenen propietats hereditàries, però al mateix temps tenen la facultat d'evolucionar, fent-ho pel mecanisme de mutació a l'atzar i selecció natural esmentat abans. Així poden adaptar-se a noves condicions, augmentar de complexitat, adquirir noves propietats funcionals, i també perdre-les quan

deixen de ser-los útils, com succeeix en els paràsits o en els organismes que viuen en ambients molt especialitzats.

La informació codificada als gens passa d'una molècula informacional codificadora, el DNA, a una altra on s'actualitza la informació codificada, la proteïna. Considerar això, ens porta a la qüestió del codi genètic, o sia, de quines són les equivalències entre les seqüències de nucleòtids dels gens i les d'aminoàcids de les proteïnes.

Des dels anys 60 (1, 3) sabem que la unitat de codificació del DNA —el codó— està formada per tres nucleòtids consecutius, que especifiquen un aminoàcid de les proteïnes. Les característiques generals del codi de triplets que especifiquen els 20 aminoàcids, utilitzats en la síntesi de les proteïnes, són prou conegudes (Fig. 1). Recordarem només que, dels 64 triplets possibles, n'hi ha tres que no codifiquen aminoàcids, i senyalen el punt d'acabament de la síntesi dels polipèptids. Són els triplets d'atur.

Indicarem també que el codi genètic no és, com es va creure en un principi, totalment universal. Hi ha excepcions fins i tot a l'home. Al genoma dels mitocondris humans un codó que és d'atur en el codi general codifica triptòfan, un d'isoleucina es tradueix per metionina i dos d'arginina han passat a ser d'atur.

	U	C	A	G	
U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA } Term UUG }	UGU } Cys UGC } UGA } Term UGG } Trp	U C A G
C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G
A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG } Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G
G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G

FIG. 1. El codi genètic.

Que el codi no sigui totalment universal és una de les observacions en què es fonamenta la idea que la relació entre els aminoàcids i els codons és arbitrària i, per tant, el genoma un sistema de signes. Les característiques del mecanisme de la traducció són, però, el principal fonament en què descansa aquesta idea.

L'autoorganització i la informació genètica

A la part central inferior de la Fig. 2 es representa una molècula d'hemoglobina. La conformació de les 4 cadenes de globines —2 α i 2 β —, com també la general de l'hemoglobina que resulta de l'acoblament de les 4 globines entre si i amb les 4 molècules d'hem —el pigment respiratori que dóna el color vermell a l'hemoglobina— s'originen per autoorganització. Aquest és un mecanisme general als éssers vius, des del nivell de les molècules, passant pels complexos moleculars, els orgànuls, les cèl·lules, els teixits i els organismes.

La forma que adquireixen les molècules proteiques, i les interaccions que poden efectuar amb altres molècules depenen de la distribució de càrregues elèctriques, de les possibilitats de formar diferents classes d'enllaços entre els seus components, de l'acció de les forces de van der Waals, de les interaccions amb el medi cel·lular en què estan insertes, etc. I totes aquestes característiques estan determinades per quins són els aminoàcids que les formen i com aquests estan ordenats.

Perquè l'autoorganització doni origen a estructures funcionals, les proteïnes estan sotmeses a uns requeriments molt precisos. Per exemple, la substitució per valina del sisè aminoàcid de les globines β de l'hemoglobina, que és àcid glutàmic, té per resultat l'anèmia falciforme, una malaltia molt greu. En els individus homozigots per la mutació del gen de la globina β causant d'aquesta substitució, l'efecte és gairebé letal en els primers anys de la vida. El canvi genètic és quantitativament molt petit, perquè ha variat un sol nucleòtid dels 441 que codifiquen els 147 aminoàcids d'aquesta cadena polipeptídica. En canvi, qualitativament és molt important. El resultat és comparable al que es pot produir en una frase on la s de la paraula gos es canviï per una t. Got, la paraula resultant, pot alterar totalment el sentit de la frase o deixar-la completament sense sentit. Es coneixen moltes altres substitucions d'aminoàcids de la globina β , produïdes per mutacions. Algunes també corresponen a canvis crítics per a la funció de la molècula i són més o menys deletèries. A d'altres, no se'ls ha detectat efectes funcionals.

L'EXPRESSIÓ DELS GENS

Esquema del procés de l'expressió dels gens

El gen de la globina β —un dels components de l'hemoglobina— és un gen típic d'organisme eucariont. En l'espècie humana (Fig. 2) és un segment de

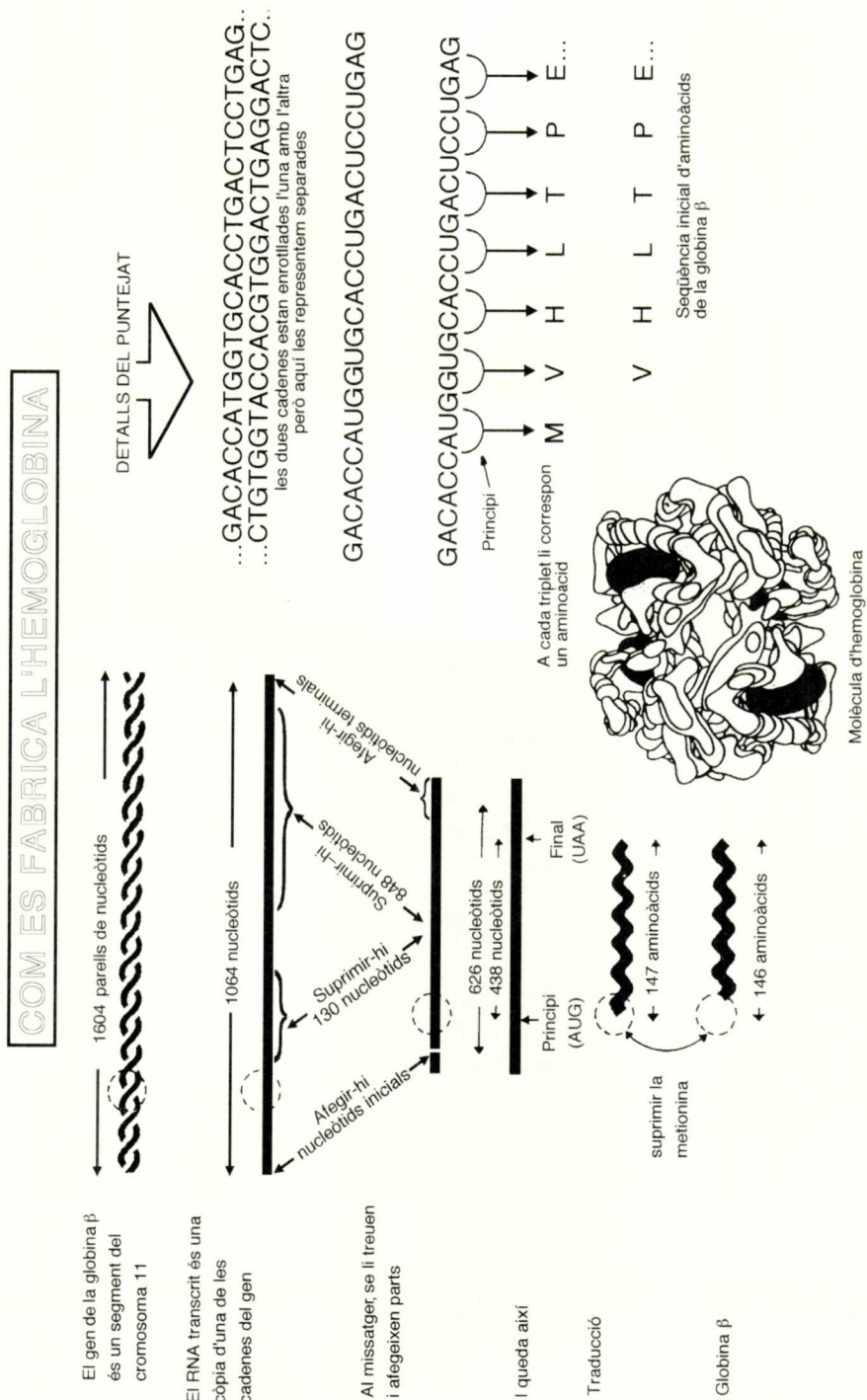


FIG. 2. Esquema general de l'expressió gènica (adaptat d'E. Cerdà, «Nuestros genes»).

DNA del cromosoma 11. L'expressió d'aquest gen, com la de tots els que porten informació per a la síntesi de proteïnes i tenen introns, es fa en tres fases. A la primera —la transcripció—, es copia una cadena del gen en una molècula de RNA, el RNA nuclear heterogeni.

A la segona —la maduració—, els segments d'aquest RNA que són còpia dels introns són tallats i eliminats, soldant-se entre sí els corresponents als exons, i formant un filament continu, que és el RNA missatger. Als extrems d'aquest s'afegeixen alguns nucleòtids. A la tercera fase —la traducció—, els RNAs missatgers s'acoblen als ribosomes, i allí serveixen de pauta per a la síntesi de la proteïna codificada al gen. A la part esquerra de la Fig. 2 es representen esquematitzades les tres fases. A la dreta es detalla el començament de la traducció. S'hi indiquen els primers triplets traduïts i els aminoàcids corresponents, que formen el començament de la seqüència d'aminoàcids de la globina β .

El començament de les regions codificadores ve especificat per un triplet iniciador, que sovint és AUG, i per tant es tradueix en metionina. Aquest aminoàcid es conserva a moltes cadenes polipeptídiques, però és eliminat a d'altres després d'acabar la traducció. Començada aquesta pel triplet iniciador, queda determinada la pauta de lectura per a la continuació del procés. Els triplets que segueixen queden determinats, al llegir-se successivament, sense necessitat de puntuació ni espais que els delimitin. Un canvi a la pauta de lectura així establerta, tindria per resultat una alteració total de la cadena polipeptídica sintetitzada, que estaria formada per una seqüència d'aminoàcids completament diferent.

El final de la traducció i, en conseqüència, de la síntesi de les cadenes polipeptídiques, ve determinat per un o més triplets d'atur consecutius, que en no traduir-se marquen el final del procés.

Esquema de la transcripció

La transcripció és un procés molt complex, en el qual intervenen moltes molècules. Esquematitzant la realitat es pot dir que la transcripció s'inicia amb la unió de la RNA polimerasa al DNA, que es situa adequadament per començar el procés. La interacció de la RNA polimerasa amb el DNA té per efecte l'obertura de la doble hèlix i l'entrada del primer fosfat ribonucleòtid, que correspon al primer nucleòtid del RNA transcrit. A la iniciació segueix l'allargament —elongació— de la cadena en formació, per addició de successius nucleòtids de RNA, a mesura que la RNA polimerasa va desplaçant-se al llarg de la cadena codificadora del DNA gènic. En l'elongació, la RNA polimerasa també té la funció de mantenir separada la cadena creixent del RNA transcrit de la complementària del DNA del gen, ja que els híbrids DNA-RNA són termodinàmicament més estables que la doble hèlix del DNA. Quan la RNA polimerasa arriba al senyal de terminació de la transcripció del gen, aquesta s'acaba i el RNA format es desprèn.

La regulació de l'expressió dels gens

Els gens no s'expressen sempre, ni tampoc amb igual intensitat. Per exemple, el gen de la globina β , malgrat estar present a totes les cèl·lules de l'organisme, només s'expressa a les cèl·lules hematopoètiques de què s'originen els glòbuls rojos, i en aquestes sols ho fa des de poc abans del naixement. L'hemoglobina de l'embrió jove porta globina ϵ en el lloc de la globina β , i al fetus la globina ϵ és substituïda per globina γ . A cada període s'expressa el gen que codifica la globina més eficaç per a la funció que té en l'hemoglobina.

L'expressió diferencial dels gens es produeix des de la formació de l'òvul, en què alguns gens materns elaboren RNAs i proteïnes que s'organitzen al citoplasma ovular, determinant la topografia del primer esboç de l'embrió. Diversos processos embrionaris —les primeres divisions nuclears, la definició de la polaritat dels eixos del cos, entre altres coses— estan determinats per la distribució d'aquestes molècules d'origen matern del citoplasma ovular. Després, en un procés ordenat van entrant en joc diversos equips de gens zigòtics, i a mesura que el desenvolupament avança molts gens només s'expressen en determinades parts del cos, causant la progressiva diferenciació d'aquestes parts. L'expressió gènica limitada a teixits i òrgans concrets continua durant la vida adulta, subvenint les necessitats específiques d'aquests, com succeeix en el cas de la globina β abans esmentat. De tot això se'n dedueix la gran importància que té la regulació de l'expressió dels gens, perquè operin on i quan sigui necessari. Fins i tot en els gens anomenats domèstics, perquè tenen funcions indispensables a tot l'organisme, i per això s'expressen a totes les cèl·lules, pot ser convenient que ho facin en taxa variable i, per tant, que sigui important la regulació.

La regulació de l'expressió dels gens es pot fer en diverses fases del procés de la síntesi de les proteïnes. Per tant, la maduració dels RNAs heterogenis en missatgers, l'estabilitat d'aquests, el seu transport des del nucli als ribosomes i la traducció poden presentar variacions implicades en la regulació. No obstant, gairebé sempre es fa a nivell de la transcripció i, per això, tractarem principalment d'aquest procés.

REGULACIÓ DE LA TRANSCRIPCIÓ

Les seqüències reguladores del DNA

Les seqüències reguladores són elements essencials i estables dels gens, que són reconegudes per les proteïnes que porten a terme la transcripció i regulen aquest procés. La principal d'aquestes seqüències és la regió promotora o promotor, que marca el lloc on ha de situar-se la RNA polimerasa per iniciar la transcripció. Aquest senyal està situat abans del punt d'iniciació de la transcripció.

Els promotors no són idèntics a tots els gens, i poden ser més o menys potents, determinant diferències al nivell de transcripció. No obstant, la

regulació de la taxa de transcripció generalment està en relació amb petites seqüències que els acompanyen. Algunes d'aquestes estan situades dins del promotor, però la majoria estan fora i més o menys distants. Són reconegudes per diverses proteïnes, que regulen l'expressió de gens específics.

Altres seqüències reguladores —els *enhancers* o potenciadors— estan situades lluny de la regió promotora, fins i tot a uns milers de nucleòtids de distància. Sovint intensifiquen la transcripció, però també n'hi ha que la frenen. S'han suggerit dues maneres d'explicar aquesta acció a distància. La primera es basa en el que succeeix en el promotor, en el qual, en unir-se la proteïna que el reconeix, poden produir-se canvis a l'estructura de la cromatina, determinant un desplaçament dels nucleosomes i facilitant la transcripció. En el cas dels intensificadors un canvi semblant podria propagar-se a llarga distància, als dos costats de la seqüència reguladora. Segons l'altra alternativa, podria produir-se una interacció de les proteïnes que reconeixen la seqüència intensificadora o frenadora amb la RNA polimerasa, gràcies a l'existència de curvatures al DNA, que apropiarien les corresponents seqüències reguladores, fent possible la interacció entre les molècules unides a elles.

Les RNA polimerases i els factors de transcripció

Les RNA polimerases, a més de tenir per funció la síntesi del RNA transcrit, catalitzant la formació dels enllaços fosfodièster entre els ribonucleòtids sobre la cadena del DNA que li serveix de motllo, també tenen acció reguladora de la transcripció. Els organismes eucarionts tenen tres RNA polimerases depenents de DNA diferents: la RNA polimerasa I, la II i la III. Tots els gens codificadors de proteïnes són transcrits per la RNA polimerasa II, com també alguns que codifiquen petits RNAs nuclears. La I transcriu els gens de tres RNAs ribosòmics, és a dir els 28S, 18S i 5'5S; la III, els RNAs de transferència i el RNA ribosòmic 5S.

Que als eucarionts hi hagi tres RNA polimerases diferents facilita la transcripció independent i, per tant, diferencial de les tres classes de gens on actuen. Per una altra part, la principal característica en què es basa la capacitat reguladora d'aquests enzims és la seva complexitat estructural. Les RNA polimerases són proteïnes complexes, formades per cadenes polipeptídiques diferents, codificades per gens distints. El nombre d'aquests polipèptids o subunitats varia segons la classe de polimerasa o segons quin sigui el seu origen. Generalment és de 10 o 12, però oscil·la entre 6 i 15. A continuació presentarem els modes generals més freqüents d'acció reguladora de les polimerases, centrant-nos en la RNA polimerasa II, perquè és la que actua en la major part de gens.

Les polimerases no actuen soles (Fig. 3), necessiten la cooperació d'altres proteïnes, auxiliars, que reben el nom de factors de transcripció, TFIIA, TFIIB, etc. (factor de transcripció A de la polimerasa II, etc.). Tant els factors de transcripció com les polimerases són complexos de proteïnes que poden

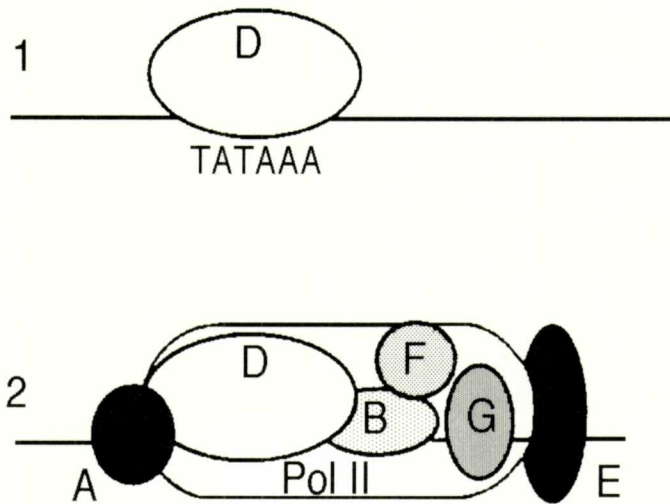


FIG. 3. (1) Els factor TFIID unit a la TATA box d'un promotor. Aquest factor està format per unes 10 subunitats, una de les quals —la TBP— és la que s'uneix directament amb el promotor. (2) Un complex d'iniciació de la transcripció (Pol II = RNA polimerasa II, A = TFIIA, B = TFIIB, D = TFIID, E = TFIIIE, F = TFIIF, G = TFIIG). La composició d'aquest complex és variable.

acoblar-se o desacoblar-se d'acord amb les seves activitats funcionals, entre les quals la regulació de la transcripció. De fet, en molts casos, decidir si una proteïna és una subunitat de la polimerasa o un factor de transcripció d'acció general és una qüestió de definició. Per exemple, per reconèixer la seqüència de la TATA box —un senyal molt comú de reconeixement de la regió promotora— la RNA polimerasa ha d'estar acoblada al factor TFIID, que té un component, la TBP (TATA *binding protein*) que s'uneix a la TATA box. Totes les altres proteïnes del complex TFIID i de la polimerasa estan unides amb la TBP i entre sí per interaccions proteïna-proteïna. A més, en l'estabilitat de la unió del TFIID amb la TATA box hi intervenen altres factors, com el TFIIA, que l'augmenta (Fig. 3).

La subunitat més gran de la RNA polimerasa II és l'activa en la transcripció, i pot experimentar variacions que tenen efecte en la regulació d'aquest procés. Les variacions poden tenir base genètica, afectant l'estructura primària de la proteïna, i produint, com a conseqüència, diferències en la conformació de la molècula, que determinen canvis específics en la transcripció d'alguns gens. També poden produir-se canvis conformationals d'aquesta subunitat amb acció sobre la transcripció, per interacció amb factors externs. Per això, aquesta subunitat té una seqüència d'aminoàcids que és el blanc de diverses proteïnes activadores. A més, pot experimentar canvis conformationals deguts a fosforilació, que també tenen efectes reguladors.

Generalitzant, podem concebre les polimerases i altres conjunts de proteïnes que intervenen a la transcripció, TFIIB, etc., com a màquines complexes i flexibles amb gran versatilitat funcional, en les quals els elements components poden ajuntar-se i separar-se, canviant així d'estructura i de propietats. Els elements d'aquests complexos tenen funcions diferents, però en estar junts actuen coordinadament.

Transcripció i estructura de la cromatina

Si el DNA d'un individu humà formés una molècula lineal tindria una longitud de 5×10^{10} km, equivalent a unes 100 vegades la distància de la Terra al Sol. Això sembla impossible, però és així, perquè la major part d'aquest DNA, excepte quan està sent transcrit, presenta una sèrie de nivells d'enrotllament, formant un complex amb unes proteïnes —les histones— que rep el nom de cromatina (Fig. 4). Les unitats bàsiques de la cromatina són els nucleosomes, constituïts per un segment de DNA d'uns 200 parells de nucleòtids, enrotllat sobre un cor integrat per 8 molècules d'histones (Fig. 4), dues de cada una de les histones 2A, 2B, 3 i 4.

El filament format pel DNA i els nucleosomes s'enrotlla sobre sí mateix, formant, amb la intervenció de la histona 1, un segon nivell d'enrotllament compacte, que rep el nom de solenoide. La fibra formada pel solenoide és l'estructura bàsica de la cromatina a les cèl·lules que no estan en divisió, que és quan té lloc l'expressió dels gens. A les cèl·lules en divisió es formen els cromosomes, com a conseqüència d'enrotllaments i plegaments successius del solenoide.

Perquè els gens s'expressin, el solenoide ha d'estar desenrotllat, però la presència de nucleosomes, generalment també és suficient per impedir-ho. L'existència de nucleosomes als promotors pot destorbar la iniciació de la transcripció per la DNA polimerasa II, impossibilitant que s'hi enllaci. Per això

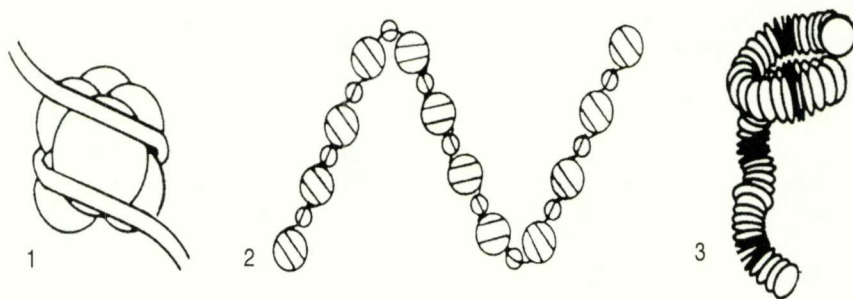


FIG. 4. Estructura de la cromatina. (1) Nucleosoma. (2) Filament de cromatina desenrotllat. Els cercles grans representen nucleosomes, i els petits molècules de H1. (3) Filament de cromatina enrotllat, formant el solenoide.

l'acció d'alguns factors de transcripció en unir-se als promotors, és impedir que s'hi organitzin nucleosomes.

Les topoisomerases, relaxant el grau d'enrotllament del DNA, també faciliten l'acció de les RNA polimerases en la transcripció. Poden determinar una subdivisió del filament de DNA en regions diferenciades pel grau d'enrotllament, potencialment de distribució variable. Així influeixen en la regulació de l'expressió dels gens.

La conjugació de la ubiquitina —una petita proteïna de 76 aminoàcids— amb la histona H2A, i l'acetilació de les histones H3 i H4 redueixen el balanç de les càrregues positives d'aquestes histones, provocant la desorganització de l'estructura dels nucleosomes. Aquests són altres mecanismes pels quals els gens poden quedar lliures i ser transcrits.

Canvis al DNA amb efectes sobre la transcripció

El paper del DNA en la transcripció no és passiu. En interactuar amb les polimerases i les seves proteïnes auxiliars, pot presentar canvis que afavoreixin o desafavoreixin el procés. A més, també pot presentar alteracions físiques de l'estructura normal, i canvis químics que tenen efecte en la transcripció. En efecte, s'hi observen variacions en la curvatura, que influeixen en l'accessibilitat de les proteïnes reguladores als senyals del DNA que aquestes reconeixen. Si bé no està provat, l'estructura Z del DNA i el DNA tríplex també podrien tenir funció reguladora.

La metilació de la citosina, formant la 5-metil-citosina, pot bloquejar la transcripció. És un factor que en els vertebrats regula d'una manera estable les diferències de l'expressió dels gens. La metilació és tan estable que fins i tot pot mantenir-se en la duplicació del DNA. No obstant, això no significa que en determinades circumstàncies no pugui variar. Algunes regions del genoma estan sempre metilades en determinats teixits, i els gens que contenen no s'expressen. En altres teixits, on els gens corresponents s'expressen o potencialment poden fer-ho, aquestes mateixes regions no estan metilades. Els gens anomenats domèstics, d'expressió necessària en totes les cèl·lules, no estan mai metilats.

El reconeixement de les seqüències reguladores

Les seqüències reguladores són reconegudes per «motius», és a dir, seqüències específiques d'aminoàcids de les proteïnes reguladores, a vegades combinades amb algun element no proteic, com en els dits de zinc. Aquests «motius» adquireixen conformacions específiques, adequades per encaixar amb les seqüències reguladores del DNA. En són un exemple els dits de zinc, en els quals l'enllaç d'àtoms de zinc amb 2 cisteïnes i 2 histidines els dona una conformació peculiar, apta per unir-se a determinades seqüències del DNA. Altres «motius» són les seqüències anomenades *homeobox*, les cremalleres de leucina, etc.

Aquests «motius» no acostumen a tenir una acció reguladora específica. Són peces d'enllaç dels complexos moleculars que actuen en la transcripció amb el DNA, i operen en gens de propietats funcionals molt variades, tant activant com reprimint la transcripció. Que facin una cosa o l'altra depèn del context que els acompanya.

La coordinació de la regulació dels gens amb factors extracel·lulars

En molts casos és necessari que la regulació de l'expressió dels gens obeeixi a factors extracel·lulars, procedents de l'ambient extern, i en els organismes pluricel·lulars, d'altres parts del cos. Això és indispensable per a la coordinació funcional general de l'organisme i dels processos de desenvolupament. Es requereix, per tant, una xarxa de comunicacions entre els diferents teixits i òrgans que permeti la transmissió de senyals que arribin a les cèl·lules. Aquests senyals poden ser molècules petites, que puguin entrar fàcilment a les cèl·lules, o molècules més grans reconegudes per receptors de la membrana cel·lular, que transduint dins de les cèl·lules el senyal per via molecular, el facin arribar als gens. Els elements principals de les vies de transmissió intracel·lulars són proteïnes especialitzades en la transducció de senyals.

Per a la regulació gènica són importants les variacions en el contingut cel·lular d'algunes substàncies, produïdes a la mateixa cèl·lula o elaborades a l'exterior. L'AMP-C —el monofosfat cíclic d'adenosina— n'és una. L'augment d'AMP-C acostuma a incrementar la transcripció. Actua mitjançant factors de transcripció que porten cremalleres de leucina per reconèixer les seqüències reguladores del DNA, i que s'activen en unir-se per una altra banda amb l'AMP-C.

Molts senyals extracel·lulars coordinadors de l'expressió gènica són hormones. Entre elles els esteroides són dels més coneguts. Operen mitjançant factors de transcripció i tenen una acció molt variada. Un mateix esteroide pot tenir accions específiques diferents a gens i teixits molt diversos. Aquesta acció diferencial obeeix a diversos mecanismes. Pot ser que, per la conformació de la cromatina, determinats gens estiguin oberts a la transcripció en determinades cèl·lules i teixits, mentre que en altres els nucleosomes siguin compactes, impedingint el reconeixement i accés dels factors de transcripció a les seqüències reguladores del DNA. En altres casos, l'acció diferencial d'un mateix esteroide s'explica per diferències en els factors de transcripció que els reben, i en les seqüències reguladores dels gens que aquests factors reconeixen. L'hormona tiroidea dels mamífers i l'ecdisona de *Drosophila* també s'ha demostrat que tenen un paper a la regulació gènica, interactuant amb factors de transcripció.

Uns altres senyals extracel·lulars que tenen acció en la regulació gènica són les vitamines A i D. També, la unió de factors de transcripció amb àtoms metàl·lics —p. e. de coure—, i amb monosacàrids, així com la fosforilació i la modificació per enzims —com les proteïna-cinases— poden determinar canvis en la conformació d'aquests factors que tenen efecte regulador.

Finalment, cal recordar que l'expressió gènica també està influïda per factors físics externs a l'organisme, com pot ser un brusc increment de la temperatura. Així es provoca l'expressió dels gens anomenats del xoc tèrmic, si bé responen igualment a altres factors d'estrès. L'efecte de l'expressió d'aquests gens és augmentar la resistència de l'organisme a condicions adverses. El mecanisme que desencadena l'expressió és complex, però un dels principals factors que hi intervenen és una proteïna cel·lular —la proteïna del xoc tèrmic— que canviant de conformació per acció de la temperatura o d'algun altre factor d'estrès, s'activa i pot reconèixer les seqüències reguladores específiques que tenen els gens del xoc tèrmic.

Regulació postranscripcional

Si bé, almenys als mamífers, la regulació de l'expressió dels gens es fa principalment a la transcripció, als organismes inferiors sembla que la regulació postranscripcional pot ser molt més freqüent. Quan es produeix pot ser: (i) per variacions en el mecanisme de tallar i unir en la maduració del RNA transcrit en RNA missatger, (ii) per variacions en l'estabilitat del missatger, i (iii) en la darrera fase de l'expressió gènica, és a dir en la traducció.

Un exemple del cas (i) s'observa en el gen de l'amilasa del ratolí (4), que es pot transcriure des de dos promotors diferents, i a més presenta diferències en el procés de tallar i unir en formar-se el missatger. A les glàndules salivals es transcriu des d'un promotor adjacent al primer exó del gen, que és l'únic que es conserva al missatger. En canvi, en el fetge, l'inici de la transcripció està determinat per un altre promotor, i després de la maduració es conserven els dos exons del gen. El mecanisme de regulació per variacions en el procés de tallar i unir és especialment freqüent en cèl·lules que han perdut la capacitat de dividir-se, com les musculars i les nervioses. Així, als mamífers no és rar en gens que codifiquen neuropèptids en diversos tipus de cèl·lules nervioses, i en gens de proteïnes musculars de diferents classes de cèl·lules musculars.

Tenim un exemple del cas (ii) en el RNA missatger de la caseïna de la llet, que per acció de l'hormona prolactina pot incrementar la vida mitjana des d'una fins a quaranta hores (2).

Correspon al cas (iii) el gran increment que experimenta després de la fecundació, la traducció dels missatgers acumulats als òvuls. Abans de la fecundació, la traducció d'aquests RNAs és molt lenta. Com a cas concret de regulació en la traducció, pot citar-se el dels RNAs missatgers de les globines als reticulòcits, que només es tradueixen quan hi ha molècules d'hem a la cèl·lula.

Amb les quatre pinzellades que acabem de donar sobre el material genètic i la seva expressió, es posen en evidència algunes característiques generals interessants dels processos biològics. En primer terme, la gran precisió amb què es realitzen, malgrat l'enorme complexitat que presenten. No solament es

fonamenten, com hem dit, en màquines moleculars d'extraordinària precisió, sinó que l'activitat d'aquestes està sotmesa a mecanismes generals de regulació, que també actuen amb gran exactitud, i són indispensables per la coordinació funcional de l'organisme. Per altra banda, tots aquests processos, en general no responen a una pauta uniforme. Hem vist que fins i tot el codi genètic no és universal, i que en la regulació de l'expressió dels gens, no solament hi ha diferències en el nivell en què actuen, sinó també variabilitat en el mode d'operar i en les característiques dels elements que hi intervenen. La variabilitat és una característica essencial de la vida.

REFERÈNCIES

1. Crick, F. H., et al. (1961). General nature of the genetic code. *Nature* **192**, 1227–1332.
2. Guyene, W. A., et al. (1979). Prolactin-mediated transcriptional and post-transcriptional control of casein gene expression. *Cell* **17**, 1013–1023.
3. Nirenberg, M. W., Leder, P. (1964). RNA code words and protein synthesis: The effect of trinucleotides upon the binding of sRNA to ribosomes. *Science* **145**, 1399–1407.
4. Young, R. A., et al. (1981). A single mouse α -amilase gene specifies two different tissue specific mRNAs. *Cell* **23**, 451–458.