

Regulação da expressão gênica em bactérias

CCM0121 – Biologia II

Evandro de Souza

evandro@iq.usp.br

É o que permite a existência da vida multicelular (complexa)

Pense nas diferentes células do seu corpo – todas possuem o mesmo DNA

A precisa escolha de quais genes serão expressos é o que permite que neurônios sejam neurônios e não células secretoras de ácido gástrico

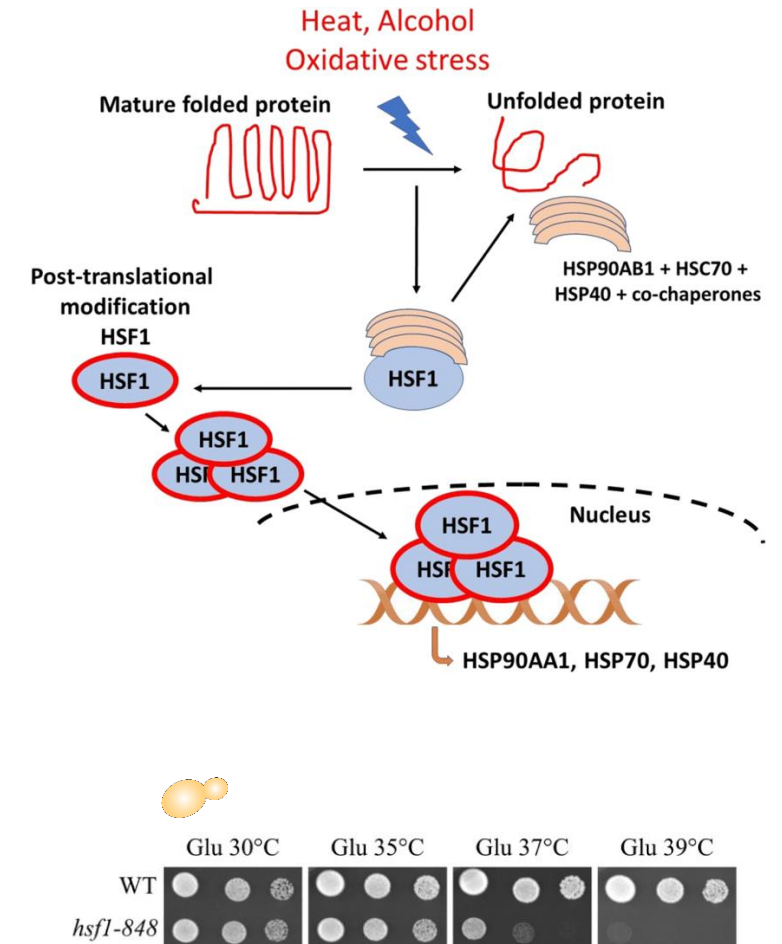
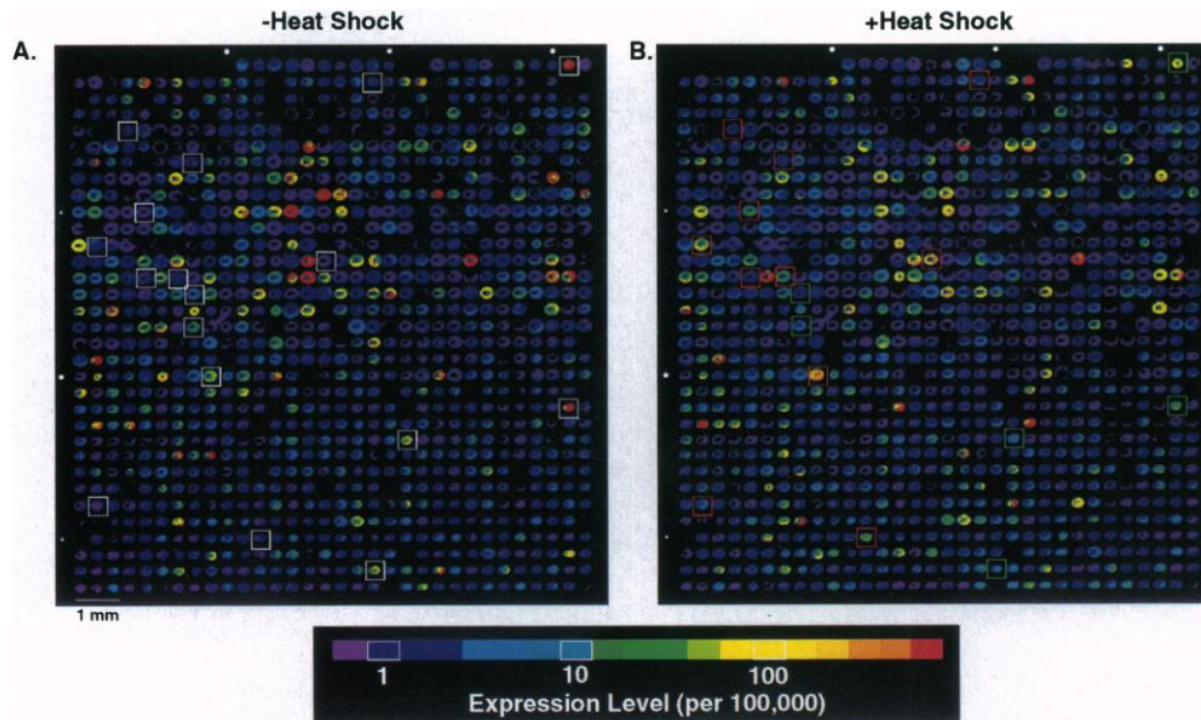


Controle da expressão gênica = adaptação ao ambiente

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 93, pp. 10614–10619, October 1996

Parallel human genome analysis: Microarray-based expression monitoring of 1000 genes

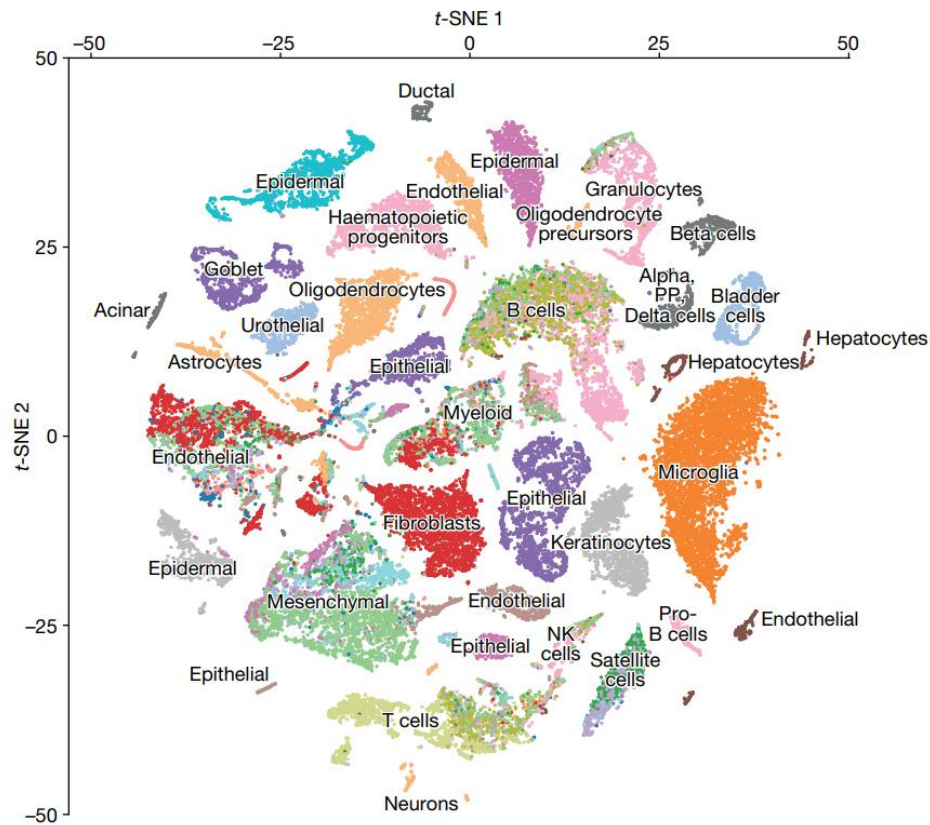
MARK SCHENA^{*†}, DARI SHALON[‡], RENU HELLER^{*}, ANDREW CHAI^{*}, PATRICK O. BROWN[§], AND RONALD W. DAVIS^{*}



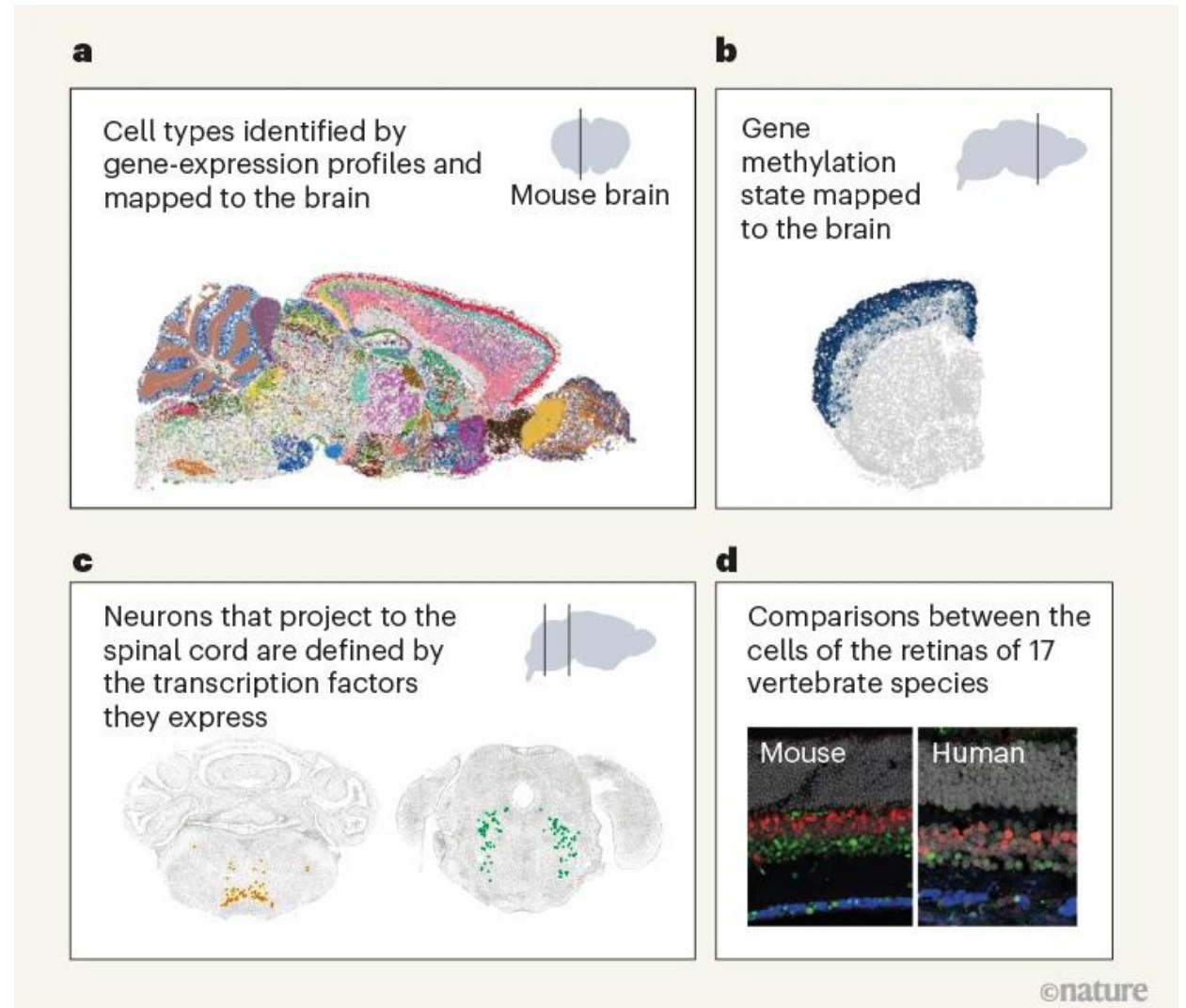
Chau et al, 2023, PNAS

Estado da arte

The Tabula Muris Consortium, Nature,
2021



Tosches & Lee, Nature, 2023



Entendimento da regulação é fundamental para entender a vida



VOLUME 388 | ISSUE 6746 | 1 MAY 2025

RESEARCH ARTICLES

Metabolic signaling of ceramides through the FPR2 receptor inhibits adipocyte thermogenesis

DY HUI LIN, CHUANGJUN MA, KUI CAI, LULU GUO, XUEMEI WANG, LIN LV, CHAO ZHANG, JUN LIN, DAOLAI ZHANG, CHUAN YE, [...] JIN-PENG SUN

01 MAY 2025

A symbiotic filamentous gut fungus ameliorates MASH via a secondary metabolite–CerS6–ceramide axis

RY SHIANG ZHOU, MENG LI, PENGCHENG WANG, CHENGHAO GUO, JINXIN ZHANG, XI LUO, YU CHEN FAN, EN QIANG CHEN, XINGSHUN QI, JIUNJUN CHEN, [...]

CHANGTAO JIANG (+7 authors) • 01 MAY 2025

Volume 641 Issue 8061, 1 May 2025



Perception of viral infections and initiation of antiviral defence in rice

Viral coat proteins are perceived by the RING1–IBR–RING2-type ubiquitin ligase, initiating the first step of the natural antiviral response in rice.

Yu Huang, Jialin Yang ... Yi Li

Prohormone cleavage prediction uncovers a non-incretin anti-obesity peptide

Computational drug discovery is used to identify a 12-mer peptide derived from DRNP2 with potent anti-obesity effects that are independent of leptin, glucagon-like peptide 1 receptor and melanocortin 4 receptor.

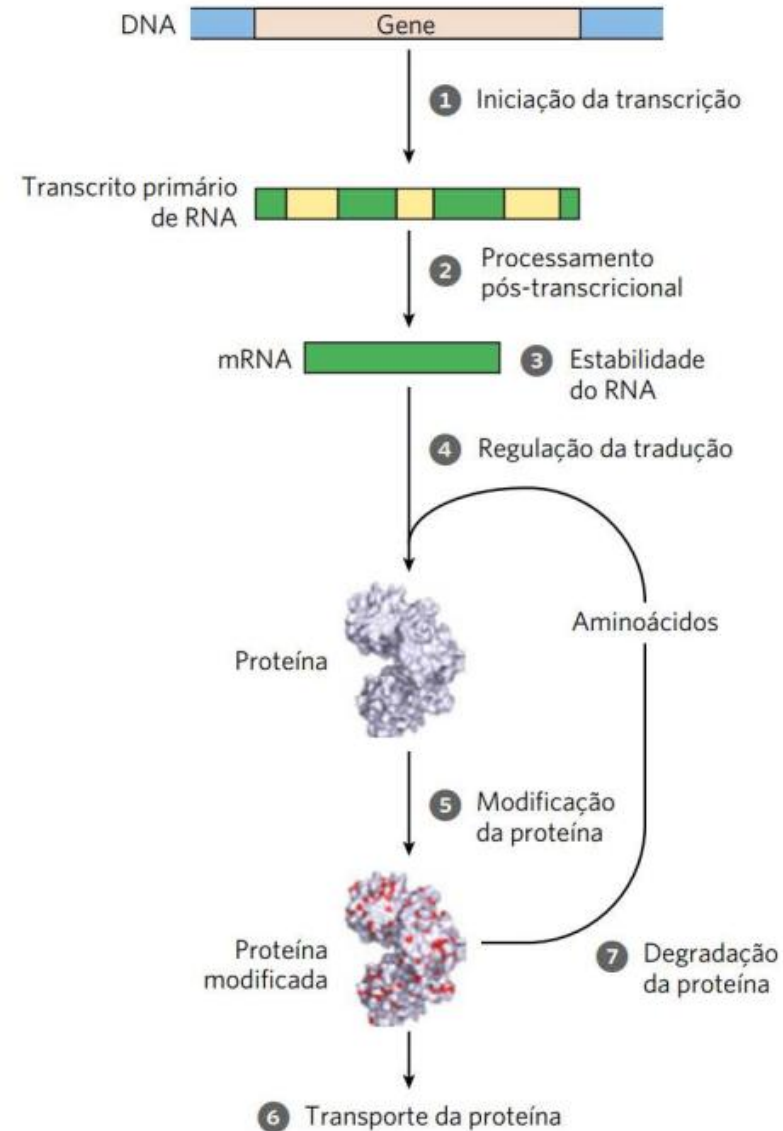
Laetitia Coassolo, Niels B. Danneskiold-Samsøe ... Katrin J. Svensson

STING agonist-based ER-targeting molecules boost antigen cross-presentation

STING agonist-based endoplasmic reticulum-targeting molecules can be conjugated directly onto antigens to deliver them to the cross-presentation pathway, improving CD8⁺ T cell responses against tumours and viruses.

Xiaofeng Wang, Zhangping Huang ... Ji Wang

Níveis de regulação da expressão gênica



Objetivo da aula:

Estudar dois casos clássicos de regulação da expressão gênica em bactérias

*Regulação dos genes do metabolismo de lactose

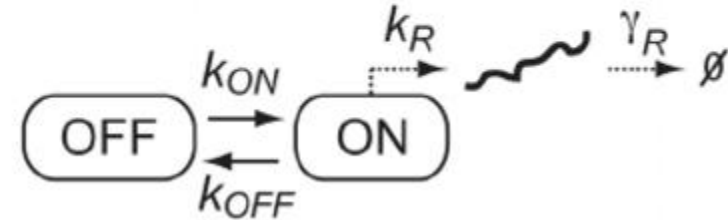
*Regulação dos genes do metabolismo de triptofano

Genes constitutivos vs regulados

A Constitutive gene expression

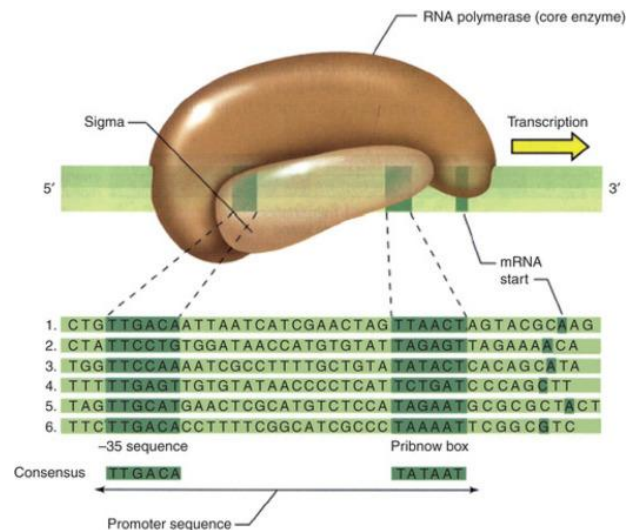


B Regulated gene expression



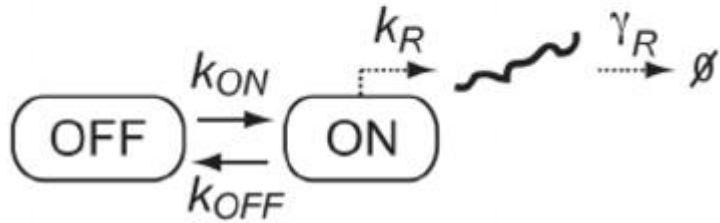
Housekeeping genes (e.g., genes do citoesqueleto)

Possuem regiões -10 / -35 próximo do consenso



Genes regulados

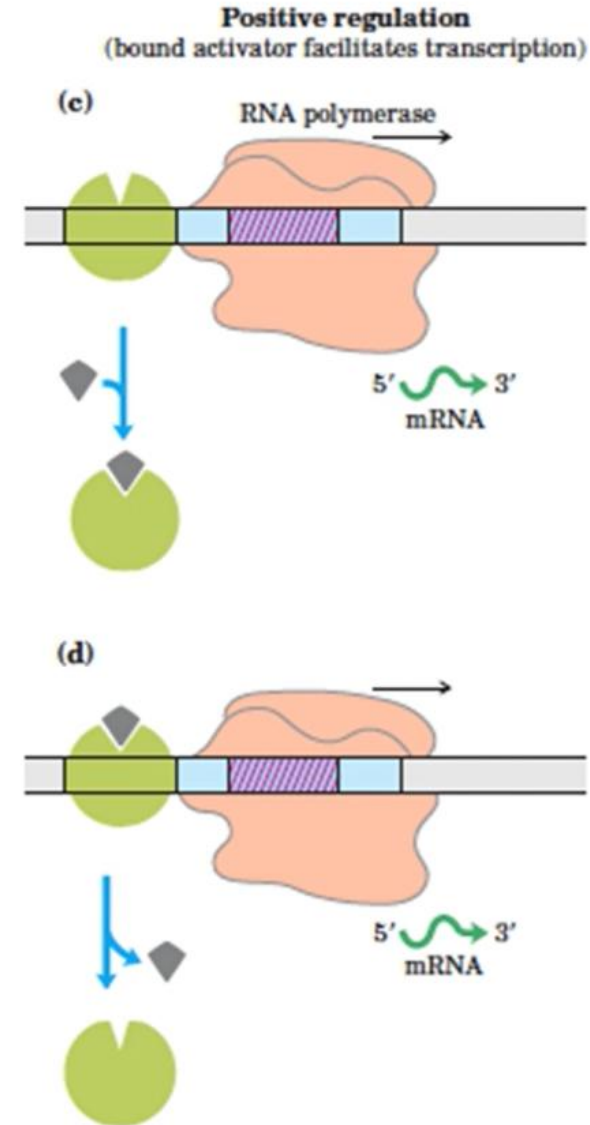
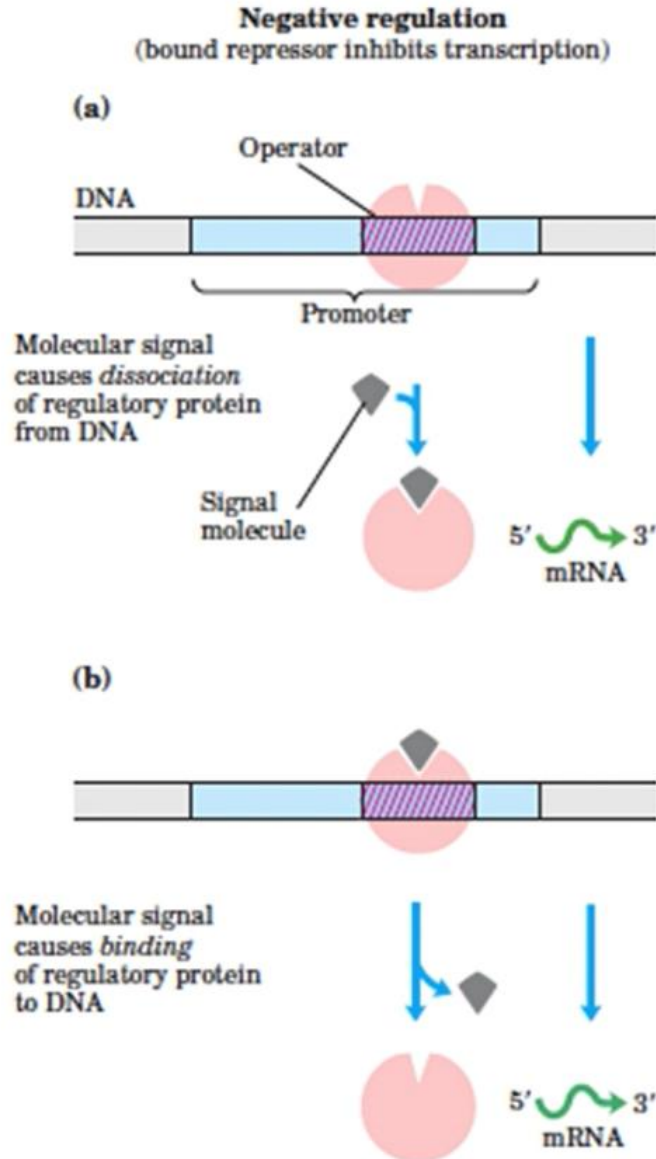
B Regulated gene expression



Expressão muda com certas variações ambientais

*Muda = genes podem ser tanto induzidos (ativados)
ou reprimidos (inibidos)*

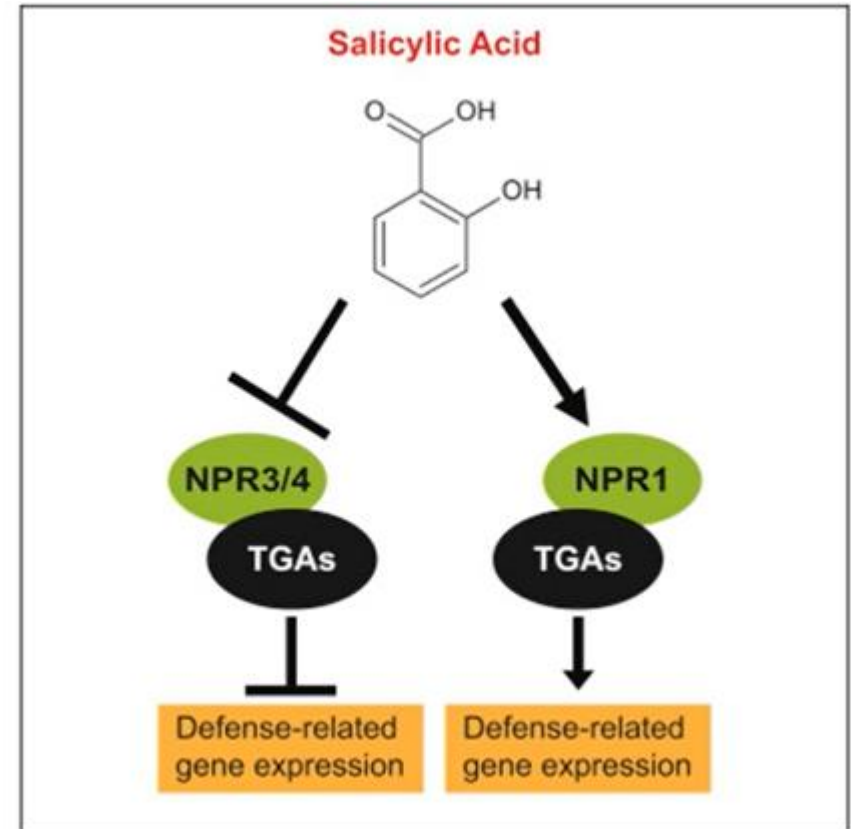
Exemplos de regulação



O mesmo sinal pode regular genes de forma distinta

Cell

Opposite Roles of Salicylic Acid Receptors NPR1 and NPR3/NPR4 in Transcriptional Regulation of Plant Immunity



Algumas informações sobre genes bacterianos

A maior parte do controle da expressão genica em bactérias se dá a nível transcricional

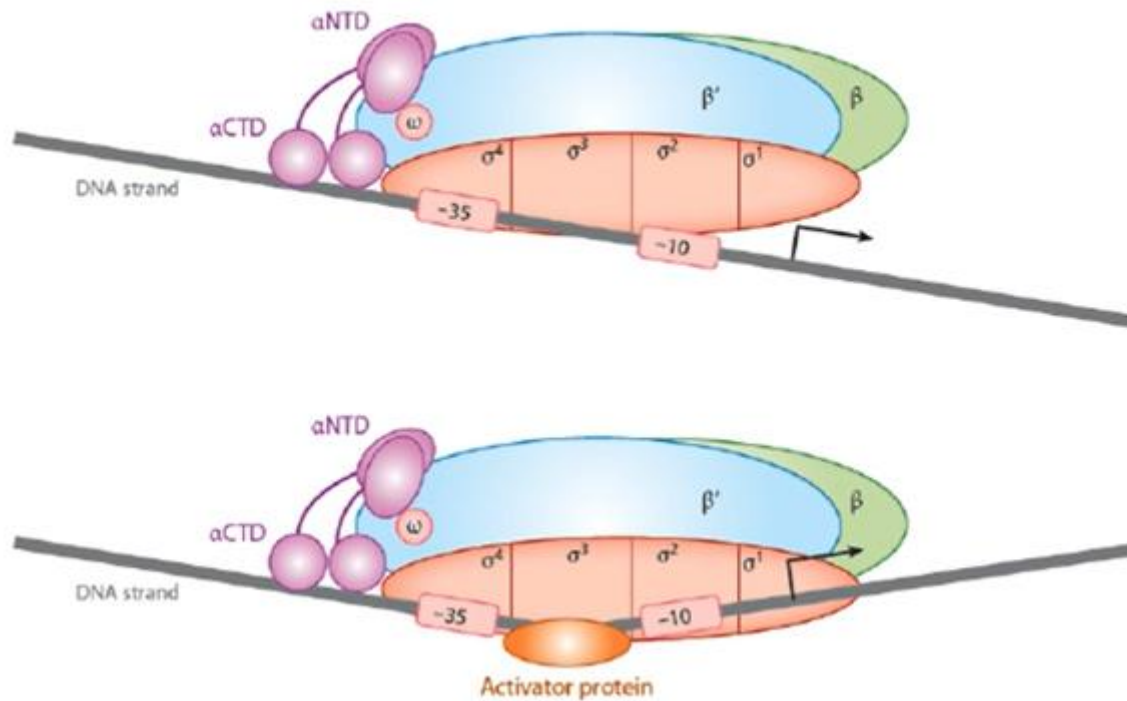
Cistron: Unidade funcional de um gene que codifica uma única cadeia polipeptídica (proteína)

Policistrônico: Tipo de RNA mensageiro (mRNA) que contém vários **cistrons**, ou seja, codifica mais de uma proteína.

Operon: Conjunto de genes organizados em sequência no DNA, que são transcritos juntos a partir de um único promotor, formando um mRNA **policistrônico**.

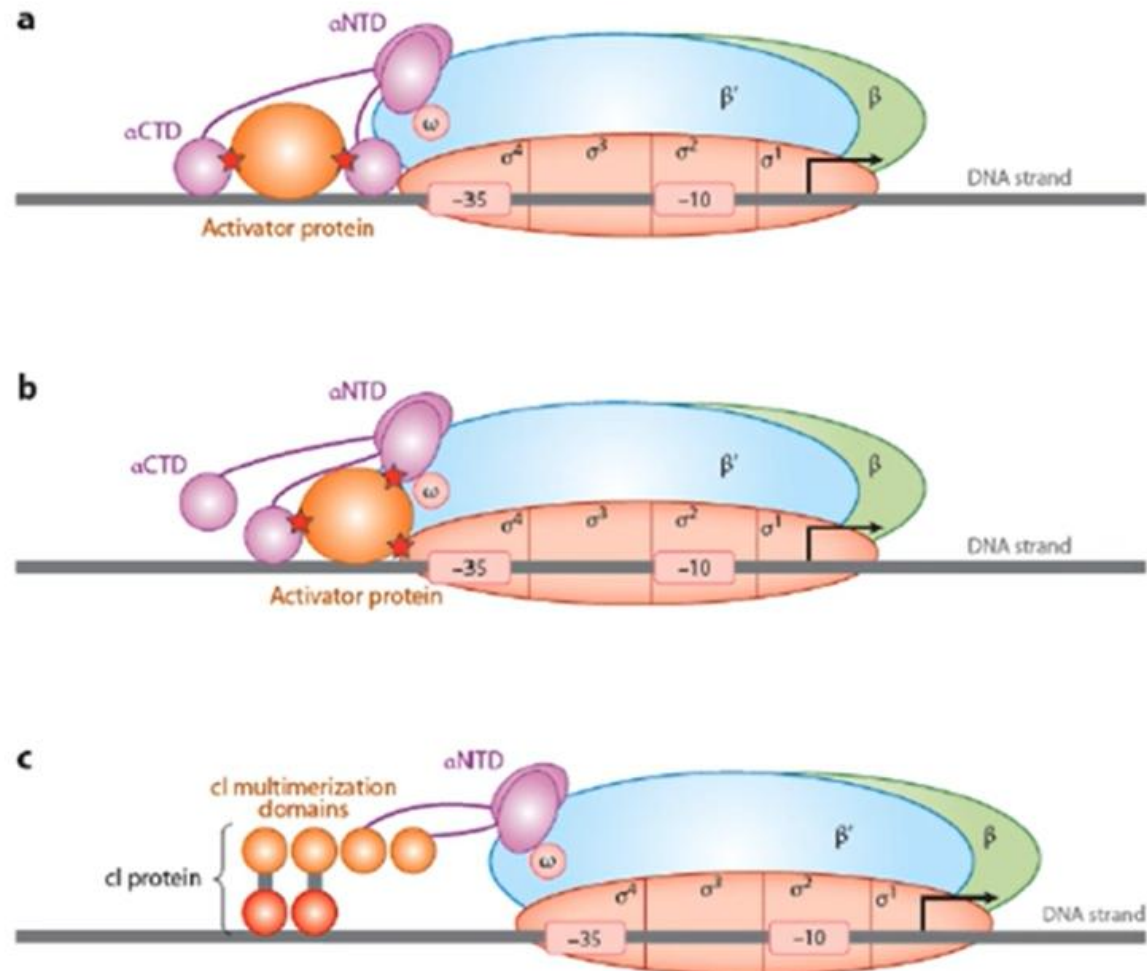
Mecanismos de modulação da transcrição

Ativação por mudança conformacional do promotor



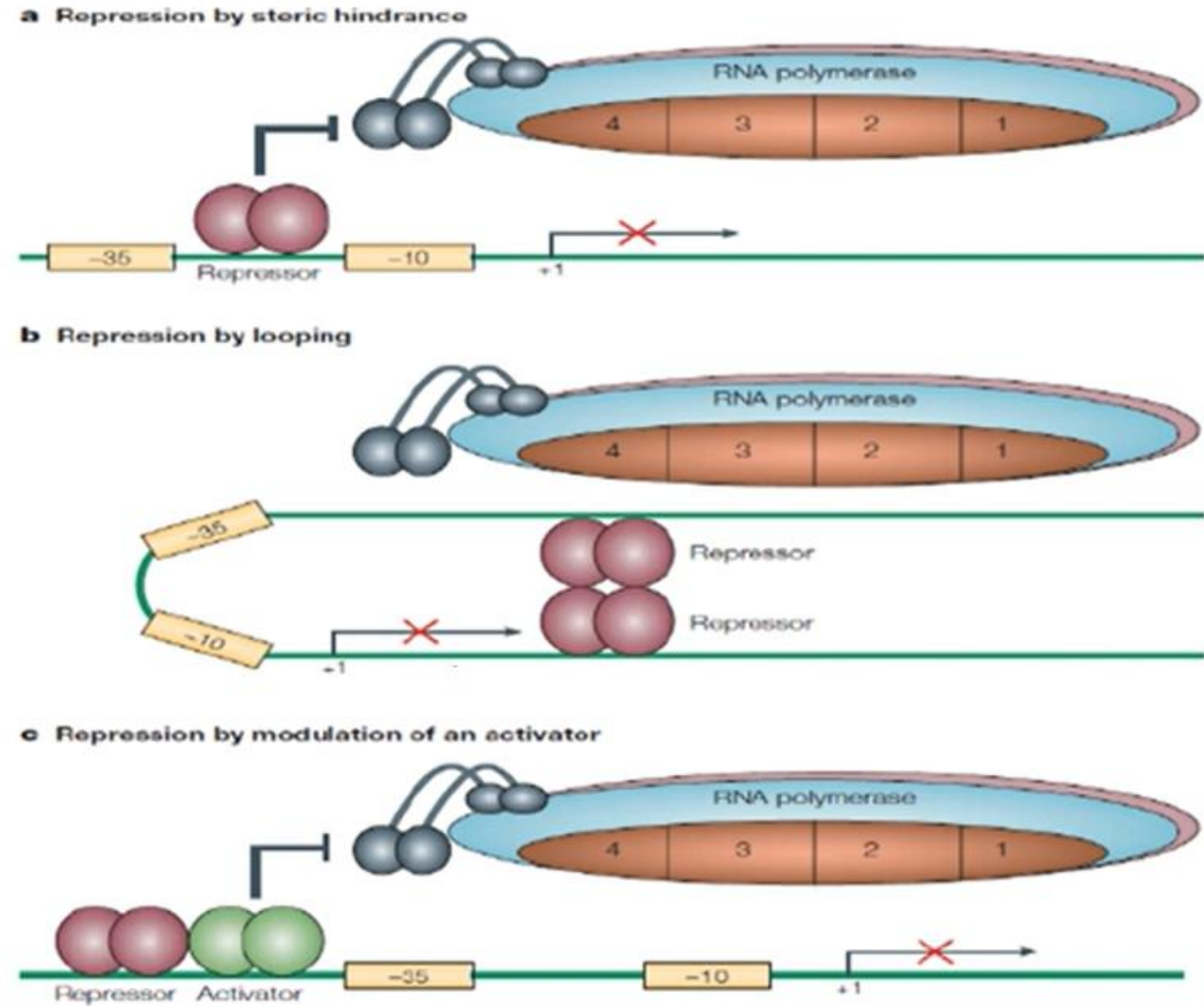
Mecanismos de modulação da transcrição

Recrutamento da RNA polimerase

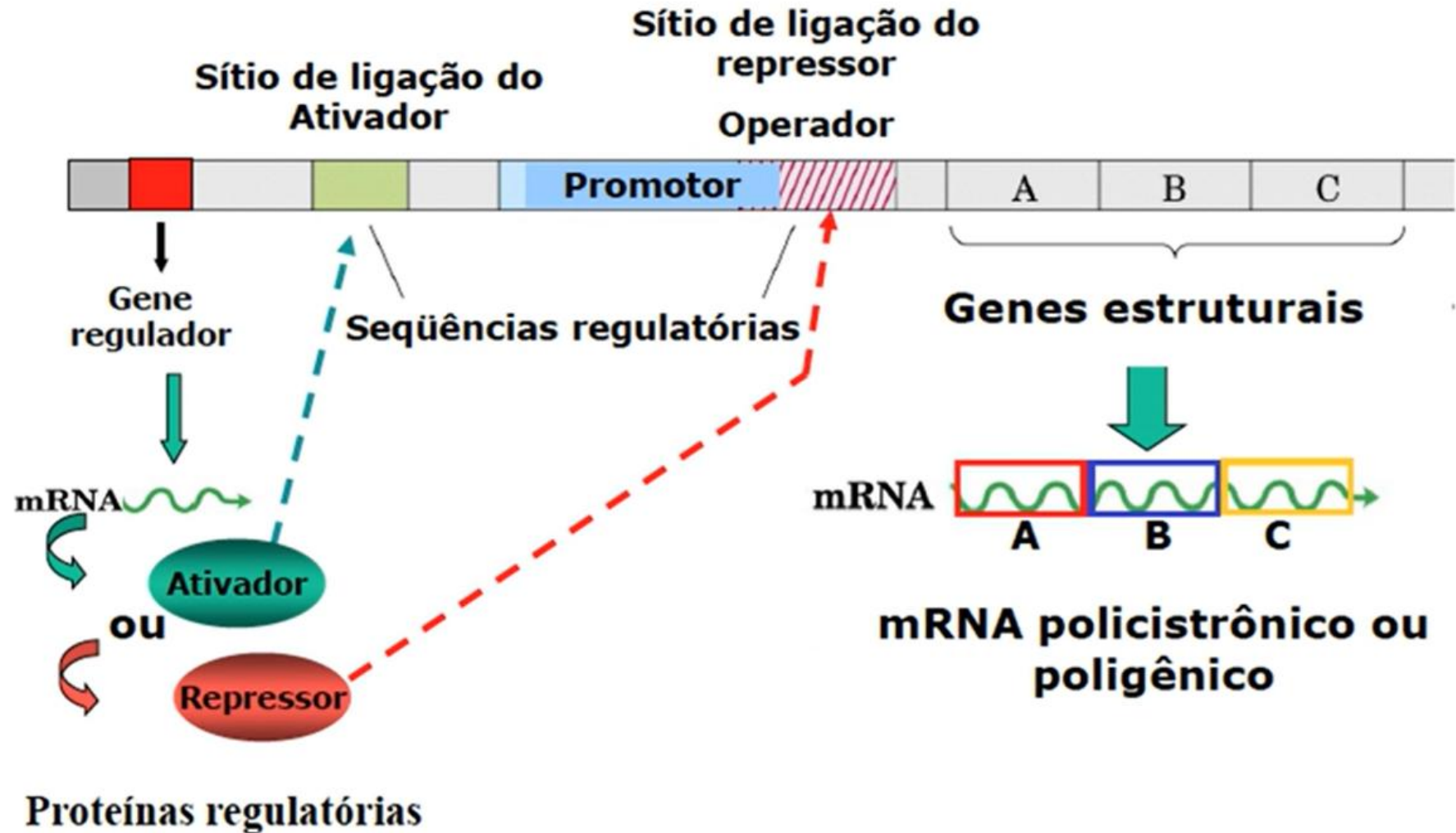


Mecanismos de modulação da transcrição

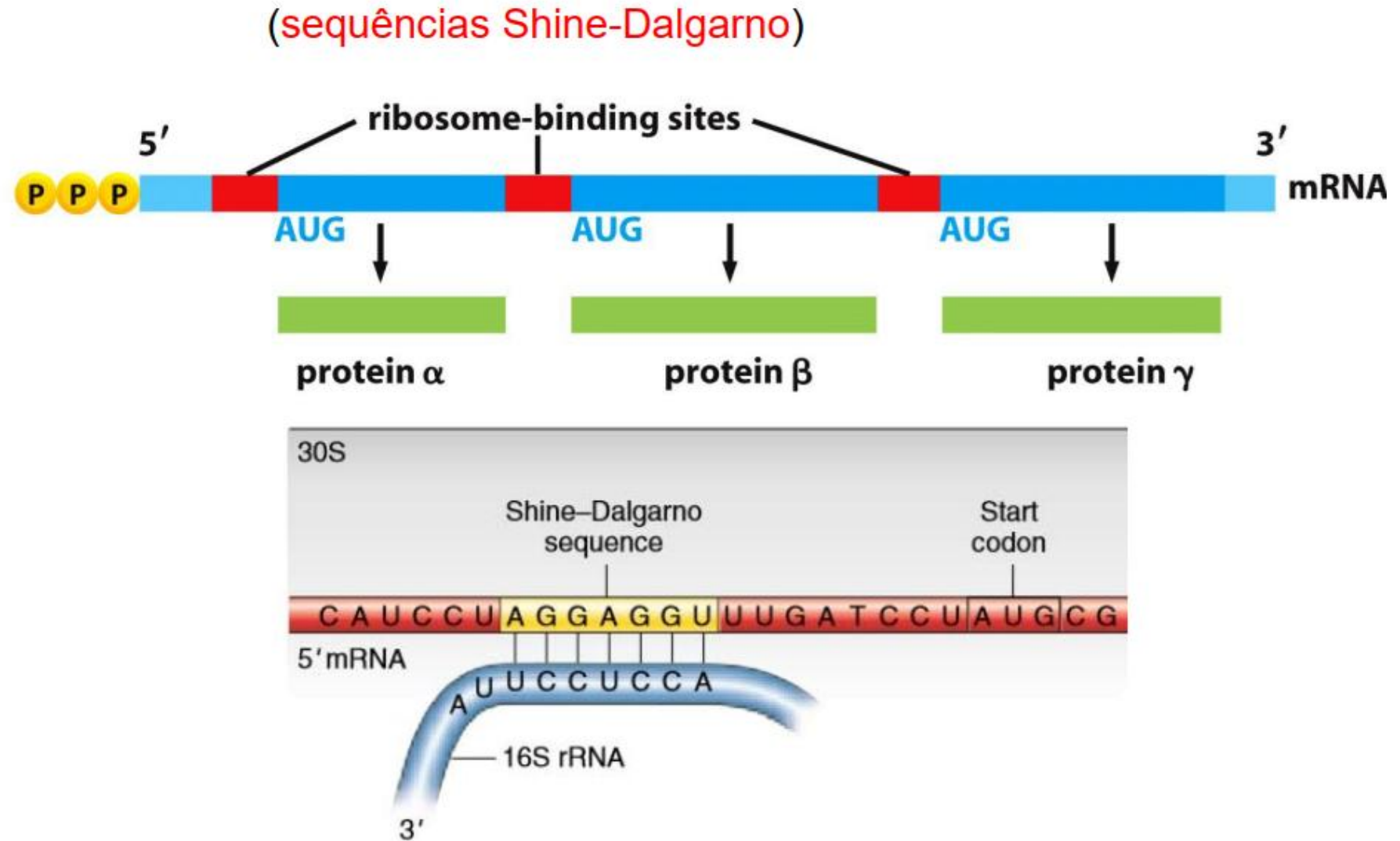
Inibição: Impedimento do acesso da RNA polimerase



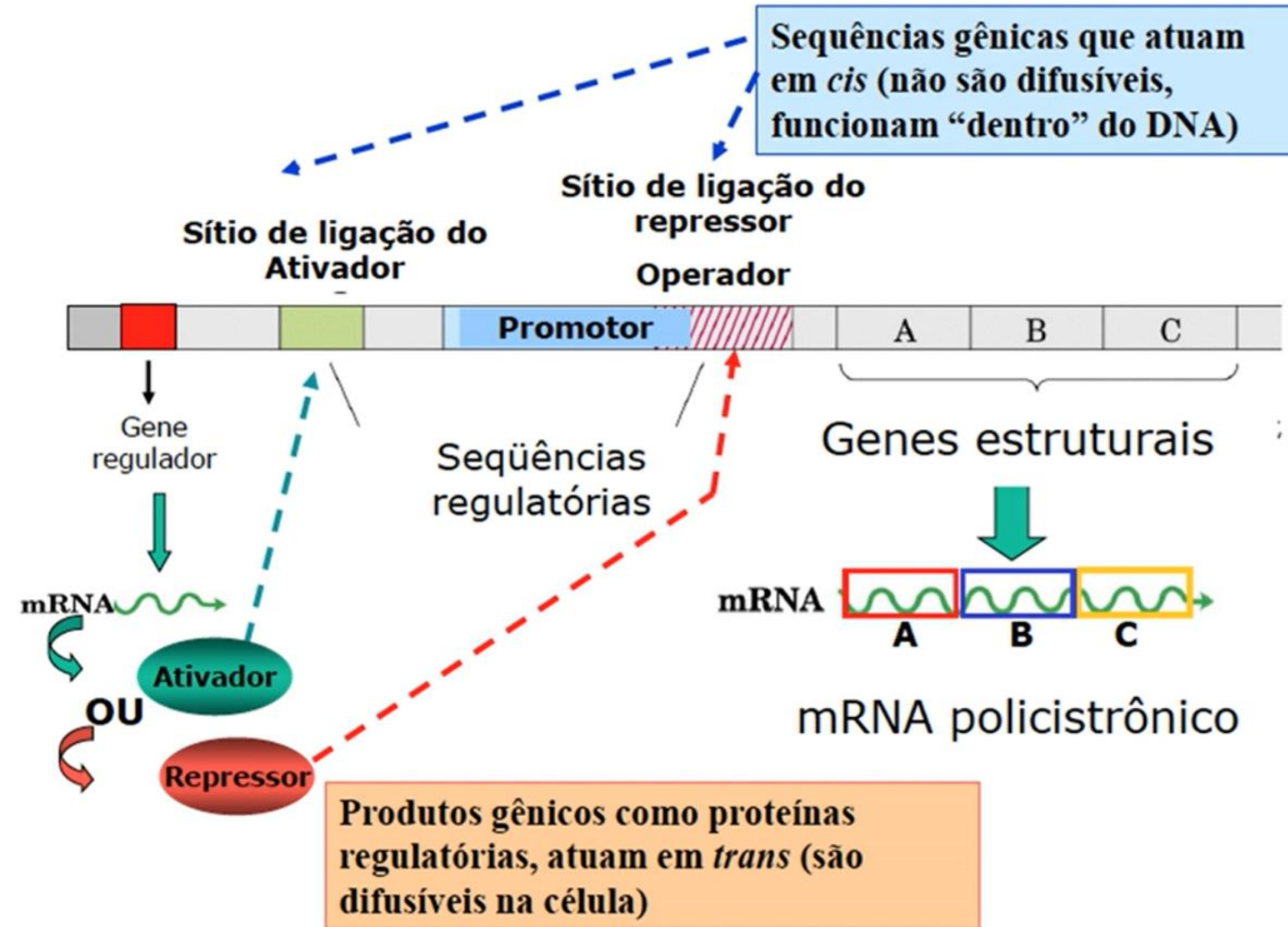
Genes correlacionados são organizados em Operons



No operon, os genes são transcritos como um mRNA policistrônico



Regulação: cis vs trans

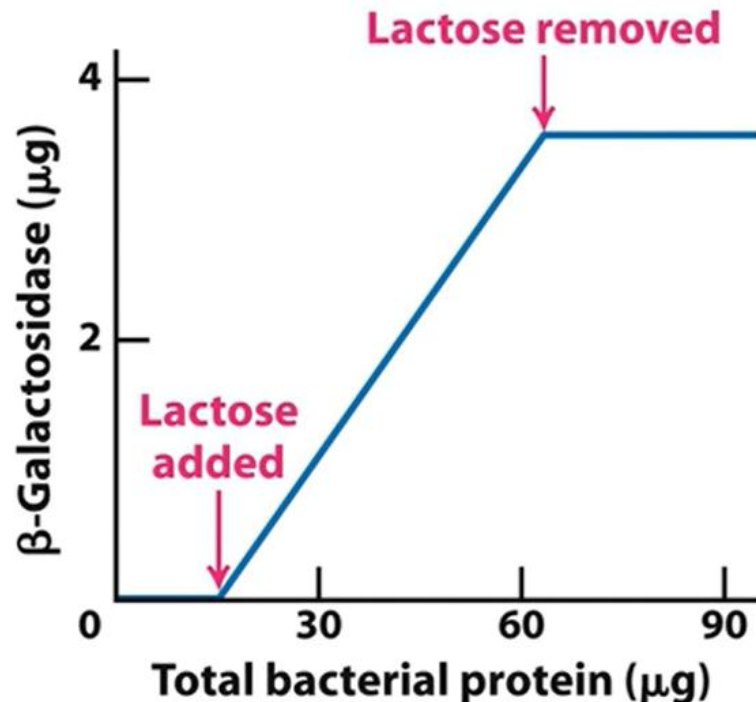


Termo	O que é?	Onde atua	Exemplo:
cis	Sequência de DNA	No DNA que o gene é regulado	Promotor Enhancer
trans	Proteína/RNA (produto de outro gene)	podem regular genes distantes do gene do qual foram transcritos	Fator de Transcrição

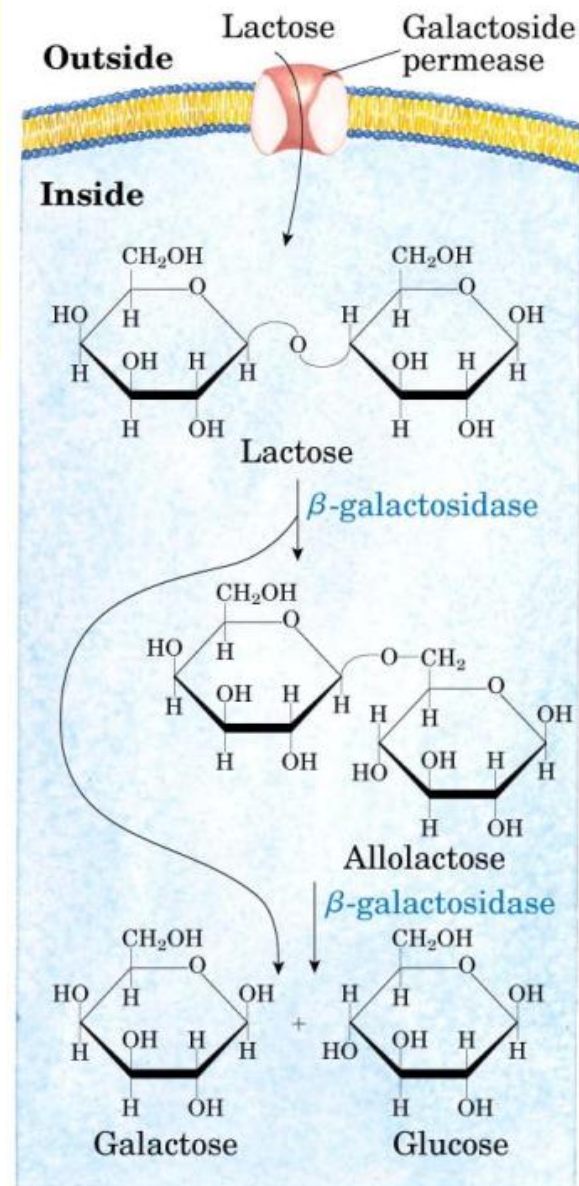
O operon Lac

Prêmio Nobel (Medicina, 1965):
François Jacob e Jacques Monod

“pela demonstração de que os níveis de enzimas celulares são reguladas ao nível de transcrição por um mecanismo de feedback controlado pelos níveis do substrato das mesmas enzimas”



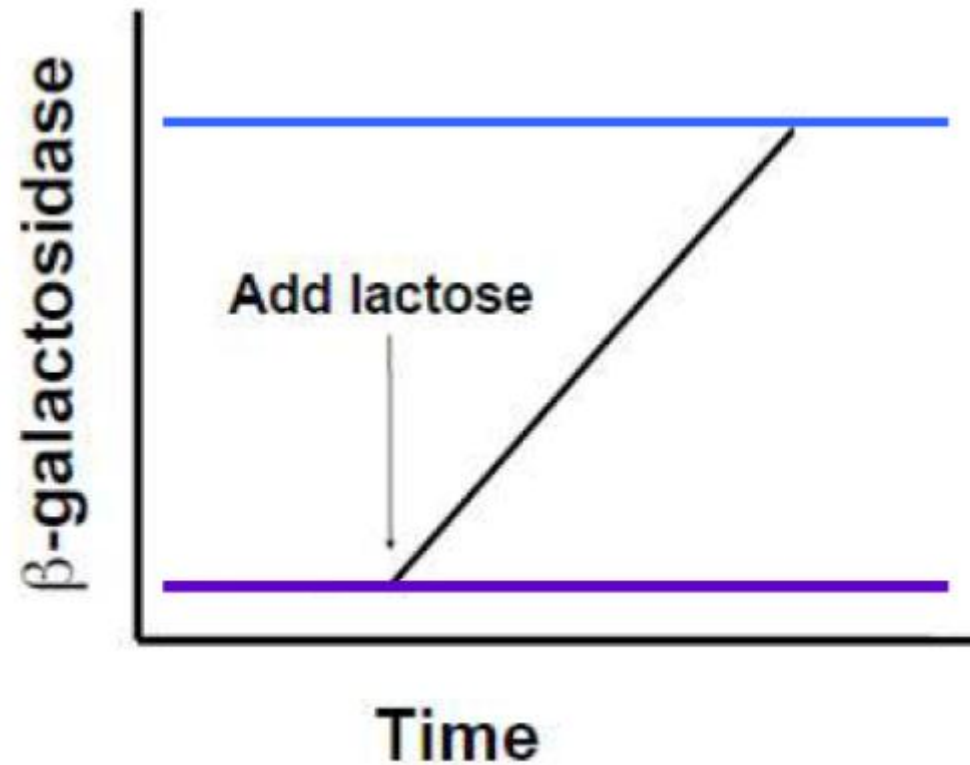
Rota de utilização da lactose como fonte de carbono pelas células



Ligação glicosídica β 1-4

Ligação glicosídica β 1-6

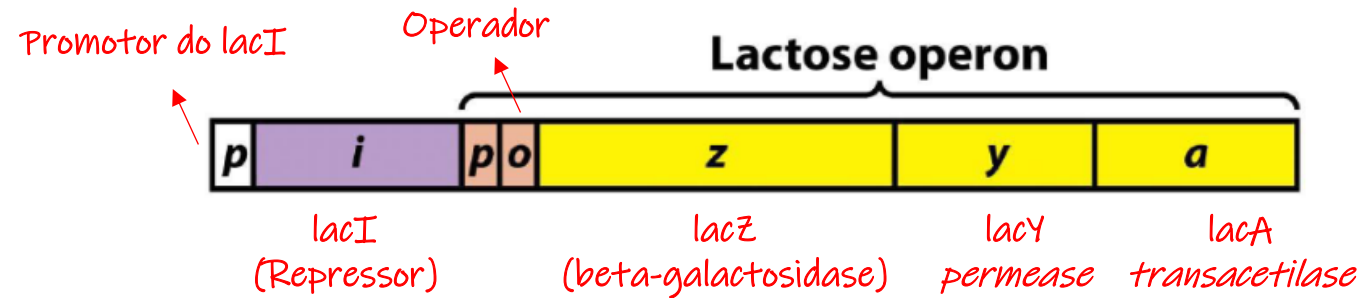
O operon Lac



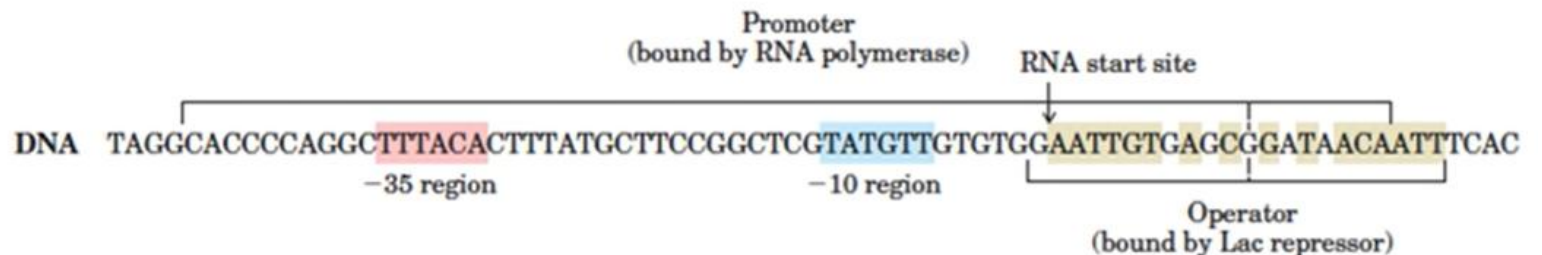
Isolaram mutantes que não tinham mesma resposta de indução:

- 1) Mutantes que mesmo na presença de lactose não produziam mais beta-galactosidade – **não indutíveis**
- 2) Mutantes que produziam beta-galactosidade independente da presença de lactose - **constitutivos**

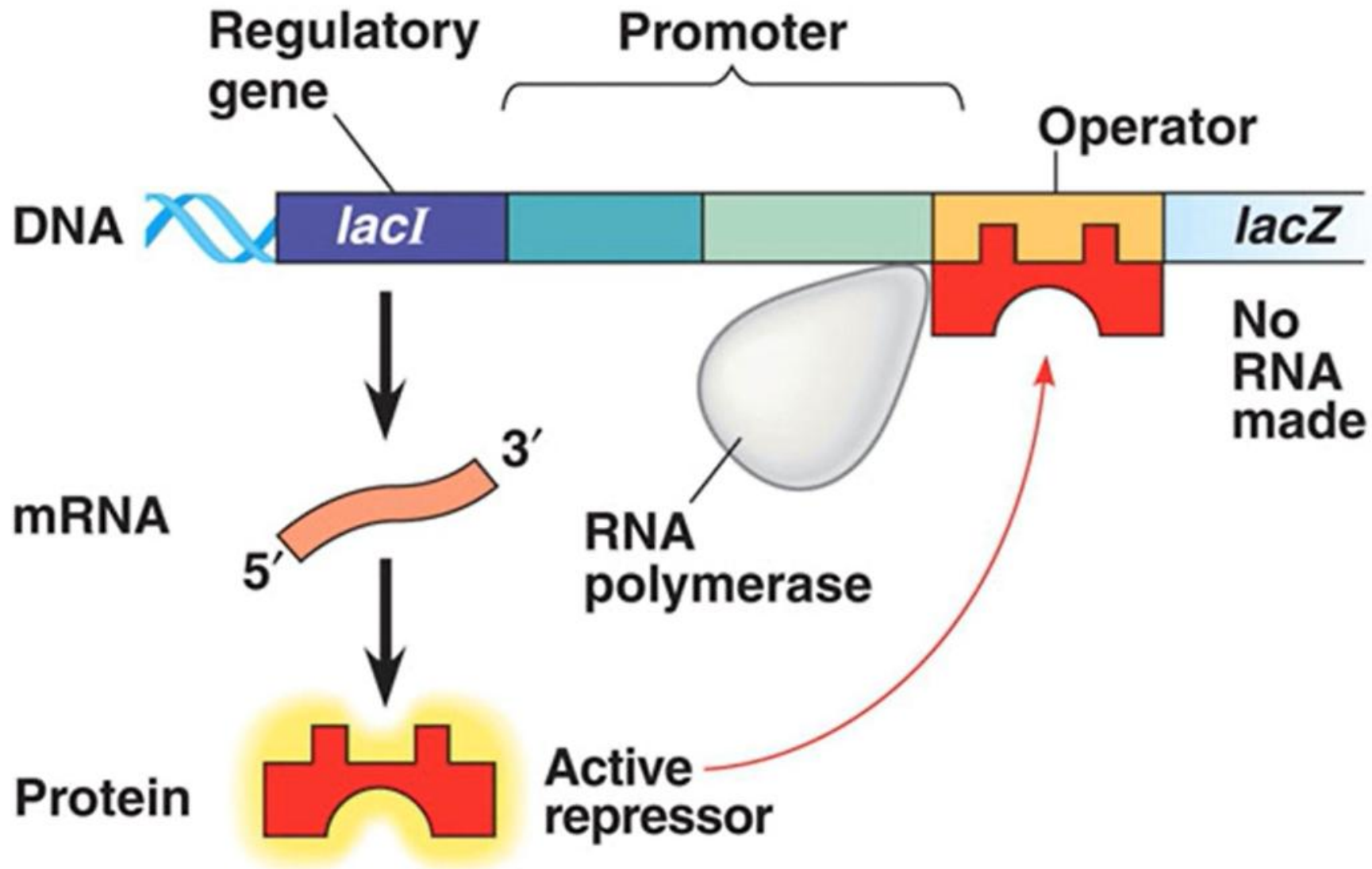
O operon Lac



- Genes estruturais são controlados por gene regulador.
- Gene regulador codifica proteína (repressor) que se liga a sítio (operador) na região promotora do operon
- Gene regulador não é parte do operon. Expresso de seu próprio promotor

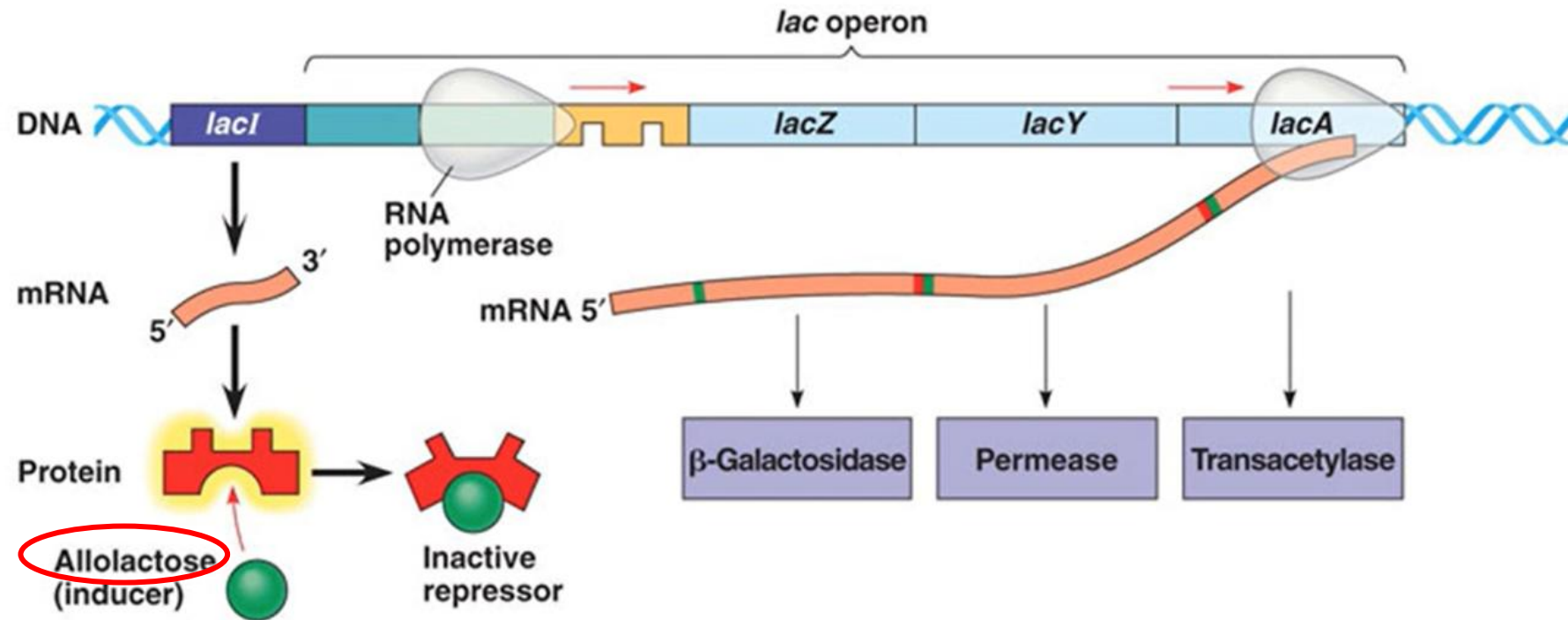


O operon Lac

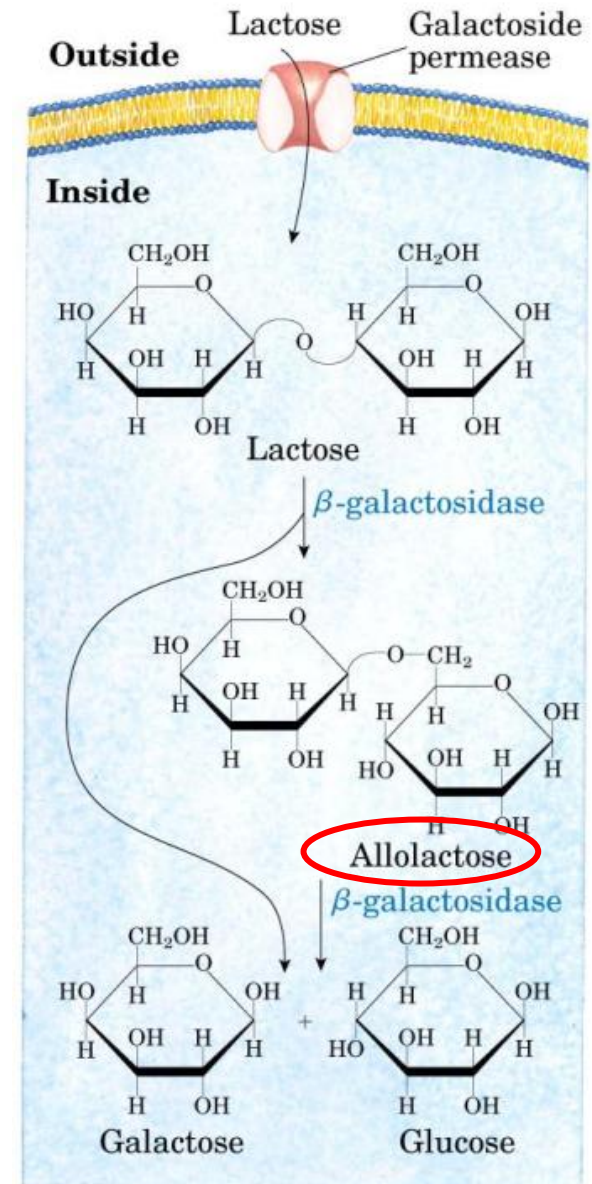


(a) Lactose absent, repressor active, operon off

O operon Lac



(b) Lactose present, repressor inactive, operon on

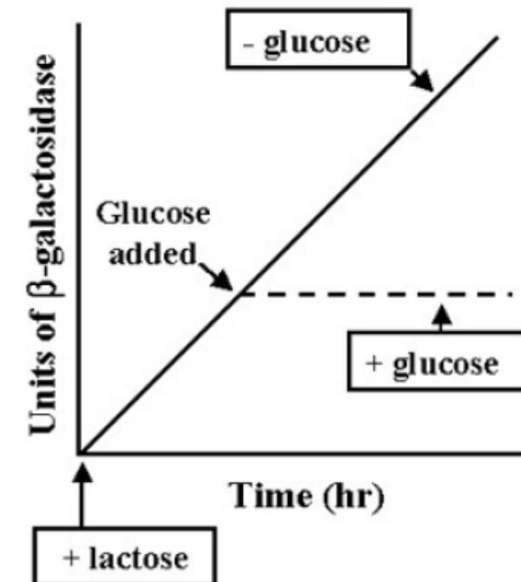
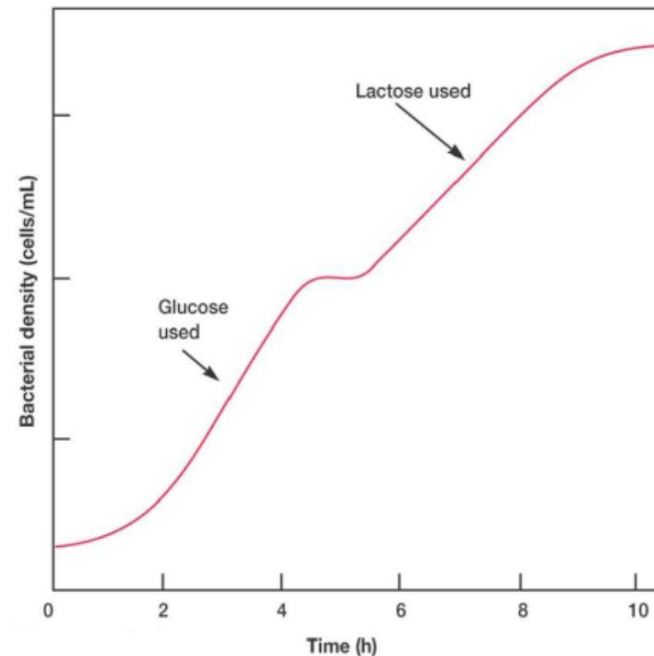


Um segundo tipo de regulação do Operon Lac: por glicose

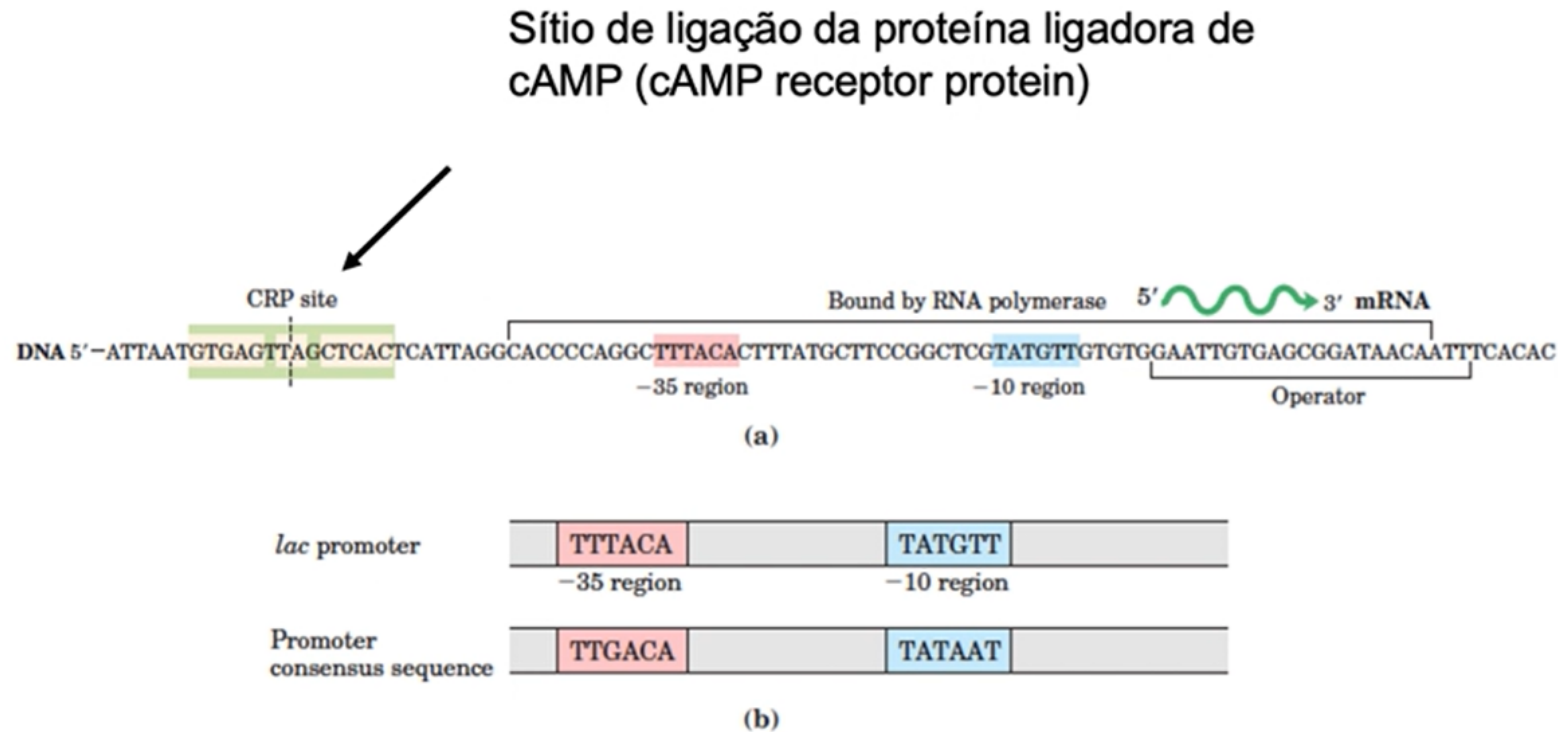
Glicose é a fonte de carbono preferida da *E. coli*

As enzimas que metabolizam lactose (e outros açúcares) não são as mesmas da glicose

Repressão catabólica: A presença de glicose sinaliza para reprimir o operon Lac



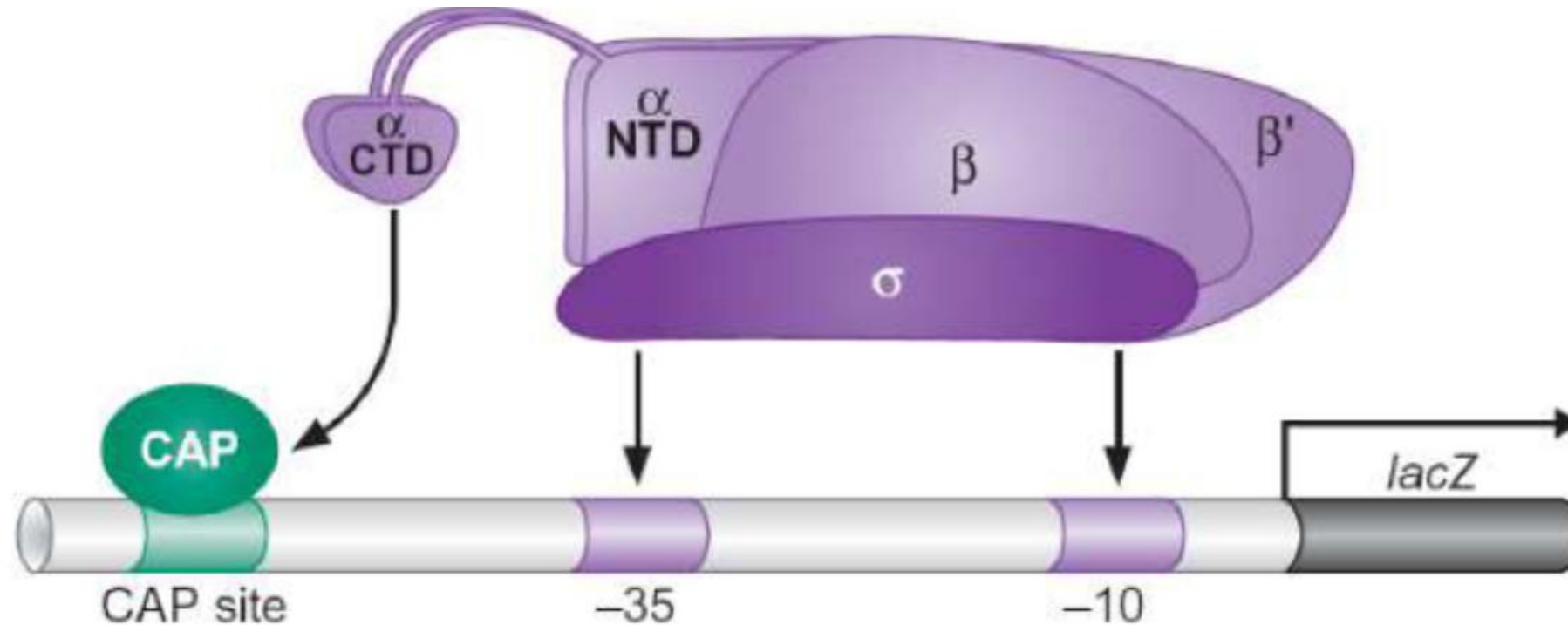
Um segundo tipo de regulação do Operon Lac: por glicose



Ao contrário do repressor Lac, CRP é um elemento regulador positivo que responde aos níveis de glicose.

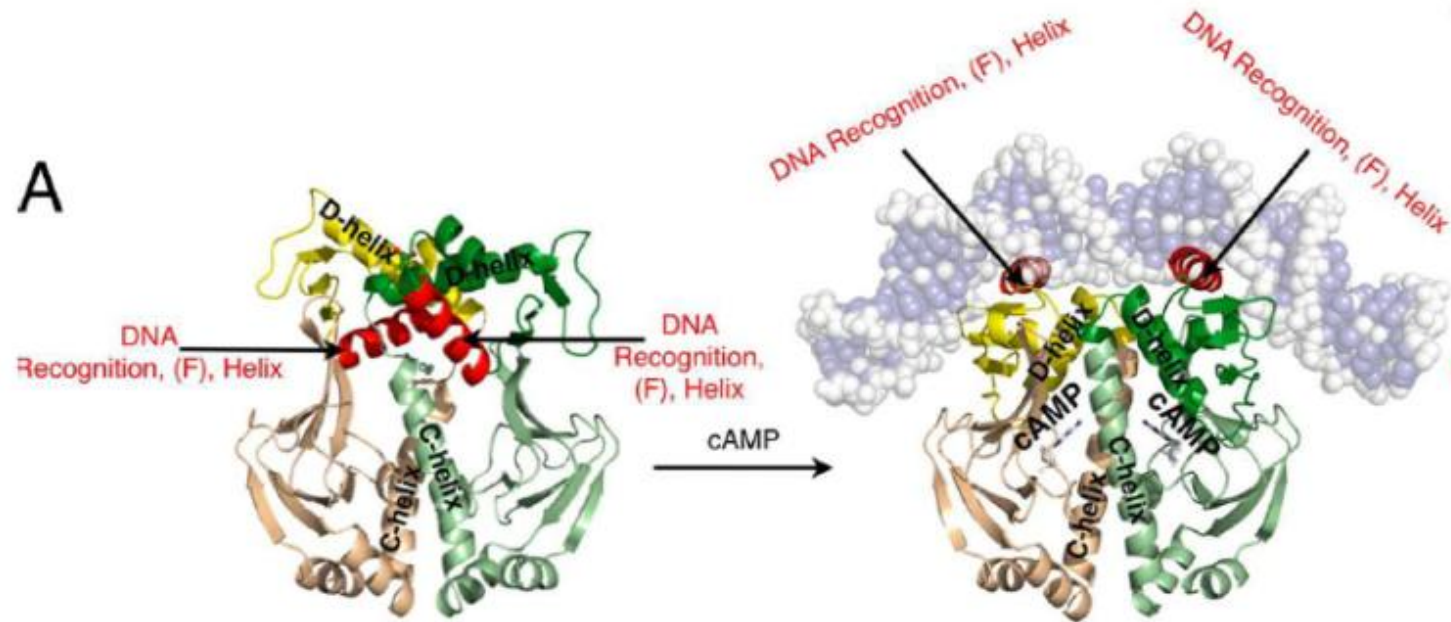
O promotor Lac é um promotor fraco, que precisa de um ativador para promover a ligação de RNA Pol

Um segundo tipo de regulação do Operon Lac: por glicose



Qual a relação entre a ligação de CAP e a disponibilidade de glicose ?

CAP é uma proteína que só liga no DNA se estiver ligada a cAMP



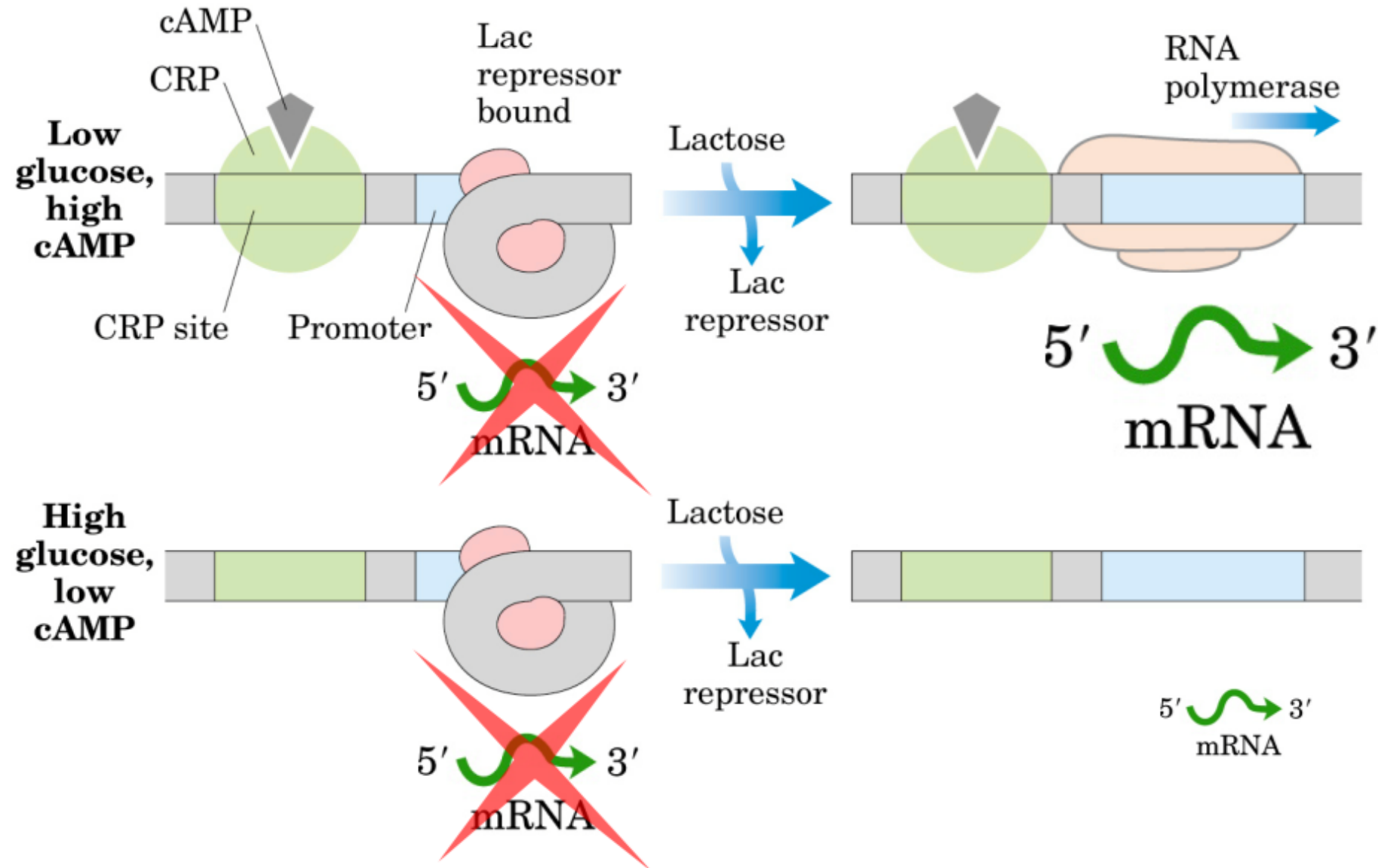
Em *E. coli*, produção de cAMP só ocorre quando não há glicose:

Alta glicose → Baixo cAMP

Baixa glicose → Alto cAMP

CAP só liga ao DNA quando falta glicose !

Operon *Lac* é controlado simultaneamente por regulação negativa (repressor *Lac*) e positiva (CRP)



Conceito de Regulon

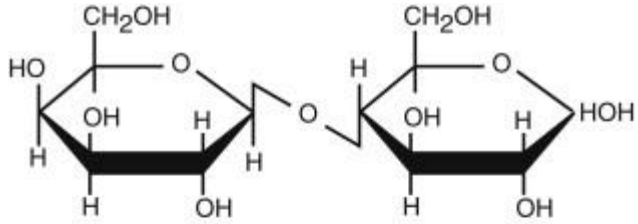
REGULONS: conjunto de operons com reguladores comuns e que permitem a expressão coordenada de genes relacionados a uma mesma via metabólica.

ex. Repressor Lac e CRP controlam operons que codificam para enzimas responsáveis pelo metabolismo de outros açúcares (lactose e arabinose) .

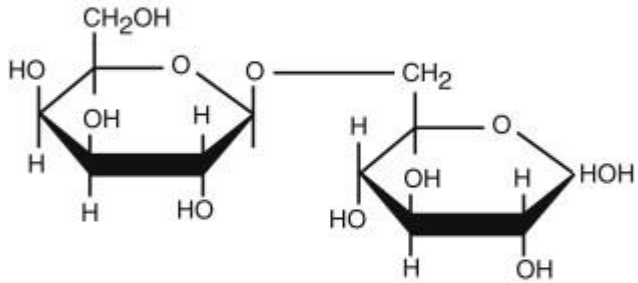
Outros regulons em procariotos: genes de choque térmico, resposta SOS à danos no DNA.

Regulon (e.g., Crp-cAMP) regula vários operons distantes entre si

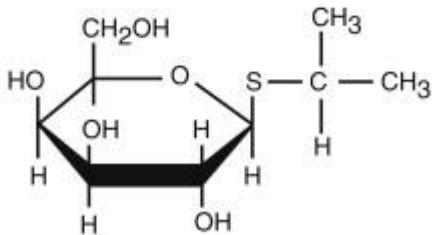
Aplicação do estudo do operon Lac



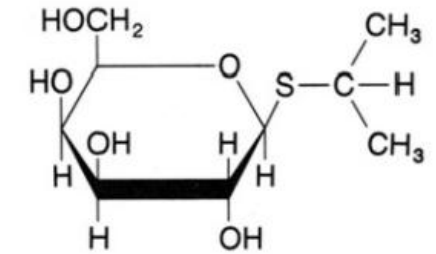
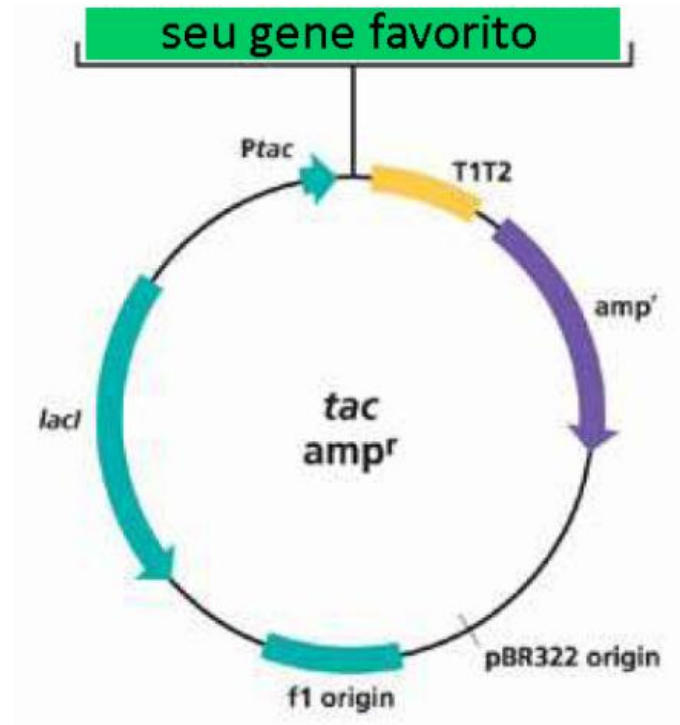
LACTOSE
(galactose & glucose)



ALLO-LACTOSE



ISOPROPYL- β -D-THIOGALACTOSIDE
(IPTG)



Isopropyl- β -D-thiogalactoside
(IPTG)

“indutor gratuito”

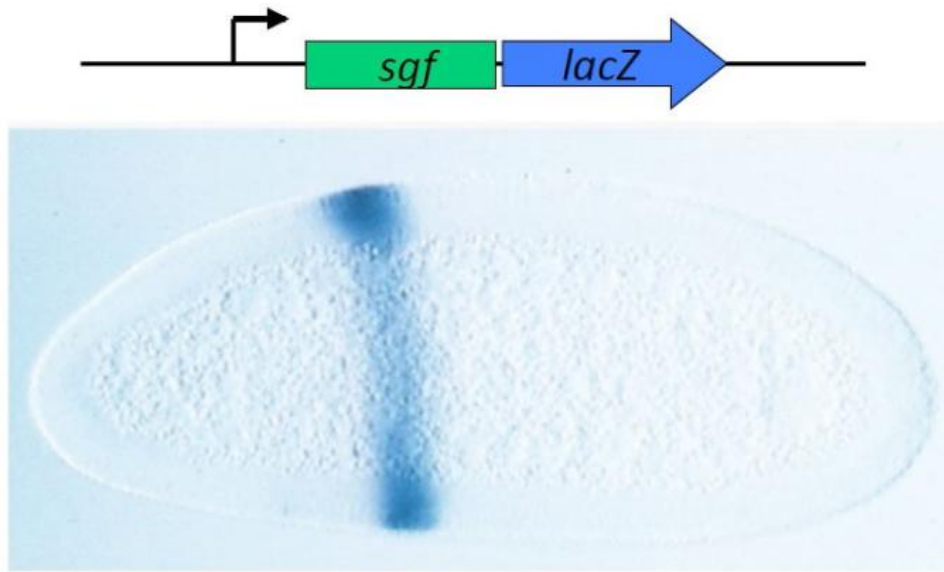
+ IPTG – expressão *ON*
- IPTG – expressão *OFF*

Vetores de expressão indutível

Aplicação do estudo do operon Lac

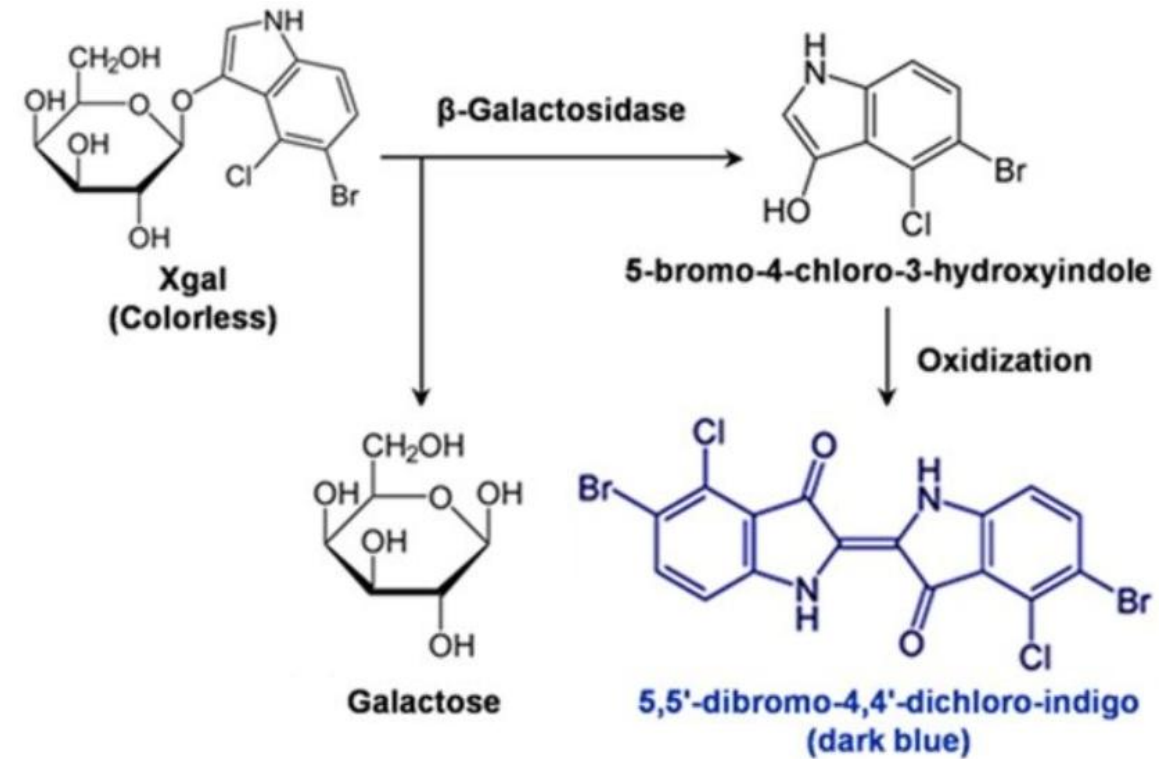
Ferramentas geradas pelo estudo operon *lac*

Fusões gênicas



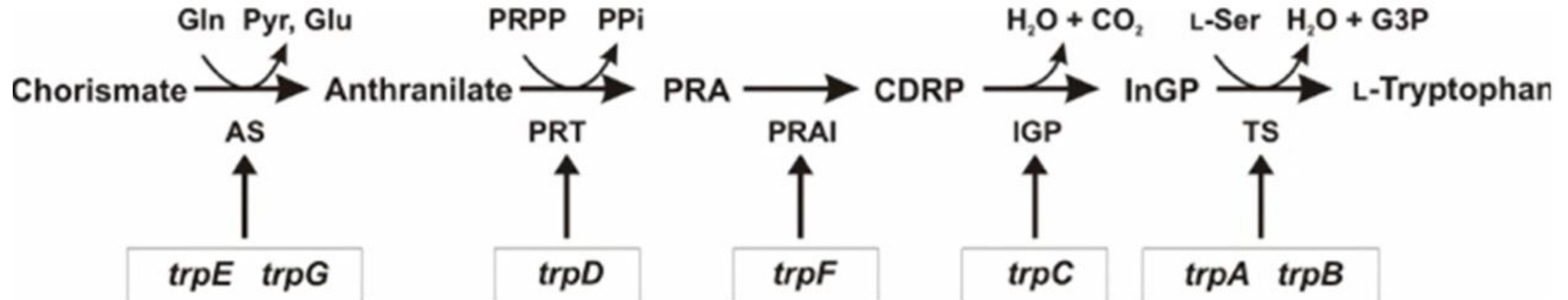
Um gene expresso em uma faixa de células de um embrião de *Drosophila* visualizado com *lacZ*

lacZ é o que chamamos de um “gene repórter”

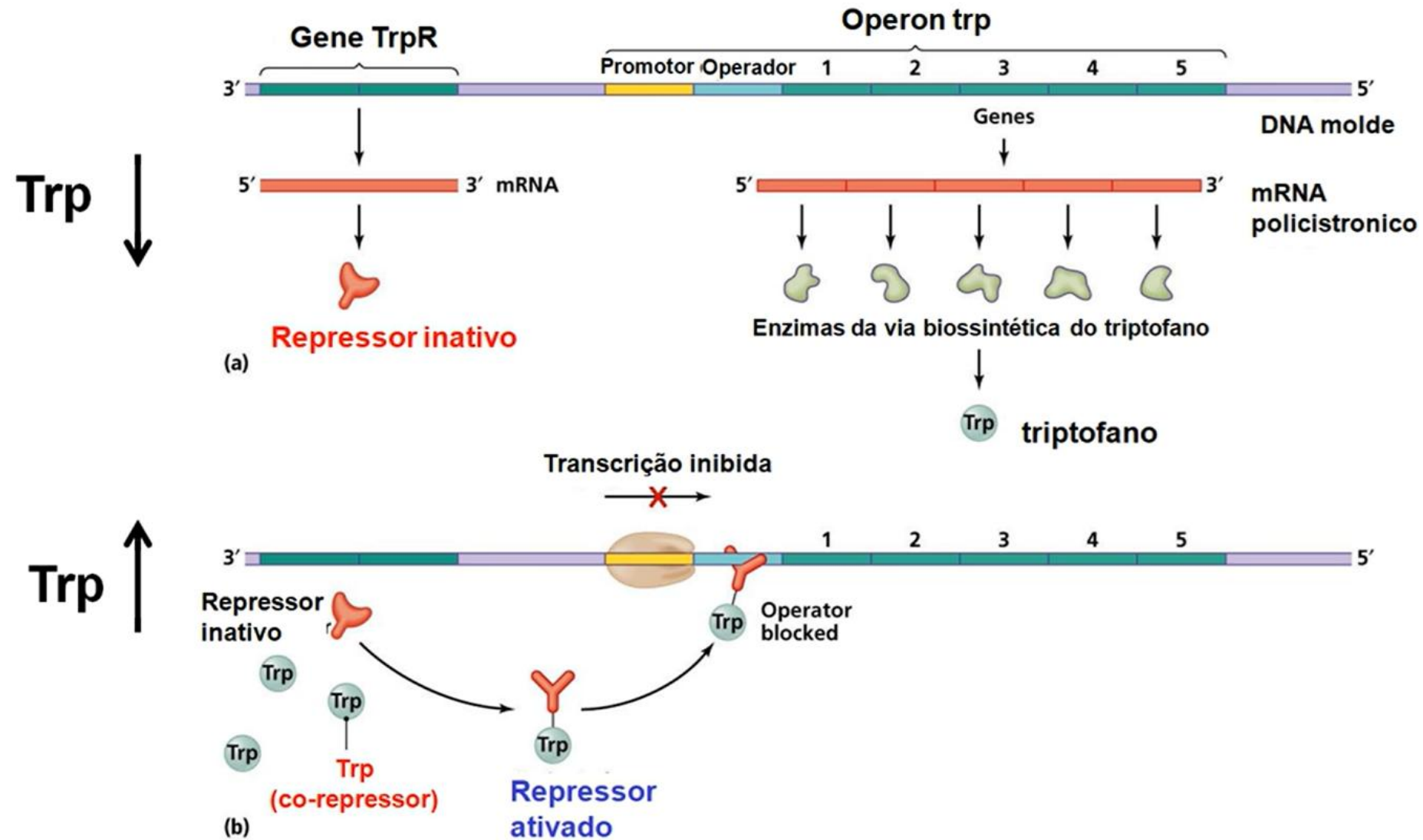


Operon Trp (Tryptofano)

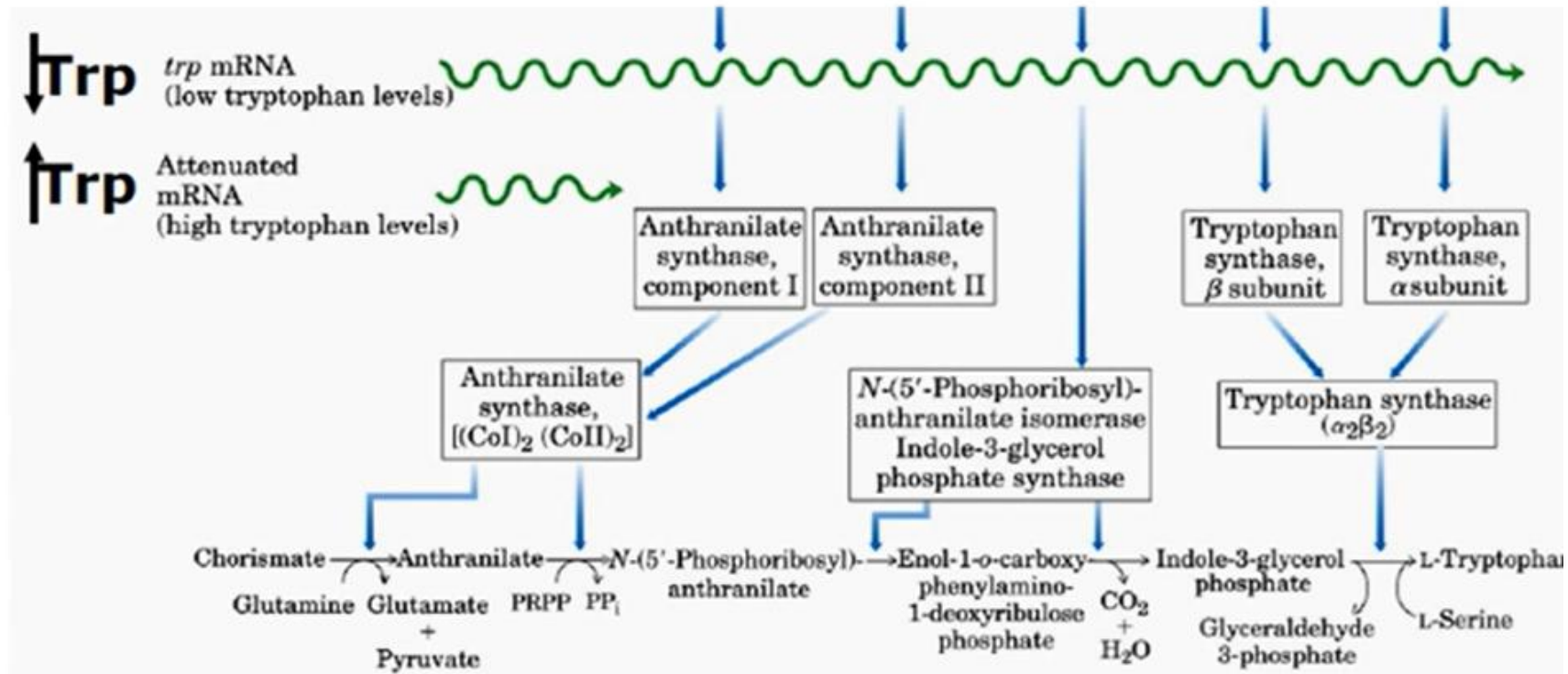
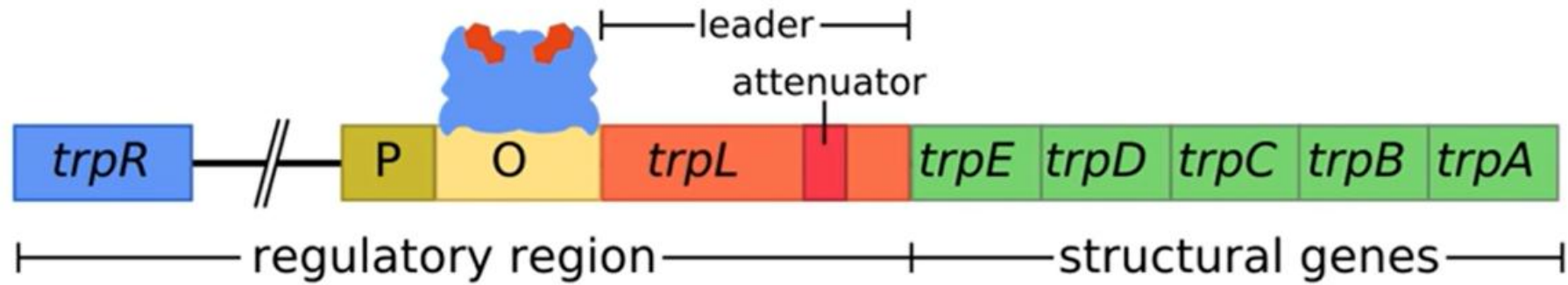
biossíntese de triptofano envolve os produtos de 7 genes



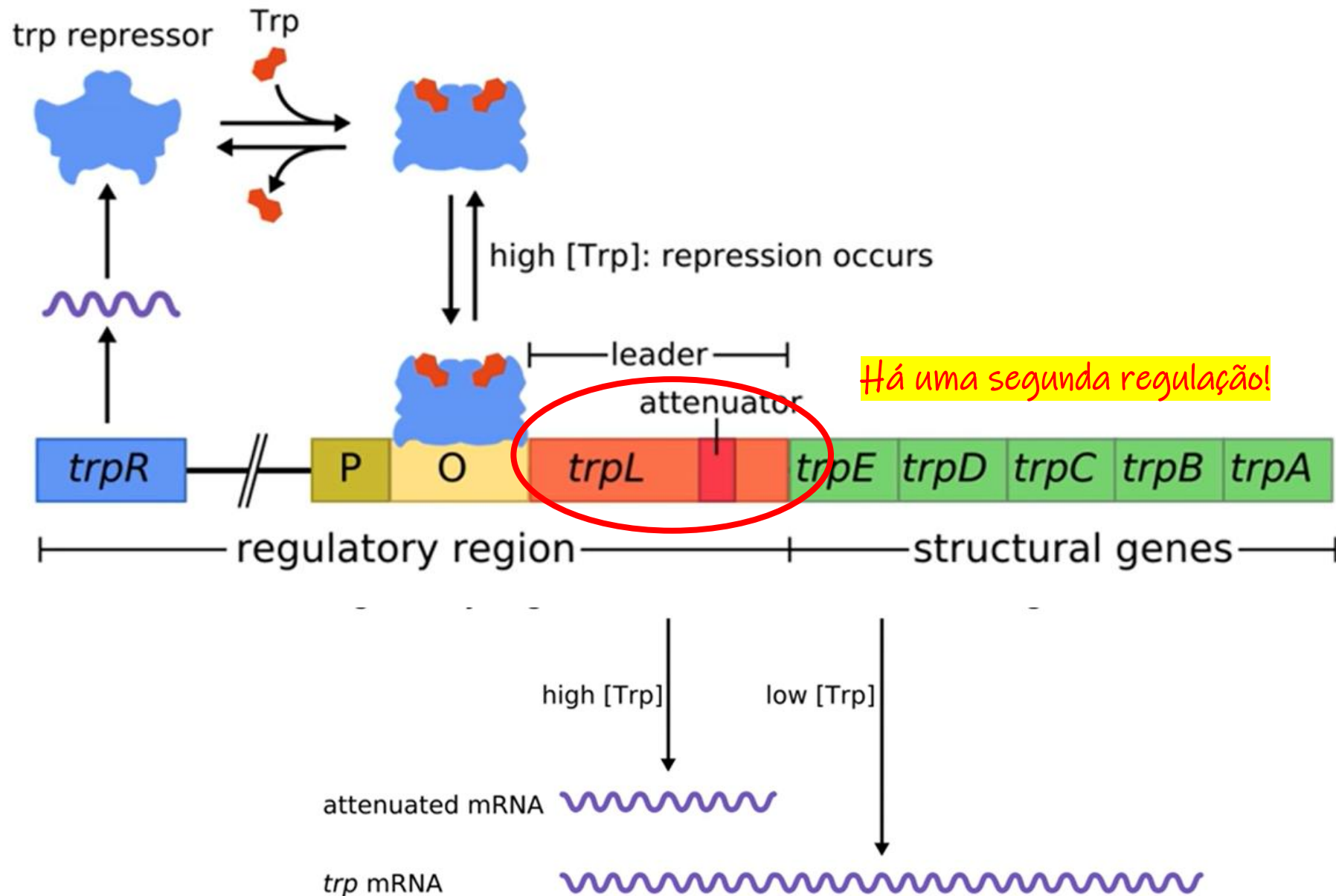
Operon Trp (Tryptofano)



Operon Trp (Tryptofano)

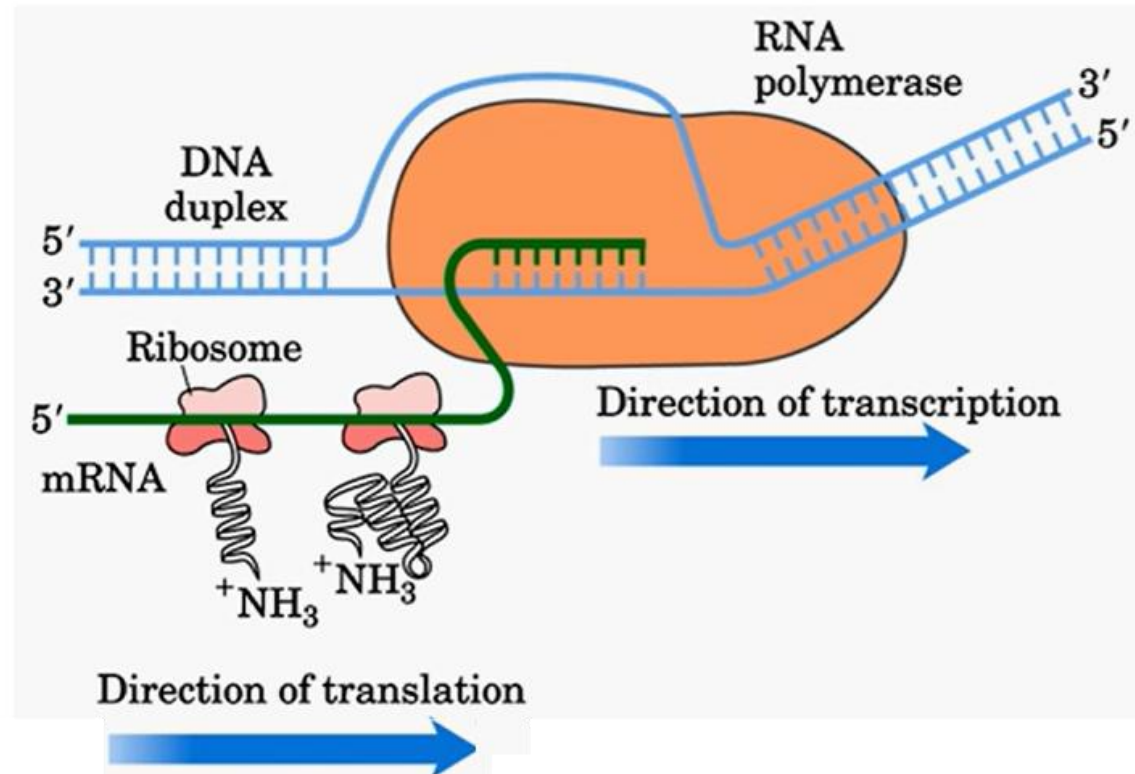


Operon Trp (Tryptofano): Controle pelo repressor



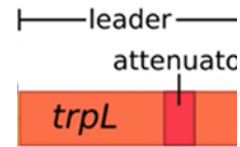
Muitos operons envolvidos na **biossíntese** de **aminoácidos** são regulados por **atenuação da transcrição**.

Mecanismo possível em procariotos porque a transcrição e tradução são processos acoplados

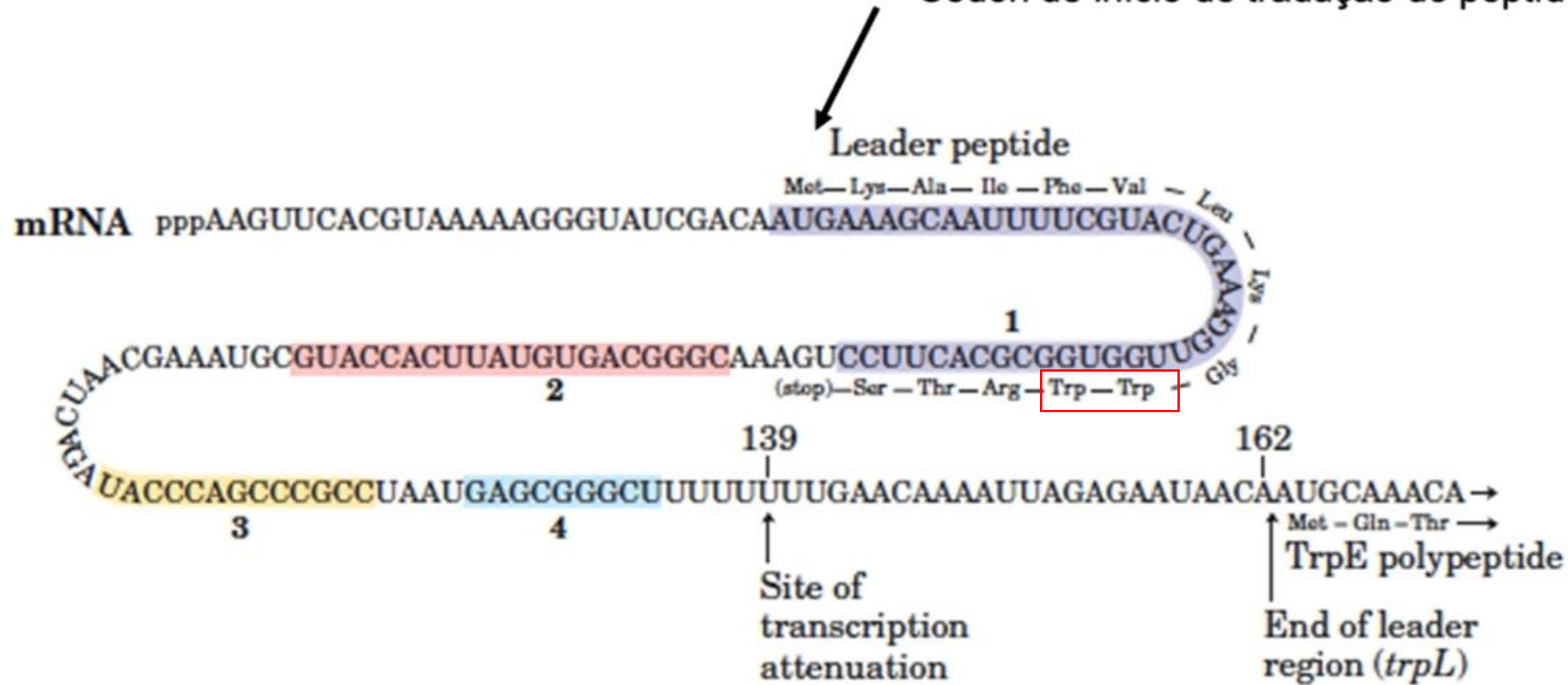


Operon Trp (Tryptofano): Controle pelo repressor

Sequência do mRNA da região líder (TrpL)



Códon de início de tradução do peptídeo líder

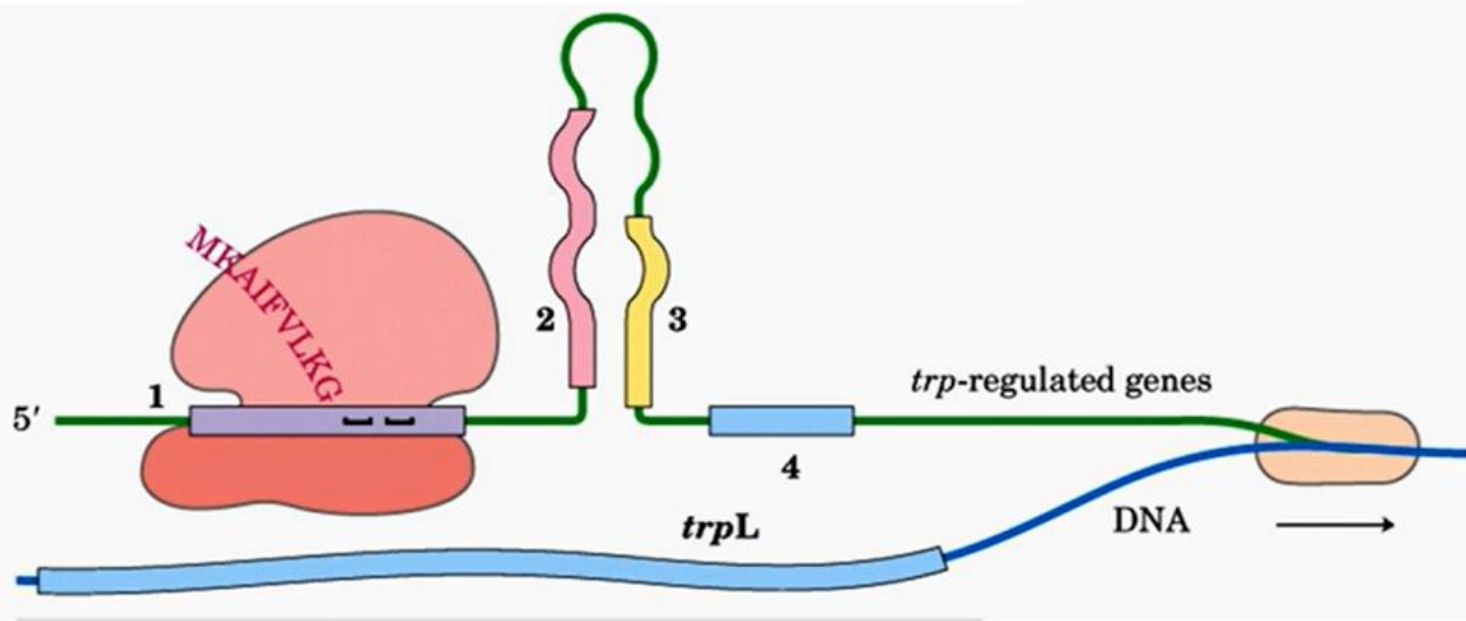


(a)

↓ Trp

Transcrição não é interrompida

- Tradução lenta do peptídeo líder;
- Formação de grampo entre região 2 e 3
- Transcrição progride



↑ Trp

- Tradução rápida do peptídeo líder
- Formação de grampo entre região 3 e 4
 - Transcrição interrompida

Interrupção prematura da transcrição

Grampo atenuador

Atenuação

