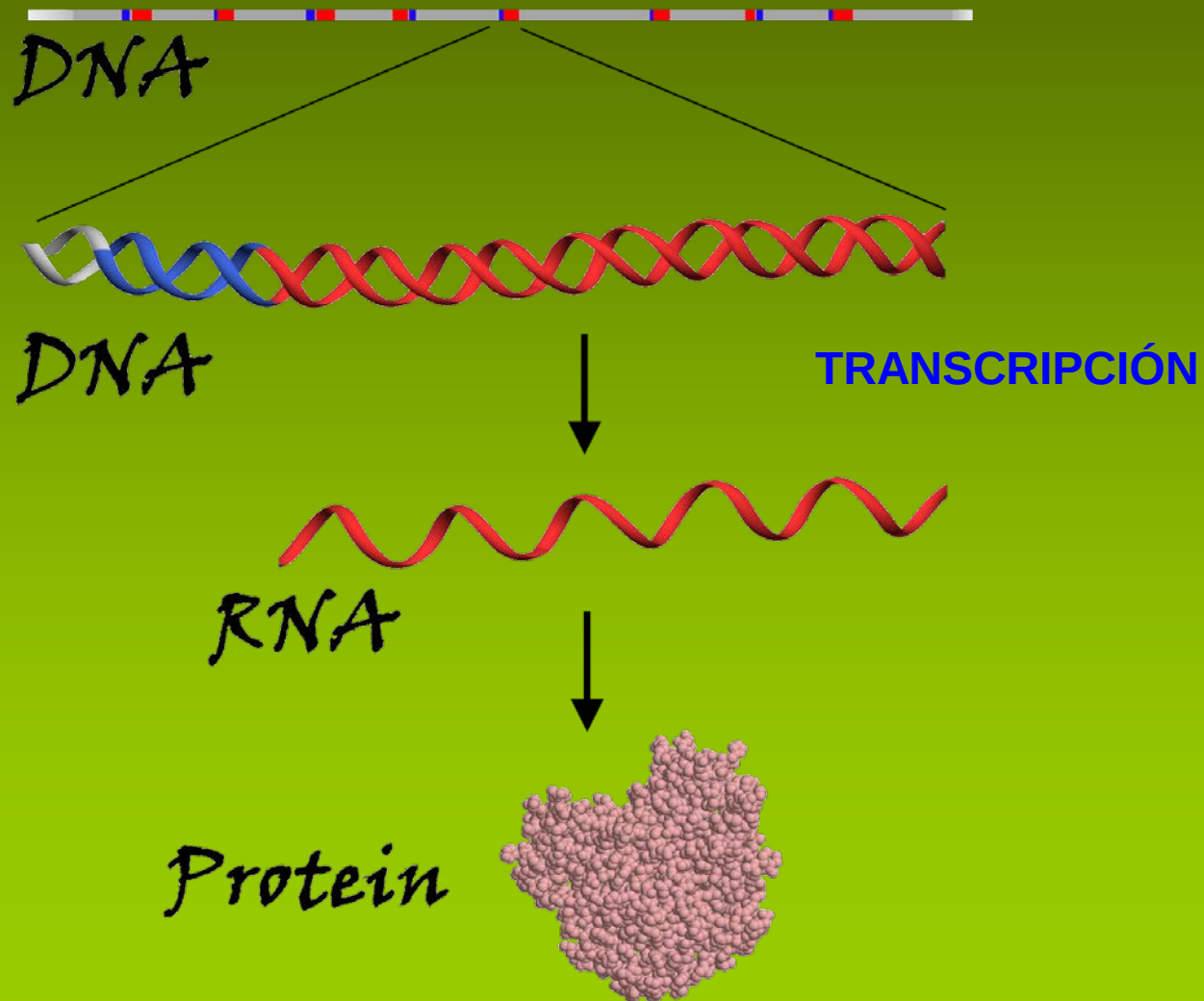


El "dogma" central del flujo de la información genética

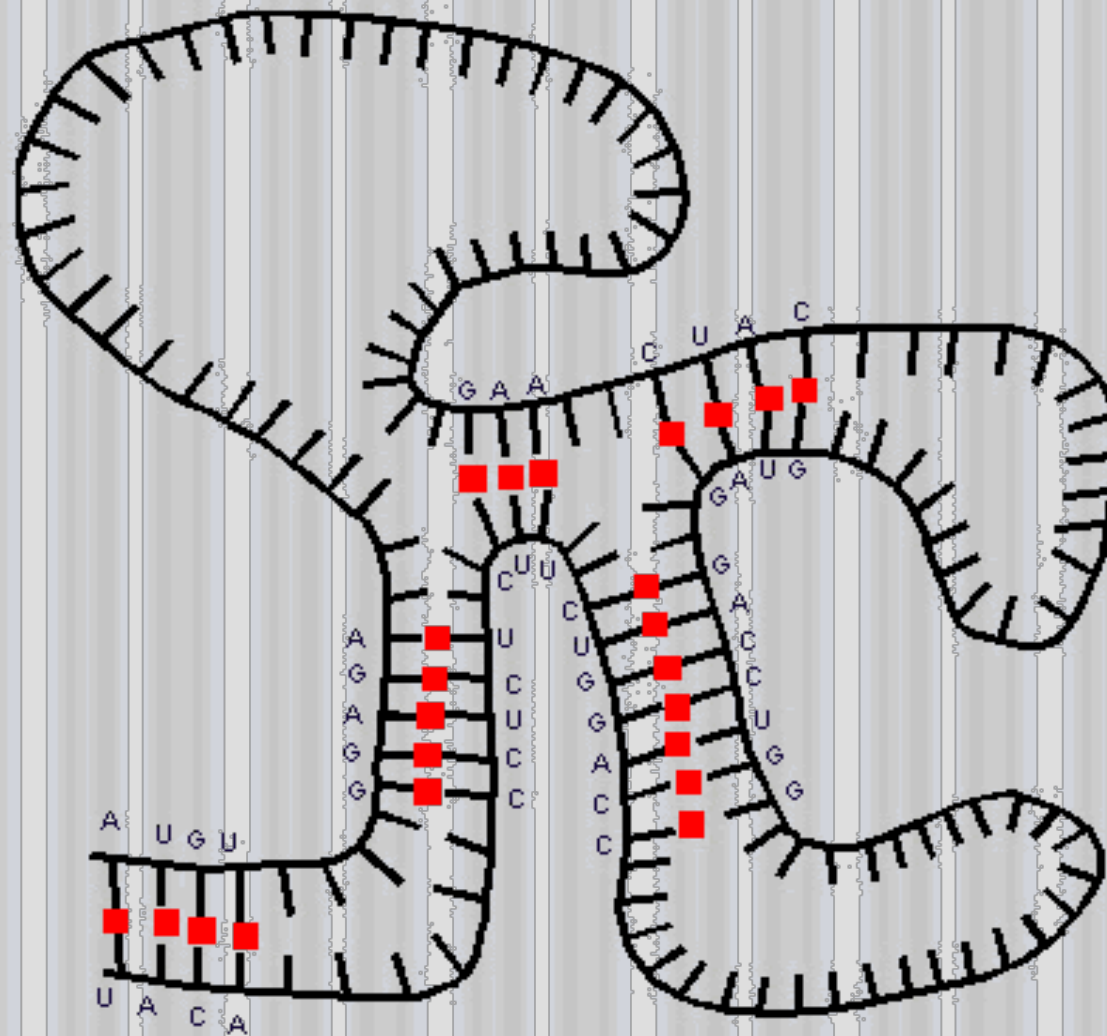


Propiedades del RNA

- ☐ Cadena simple, compuesto por una sola hebra.
- ☐ Azúcar ribosa (OH en el carbono 2')
- ☐ Esqueleto azúcar-fosfato en posiciones 5'-3' del azúcar como DNA.
- ☐ Uracilo en vez de Timina, se empareja con Adenina.
- ☐ Catalizador biológico -> Ribozima

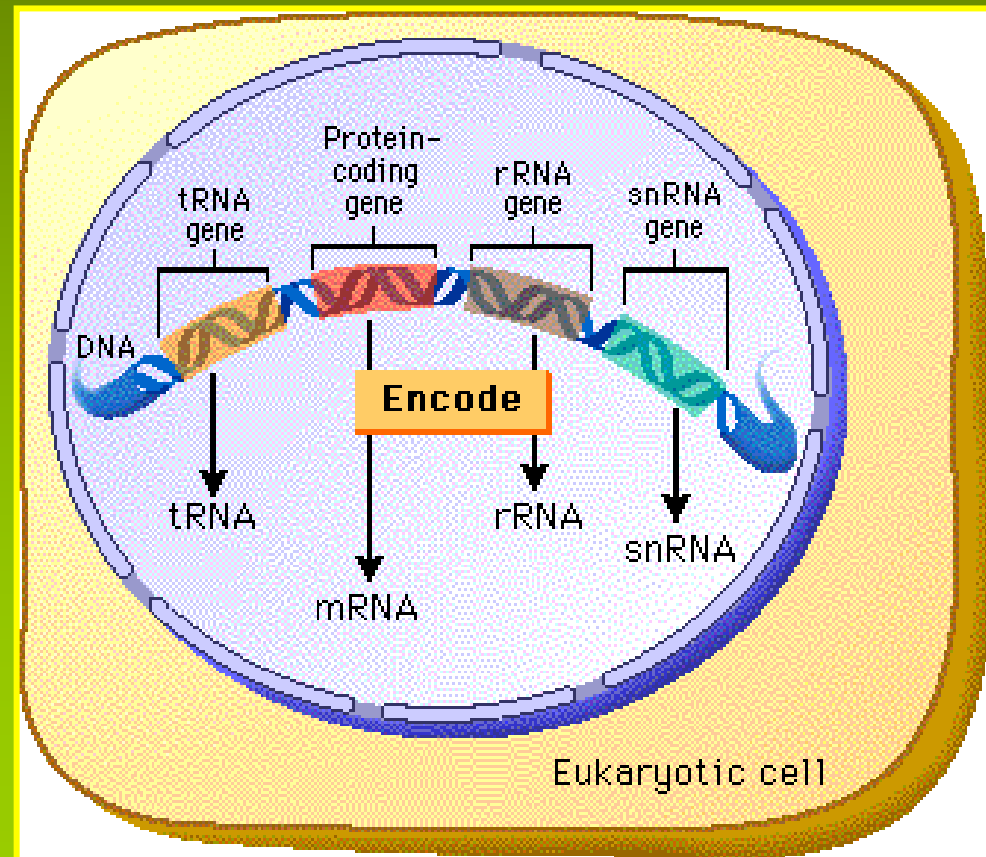
RNA: contorsionista molecular

EL EMPAREJAMIENTO INTRAMOLECULAR DE NUCLEOTIDOS PRODUCE UN PLEGAMIENTO DE LA MOLECULA DE RNA



Tipos de RNA

- RNA mensajero (mRNA)
- RNA funcional:
 - RNA de transferencia (tRNA)
 - RNA ribosómico (rRNA)
 - RNA nuclear pequeño (snRNA)



TRANSCRIPCIÓN

- **Transcripción**: Es la síntesis de un ARNm a partir de una cadena de ADN que sirve de molde. Enzima: **RNA polimerasa**.

- Propiedades que hacen posible la síntesis del transcripto de RNA:

1. COMPLEMENTARIEDAD ENTRE BASES

A-U, C-G, G-C, T-A

2. UNIÓN DE PROTEÍNAS ESPECÍFICAS AL DNA (RNA Polimerasa y otras proteínas que actúan como factores de transcripción).

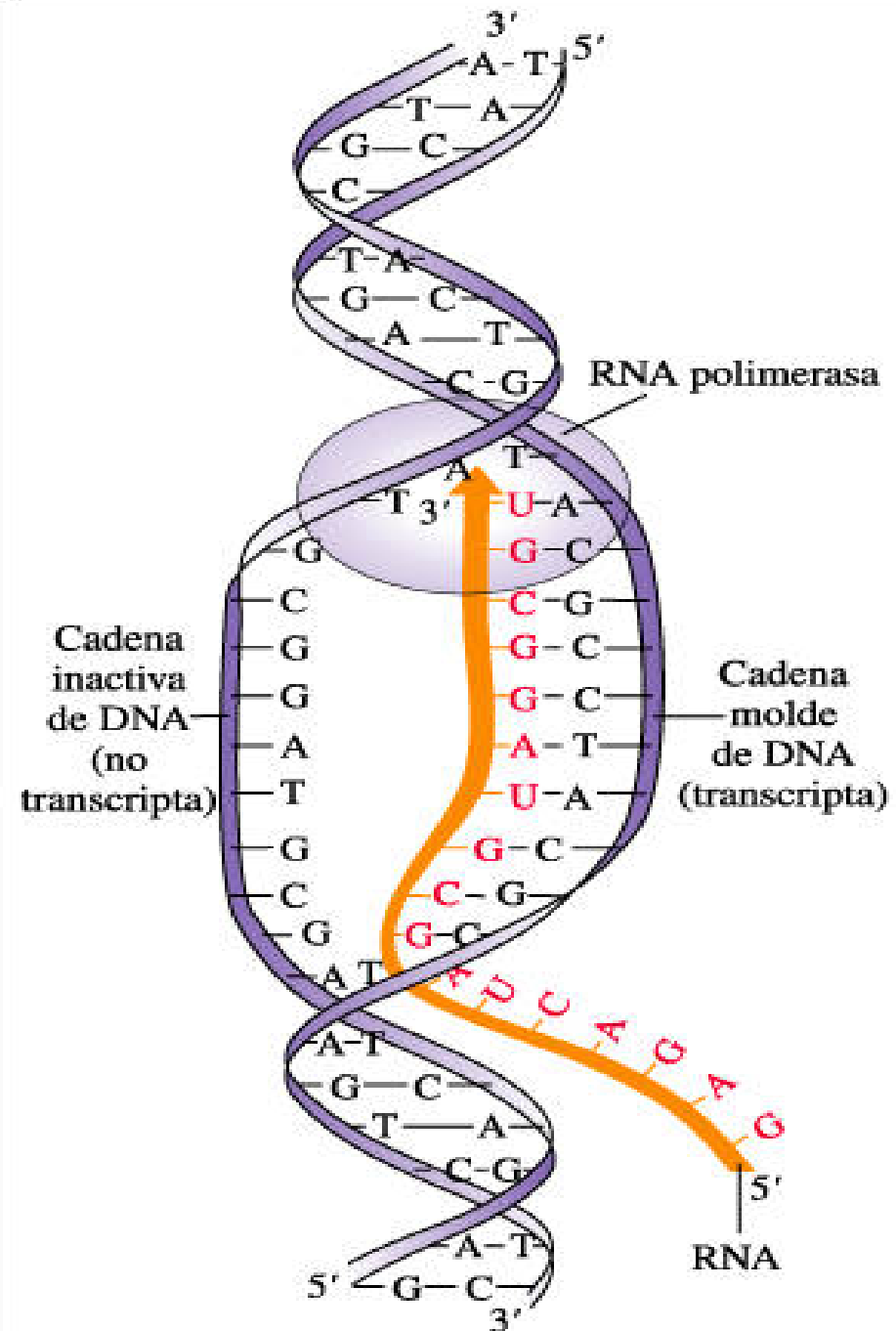
Nomenclatura de las cadenas en relación a la transcripción

En este caso,

(5') CGCTATAGCG (3') → *cadena inactiva de DNA*

(3') GCGATATCGC (5') → *cadena molde del DNA*

(5') CGCUAUAGCG (3') → *transcrito de RNA*

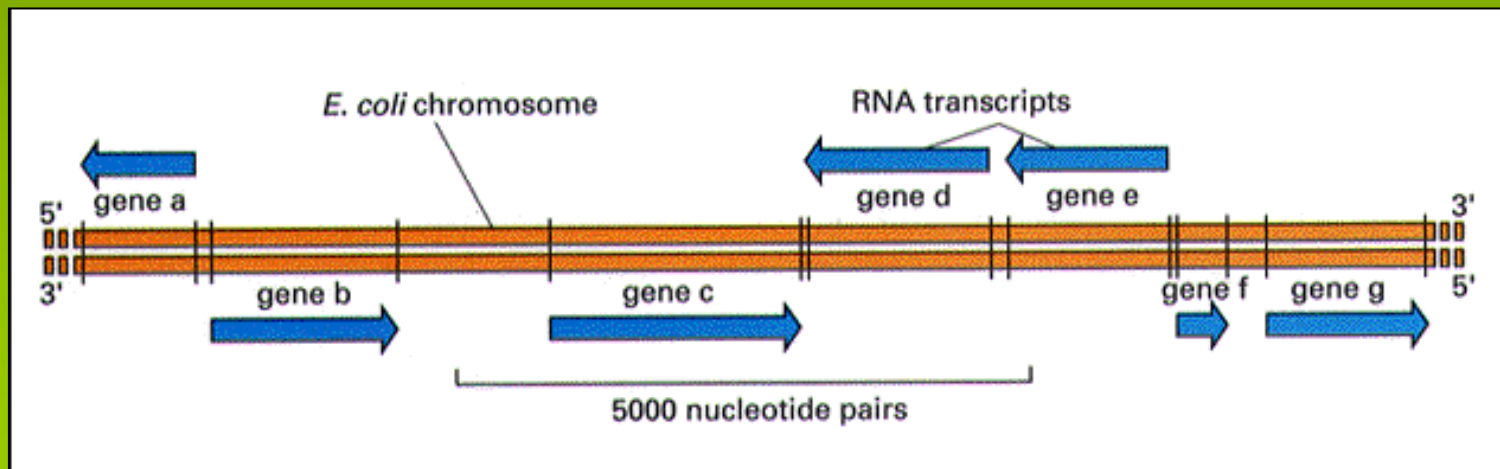




¿Qué cadena de la doble hélice es la codificadora?

Depende de cada gen, no es una propiedad del cromosoma.

Orientación de la transcripción



Orientación de la transcripción

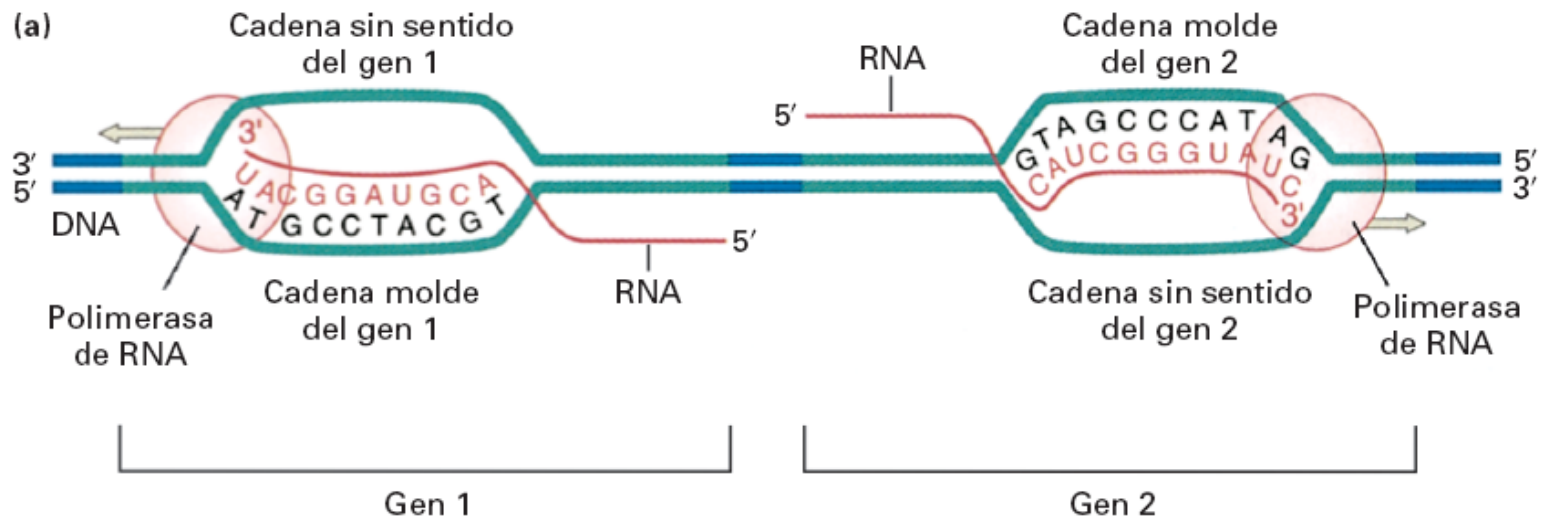
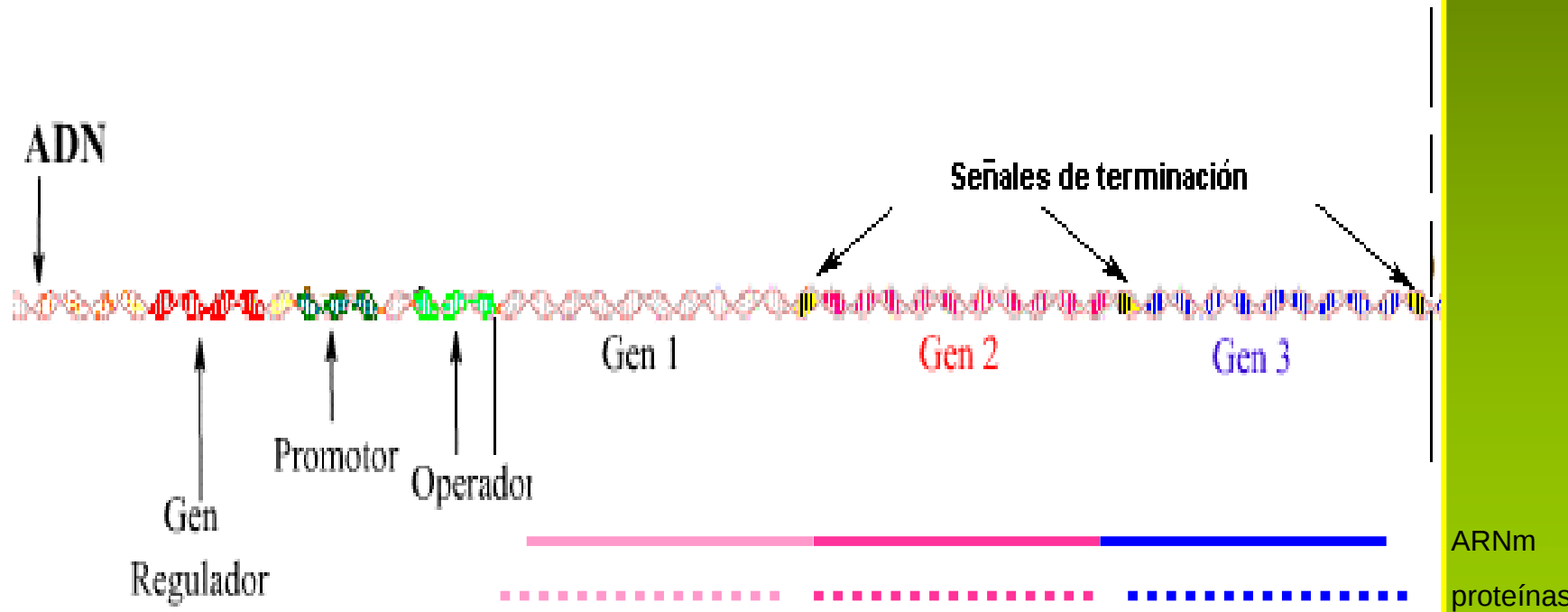


Figura 10-6a. Transcripción de dos genes.

“Transcripto de RNA Policistrónico en procariotas”

ESQUEMA SIMPLIFICADO DEL SISTEMA OPERON



Cistrón: segmento de ADN que codifica para un solo polipéptido.

Etapas de la t

- **Iniciación:**

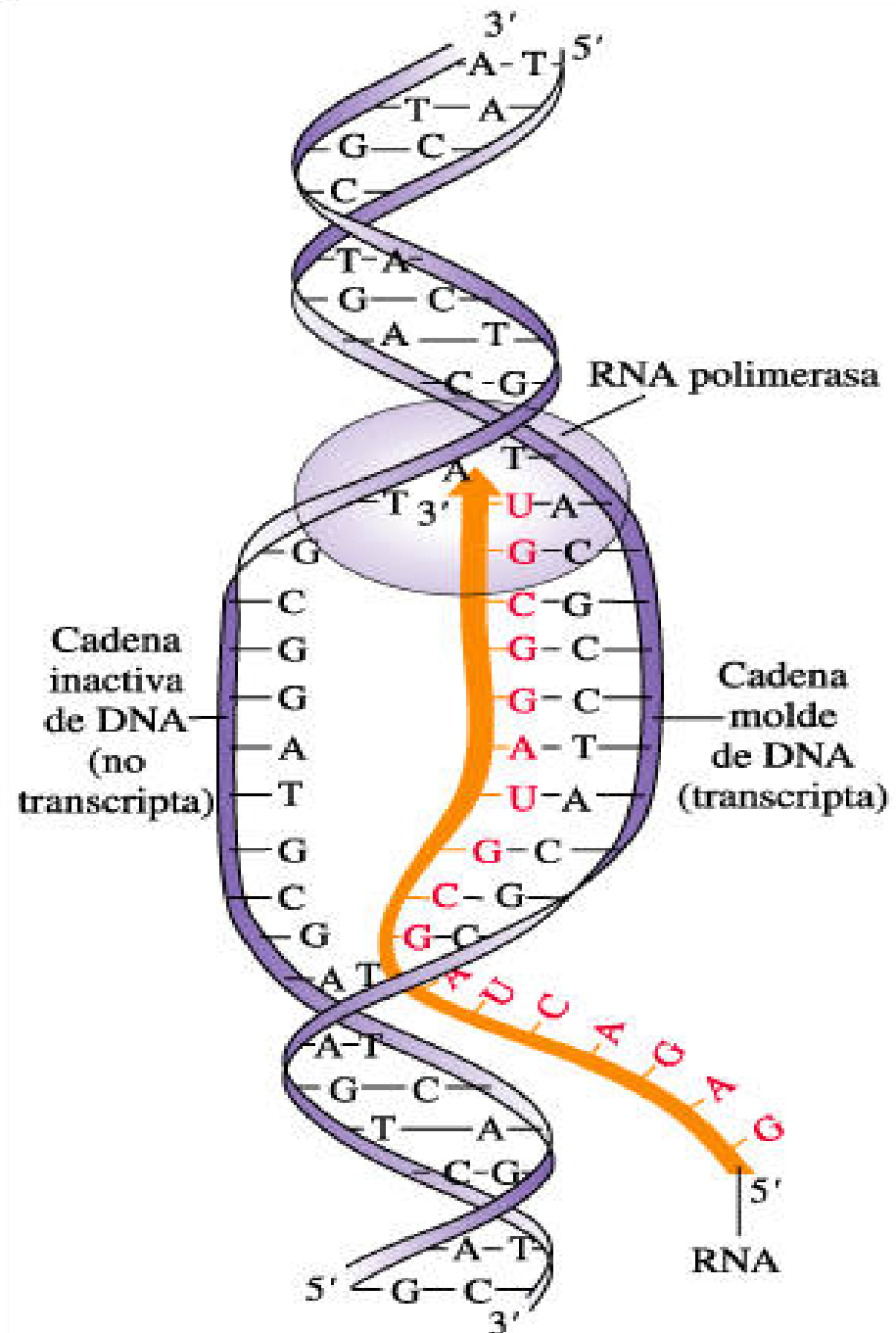
- Secuencias promotoras que se unen a la RNA polimerasa en la Caja TATA (-25 pb) y CAAT (-80 pb).

- **Elongación:**

- 5' → 3'

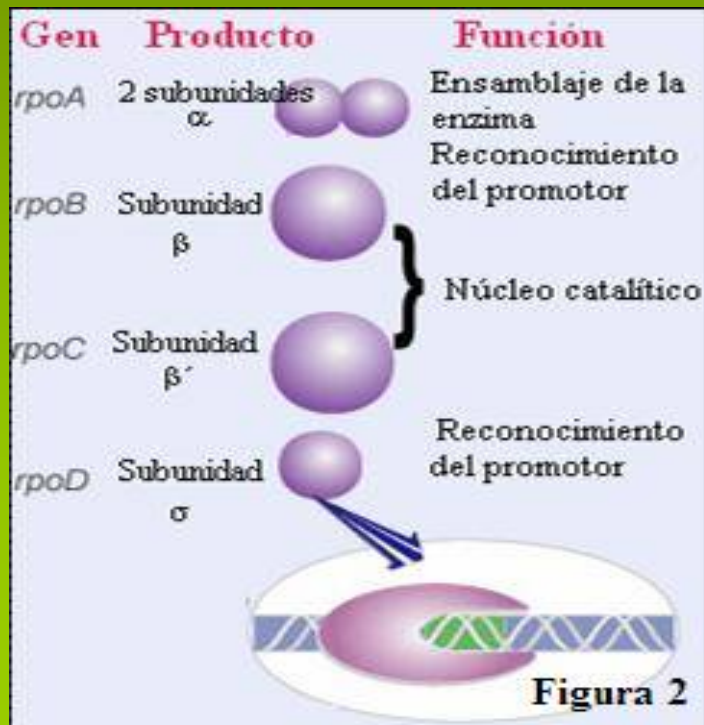
- **Terminación:**

- Señales de terminación.

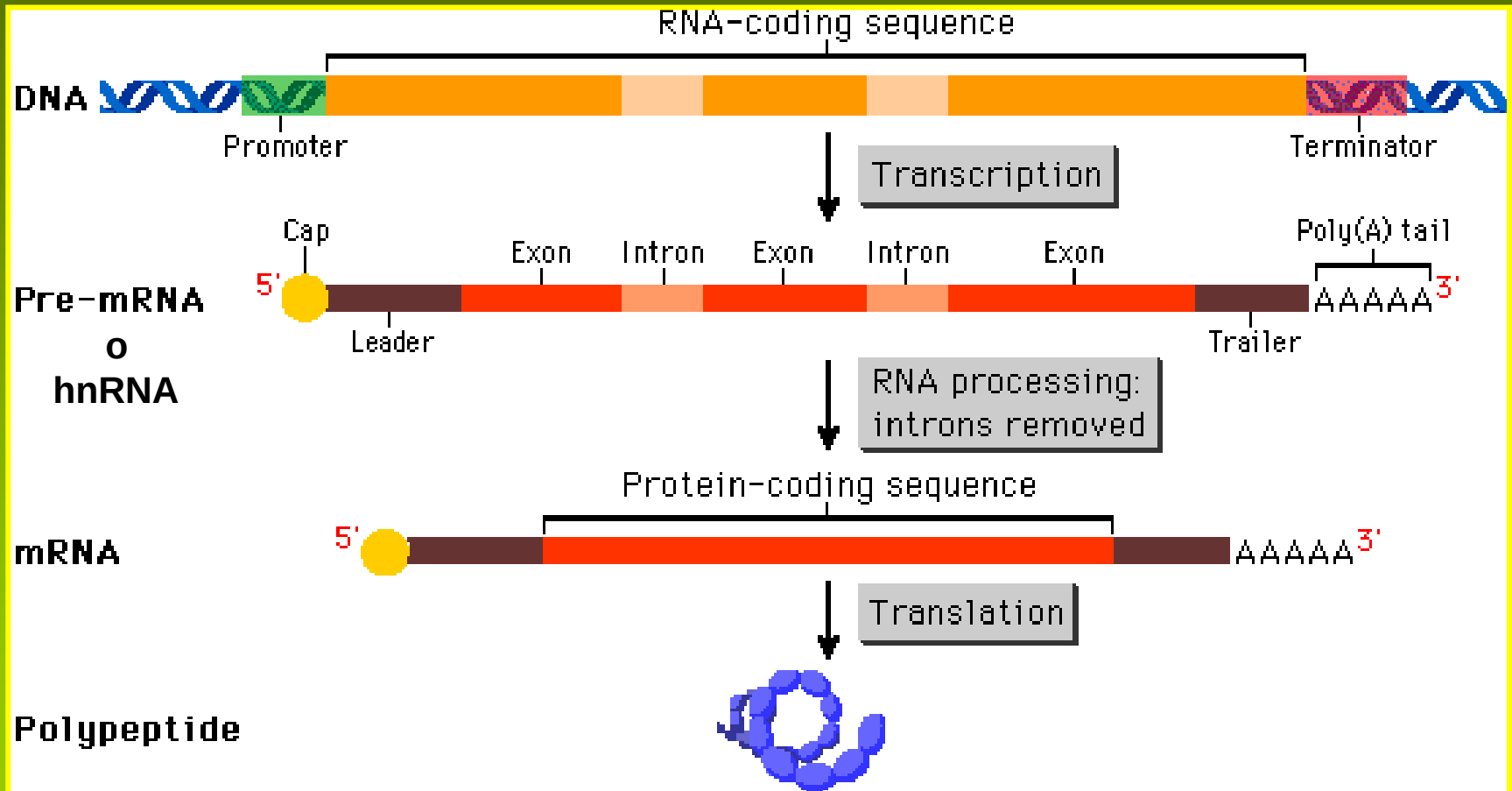


ARN polimerasa procariota

- En procariotas una sola polimerasa (RNA Polimerasa) se encarga de transcribir el DNA en las diferentes clases de RNA.
- El **cofactor σ** tiene la propiedad de disociarse del resto de subunidades durante el proceso dejando el núcleo central de la enzima al descubierto.
- * HOLOENZIMA = 5 subunidades (con cofactor σ) → Capaz de iniciar la transcripción.
- * APOENZIMA = 4 subunidades (el cofactor σ disociado) → a partir del octavo nucleótido transcripto el cofactor σ se separa y la apoenzima continúa transcribiendo. Caso contrario esta es la forma inactiva de la polimerasa.



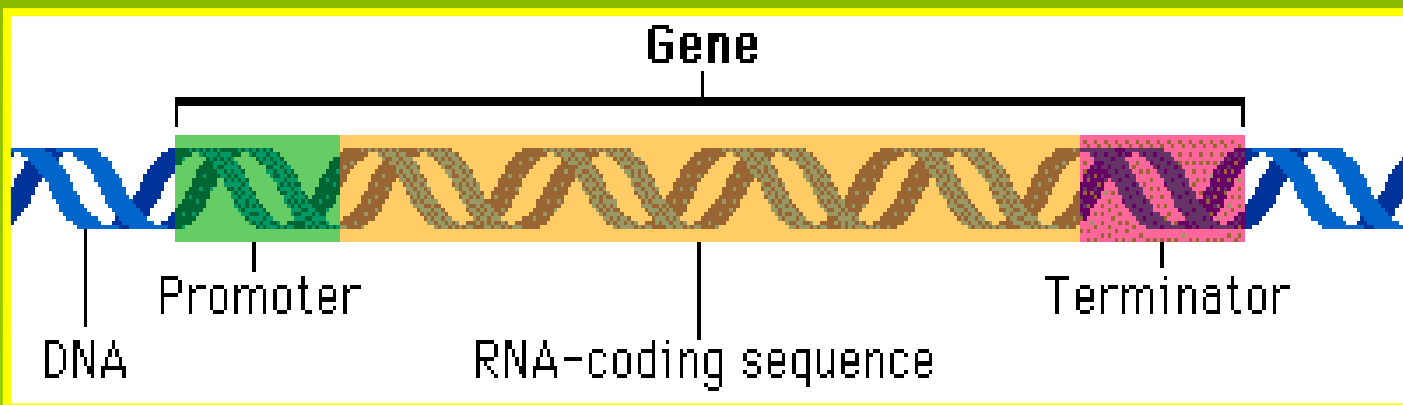
“Transcripto de RNA Monocistrónico en eucariotas”



Cistrón: segmento de ADN que codifica para un solo polipéptido

Pasos de la transcripción

- La transcripción inicia con la **descondensación** de la cromatina (ADN + histonas). Luego, en la región del promotor, las secuencias de bases conservadas que se unen a la ARN polimerasa: Caja TATA (-25 pb) y CAAT (-70 pb) son reconocidas por los factores generales de transcripción y la RNA polimerasa (enzima encargada de realizar la síntesis del mensajero).
- La elongación es en dirección 5' - 3'.
- La terminación se debe a secuencias de bases específicas (terminador).



ARN Polimerasas eucariotas

- Existen tres tipos de RNA polimerasa

La I, la II y la III

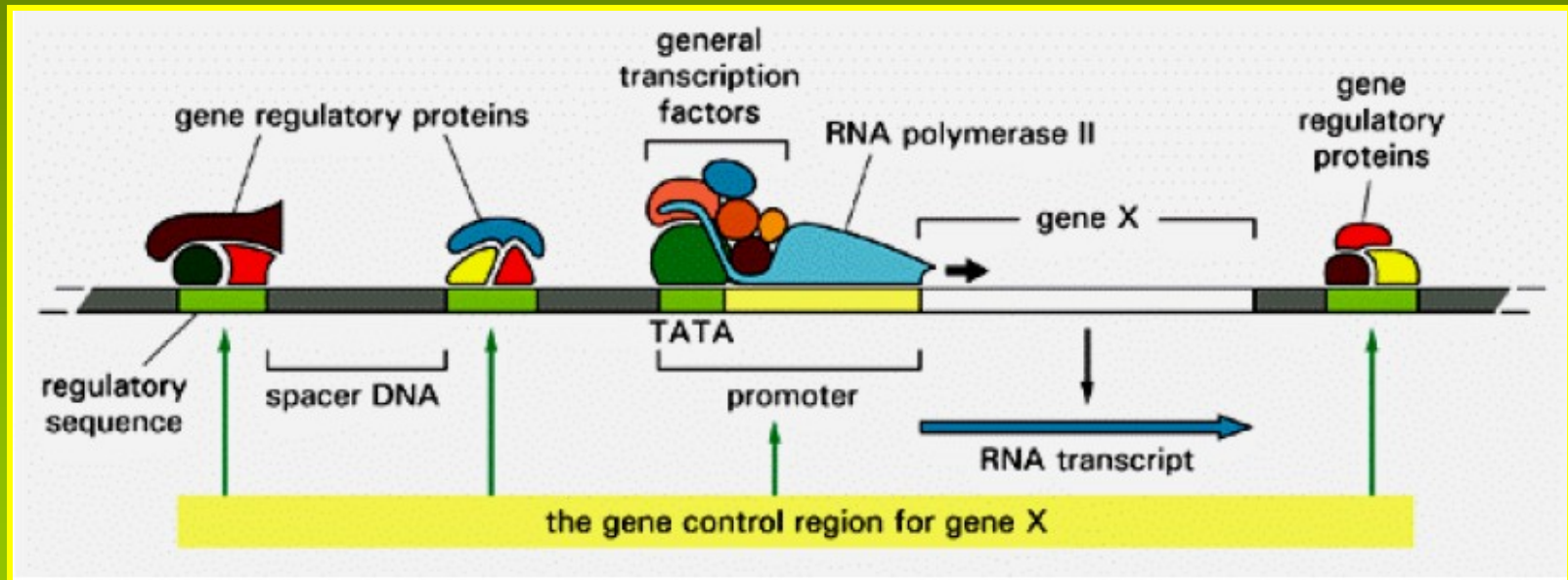
- **RNA polimerasa I**, 13 subunidades. Se localiza en el núcleo y en el nucleolo. -> Síntesis de rARN 45S.
- **RNA polimerasa II**, 12 subunidades. Se localiza en el nucleoplasma. -> Síntesis de los hnRNA (transcripto primario), los precursores de los mRNA.
- **RNA polimerasa III**, 17 subunidades. Se localiza en el nucleoplasma. -> Síntesis rRNA 5S y tRNA.

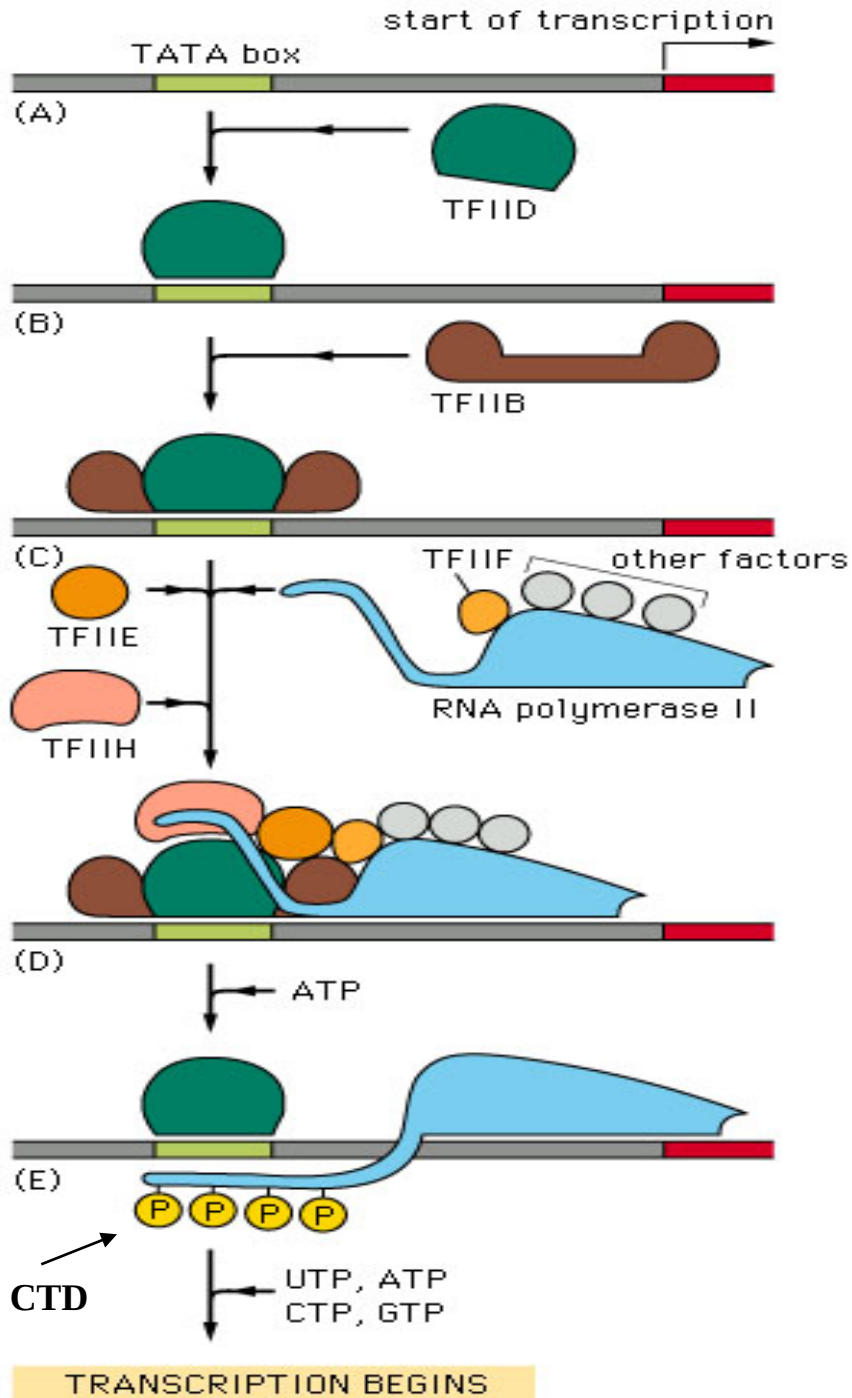
En Organismos Multicelulares...

- Los diferentes tipos celulares del individuo contienen el mismo DNA.
- Distintos tipos de células sintetizan diferentes sets de proteínas.
- Una célula puede cambiar la expresión de sus genes en respuesta a señales externas.

Regulación de la expresión génica en eucariotas

“Genes monocistrónicos”





Factores generales de transcripción:

- TFIID
- TFIIB
- TFIIF
- TFIIE
- **TFIIH**

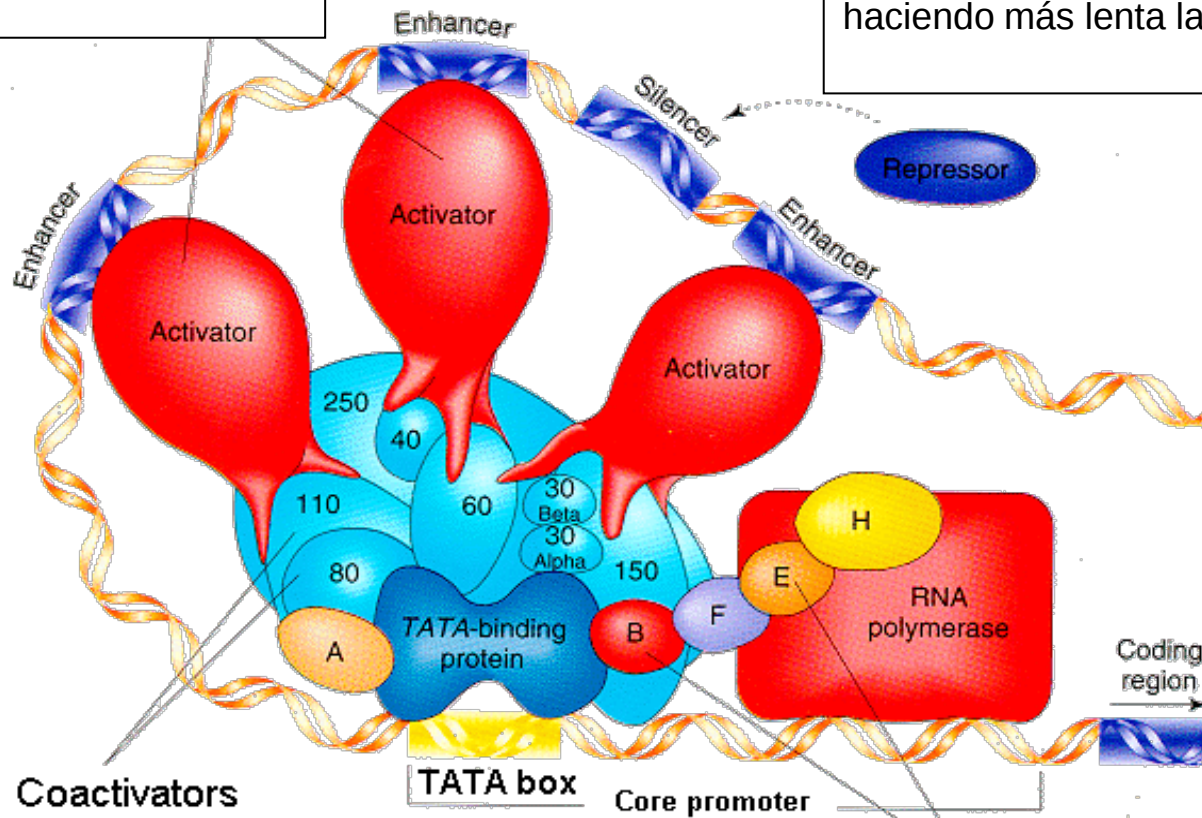
La RNA polimerasa requiere de estos factores para:

- Posicionar correctamente la enzima
- Para regular su actividad

Dominio CTD

Activadores: proteínas que se unen al ADN en las secuencias conocidas como enhancers. Los activadores ayudan a determinar cuales genes serán encendidos y la tasa de transcripción que estos tendrán.

Represores: Proteínas que se unen al ADN en los sitios conocidos como silenciadores. Estos interfieren con el funcionamiento de los activadores, anulando o haciendo más lenta la transcripción.



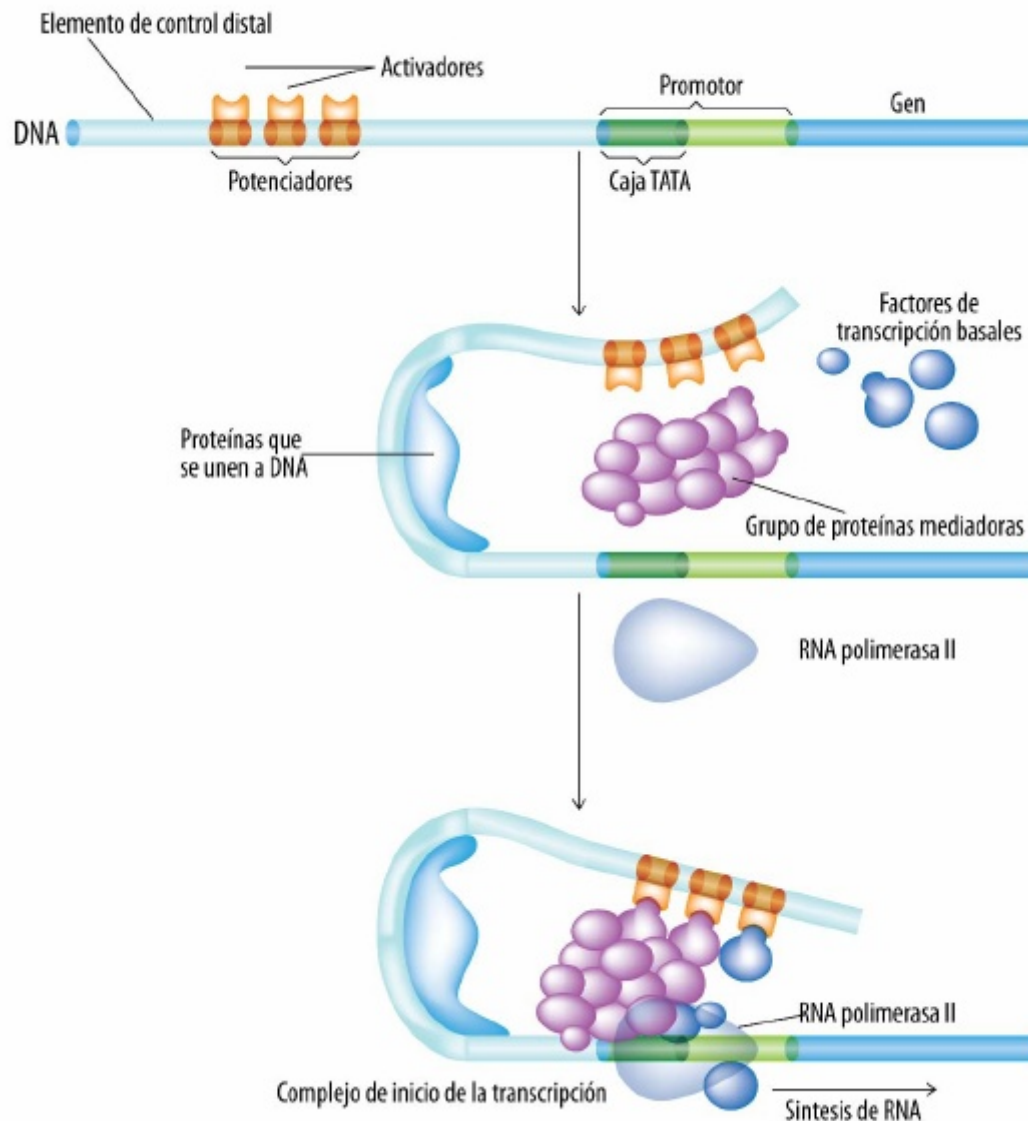
Factores basales de transcripción: son elementos esenciales para la transcripción, pero por sí mismos no pueden incrementar o disminuir la tasa de transcripción.

**Existen complejos de proteínas que integran
señales de regulación, tanto de otros
factores de transcripción, como de señales
provenientes de la célula**



Mediadores

Activación de la transcripción vía “mediador”



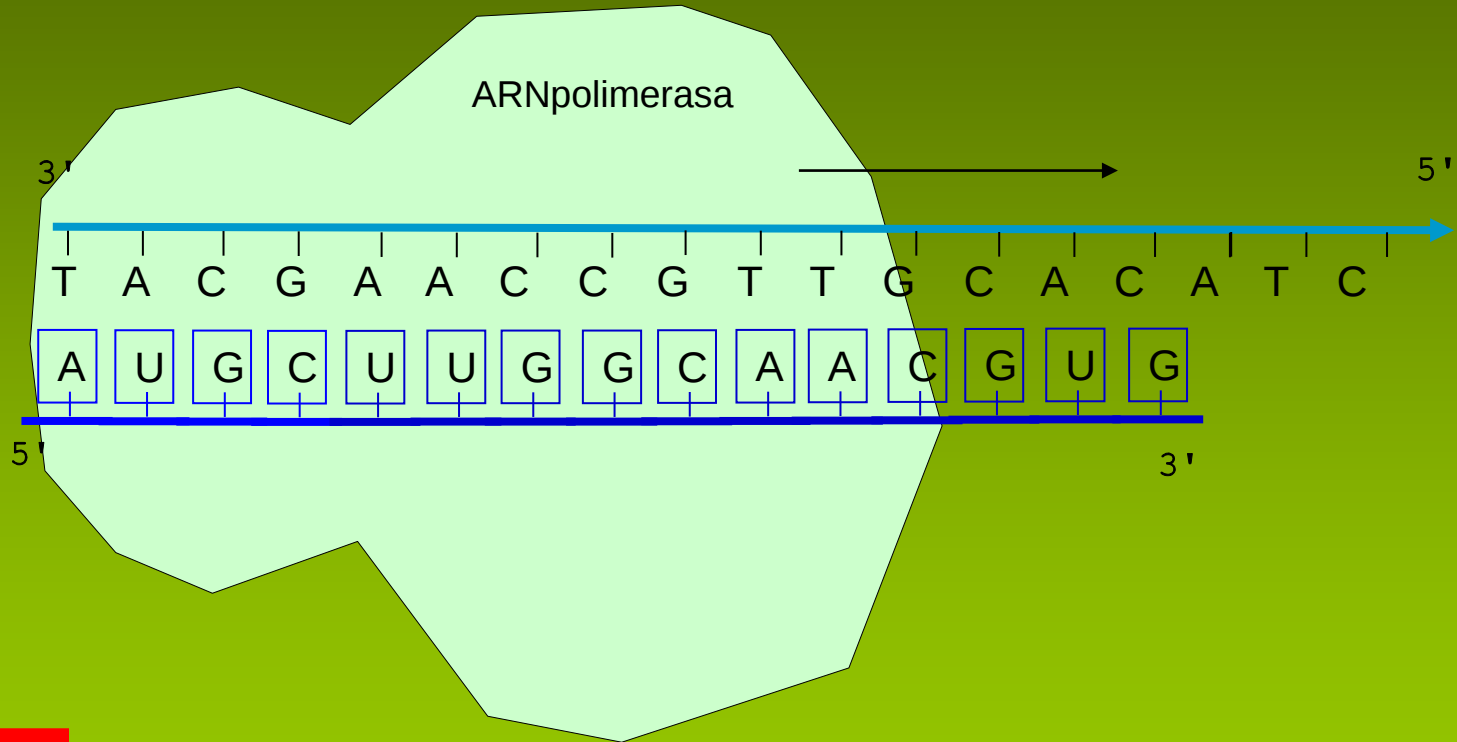
Yeast Mediator	Human Mediator
Srb2	TRAP240
Srb4	TRAP230
Srb5	TRAP220
Srb6	TRAP170
Srb7	TRAP150 α
Srb8	TRAP150 β
Srb9	TRAP100
Srb10	TRAP97
Srb11	TRAP95
Med1	TRAP93
Med2	TRAP80
Med4	TRAP78
Med6	TRAP56
Med7	TRAP37
Med8	TRAP36/28
Med9/Cse2	TRAP34
Med10/Nut2	TRAP33
Med11	TRAP32
Nut1	TRAP26
Rgr1	TRAP24
Sin4	TRAP22
Pgd1/Hrs1	TRAP19
Gal11	TRAP18
Rox3	TRAP15
	TRAP12
23 proteins	25 proteins

A diferencia de los factores de transcripción, estas proteínas no se unen al DNA

- Se unen a la RNA polimerasa
- Pueden regular la actividad kinasa de TFIIH sobre CTD de la RNA Pol.

Transcripción:

1- Iniciación: Una ARN-polimerasa comienza la síntesis del precursor del ARN a partir de unas señales de iniciación, "secuencias consenso", que se encuentran en el ADN.



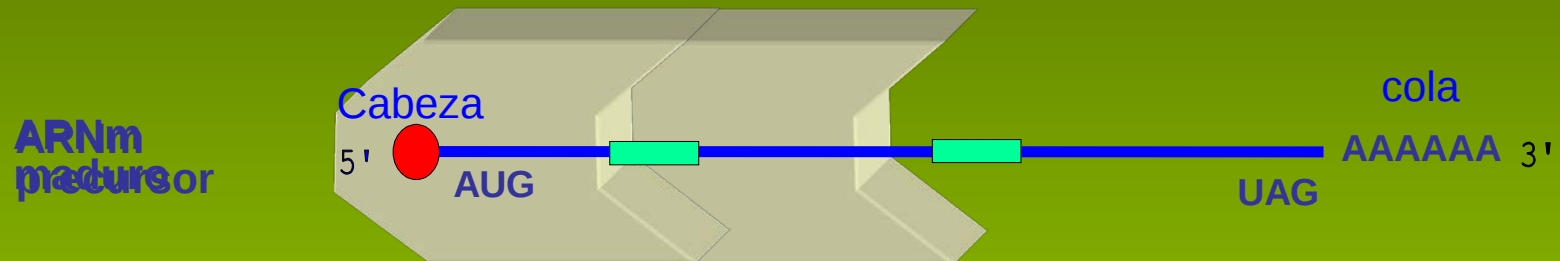
Transcripción:

2. Elongación: La síntesis de la cadena continúa en dirección 5'→3'. Después de 30 nucleótidos se le añade al ARN una **cabeza** (caperuza o líder) de metil-GTP en el extremo 5' con función protectora.

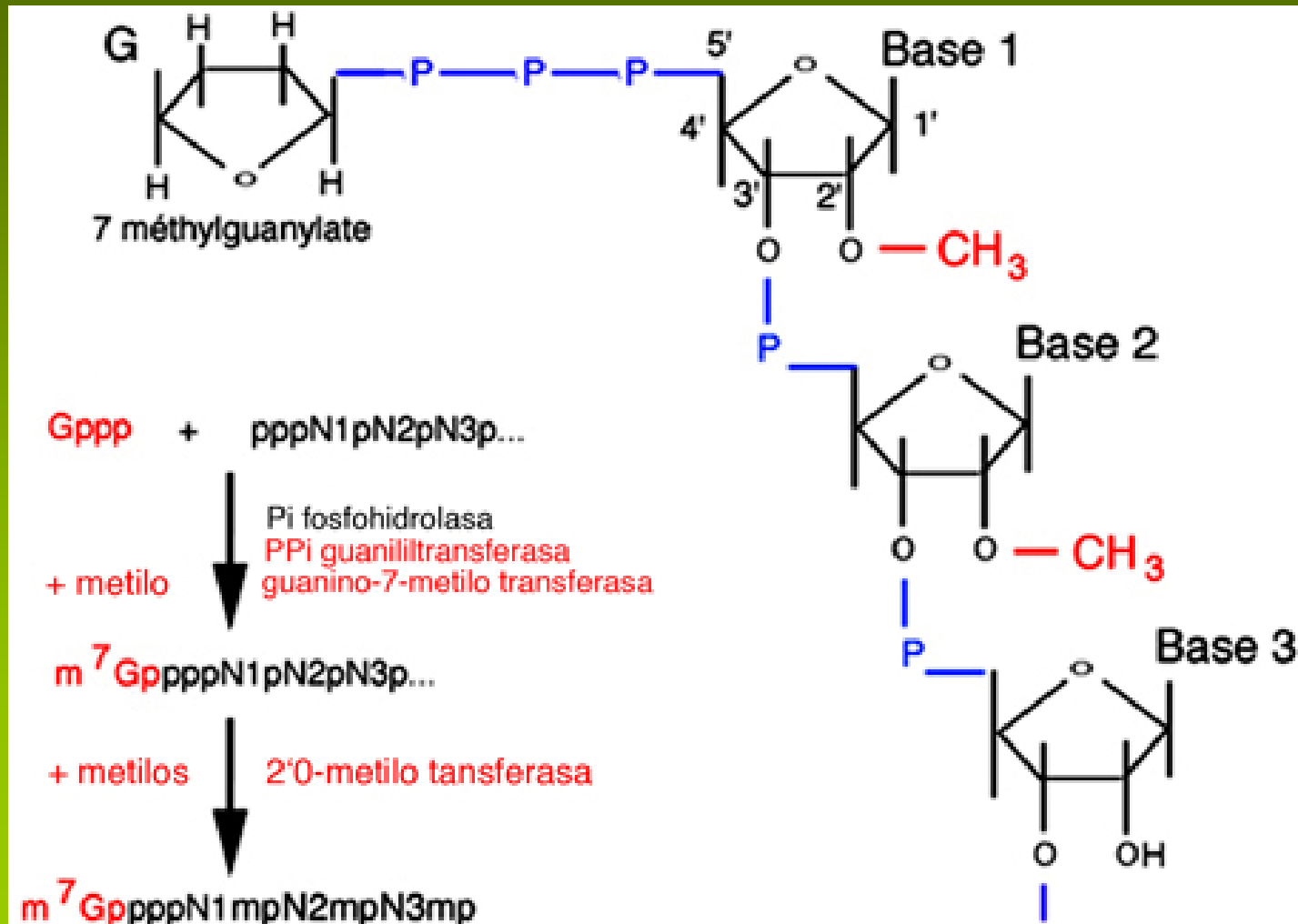
3- Terminación: Una vez que la enzima (ARN polimerasa) llega a la región terminadora del gen finaliza la síntesis del ARN.



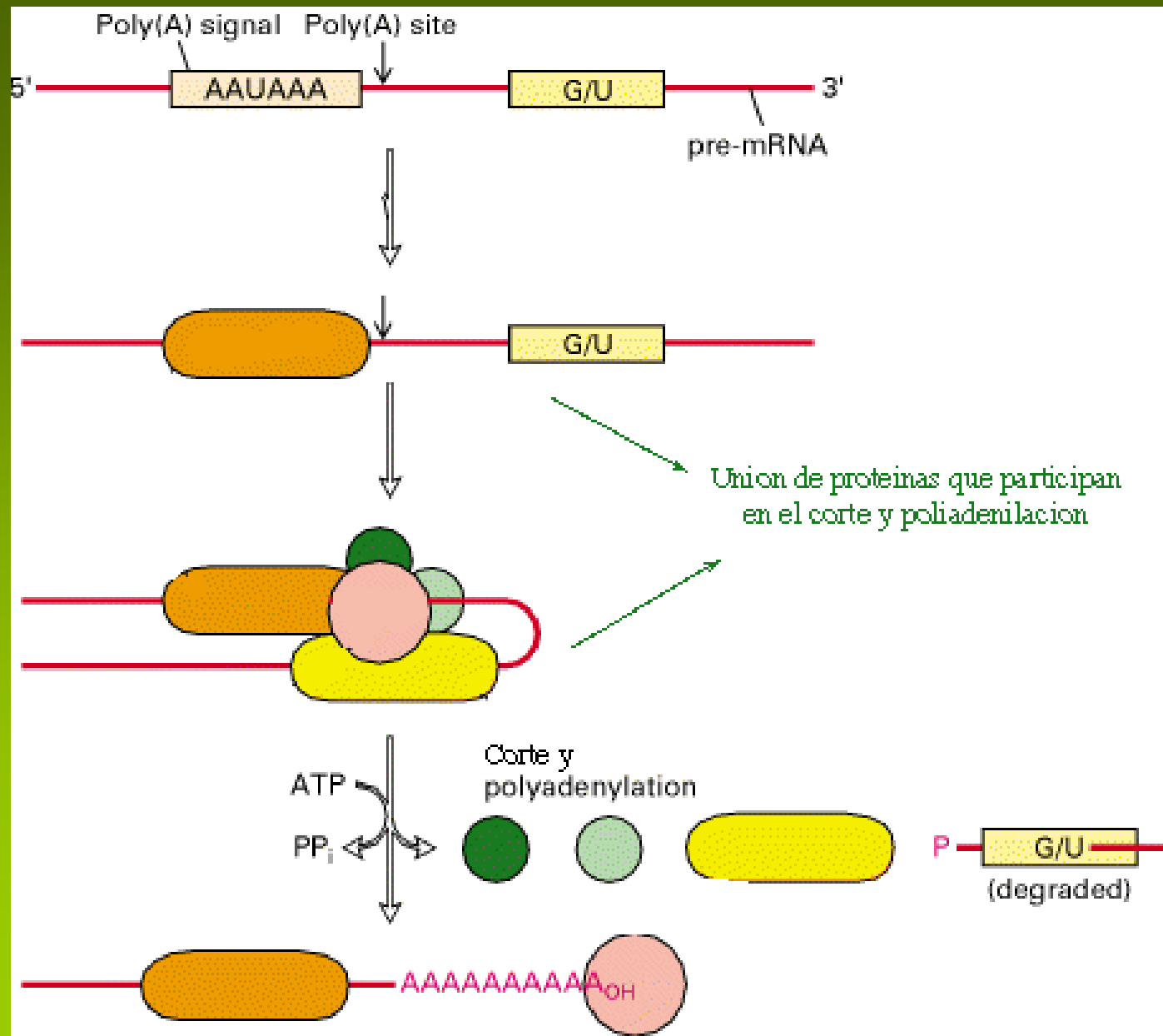
4. Maduración (cont.): El ARNm precursor contiene tanto exones como intrones. Se trata, por lo tanto, de un ARNm no apto para que la información que contiene sea traducida y se sintetice la correspondiente molécula proteica. En el proceso de maduración un sistema enzimático reconoce, corta y retira los intrones y las ARN-ligasas unen los exones, formándose el **ARNm maduro (SPLICING)**.



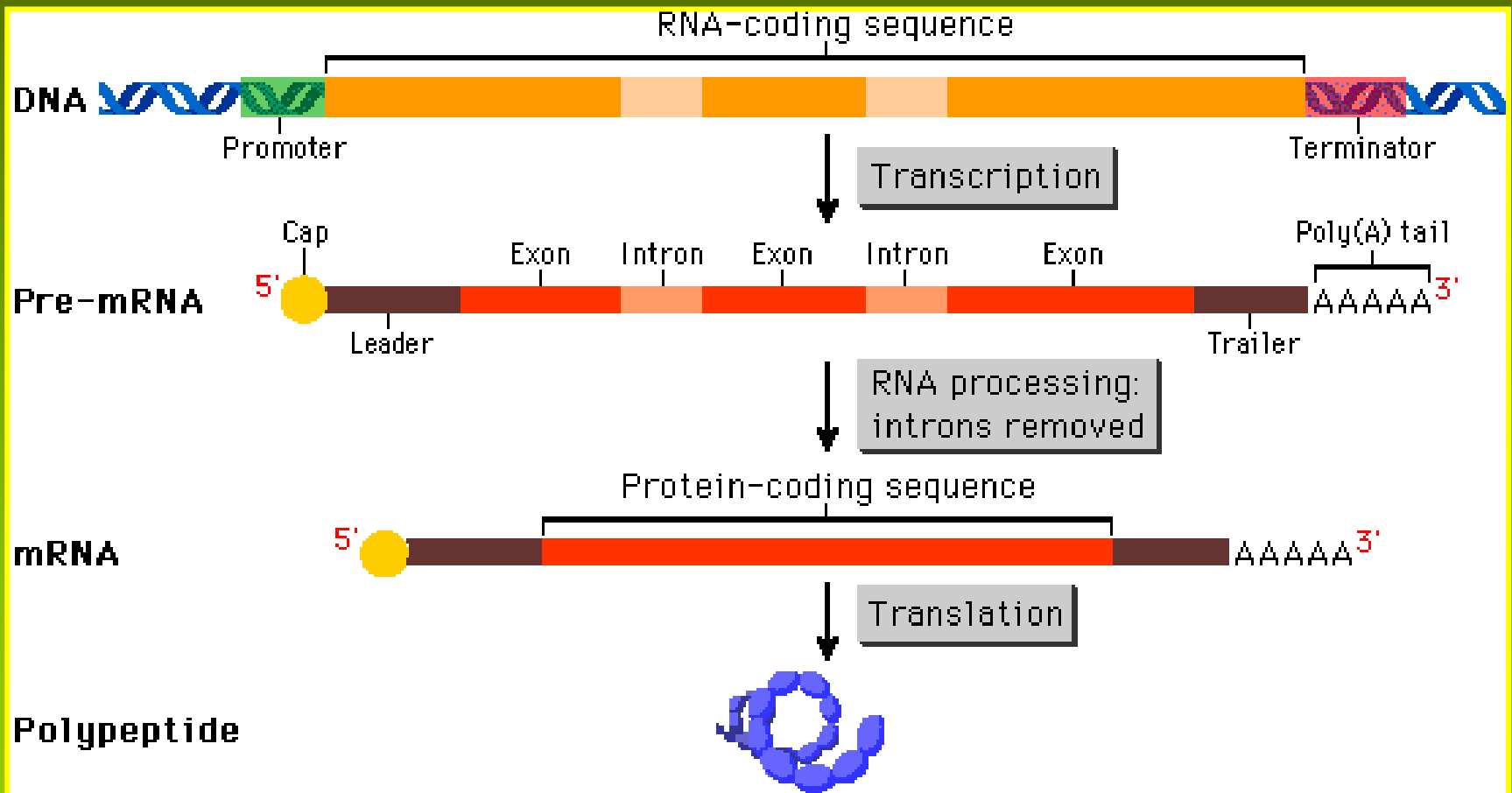
Agregado del Cap



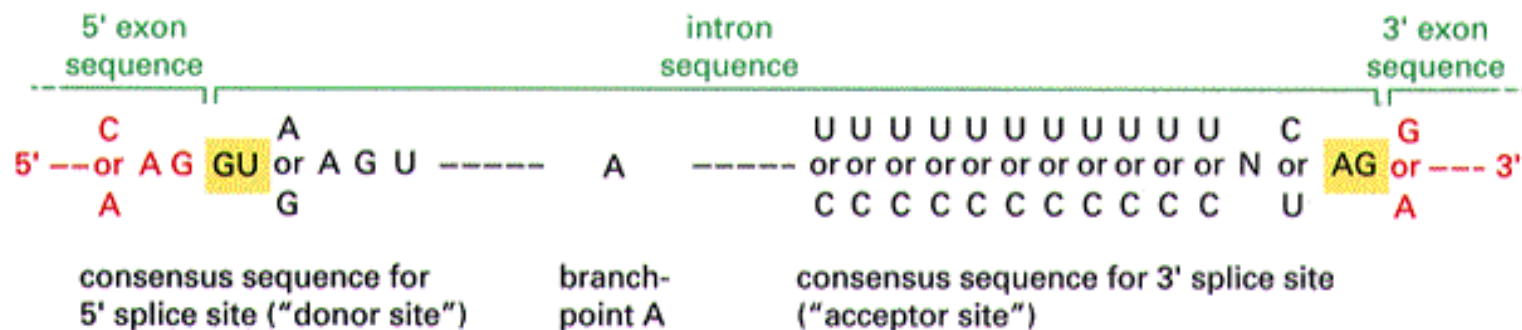
Poliadenilación



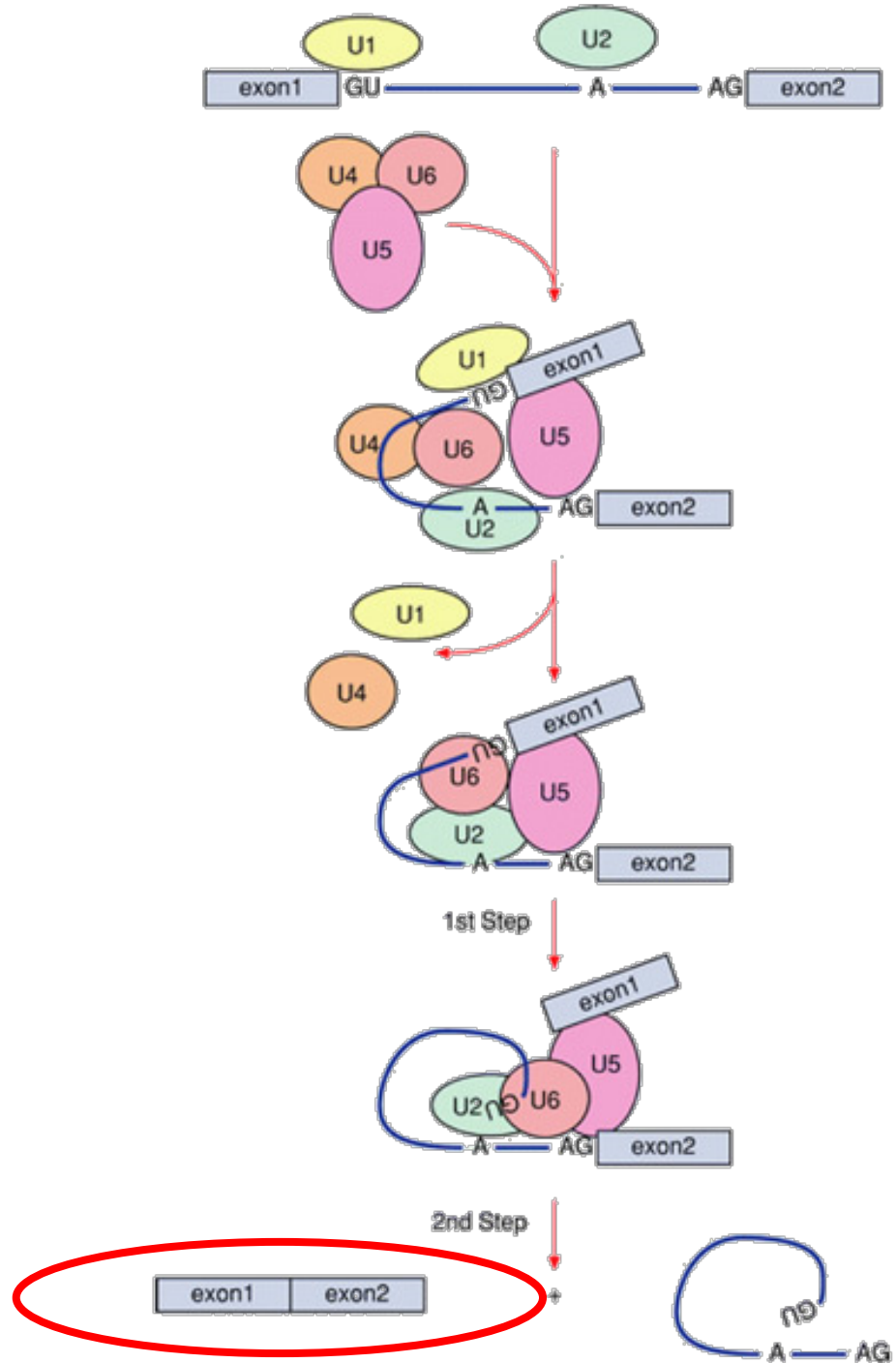
“Splicing”: “corte y empalme”



Regla GU-AG

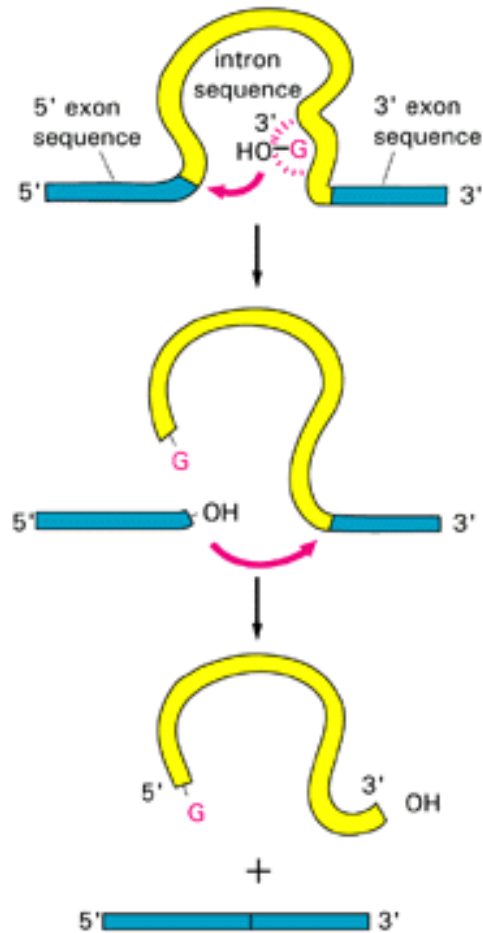


Empalmosoma (Spliceosome)

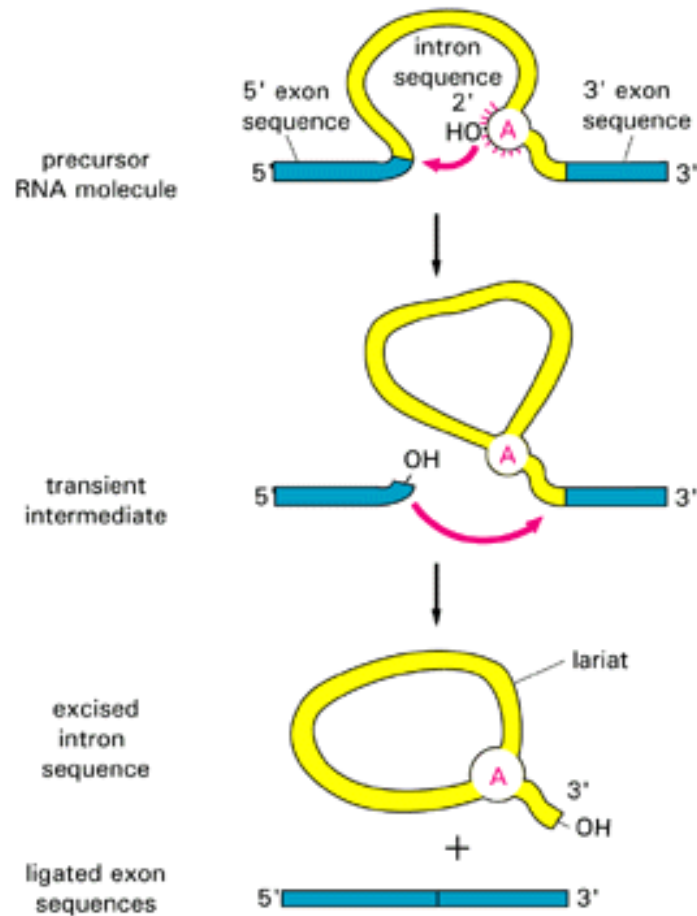


Autosplicing en Tetrahymena

Group I self-splicing intron sequences

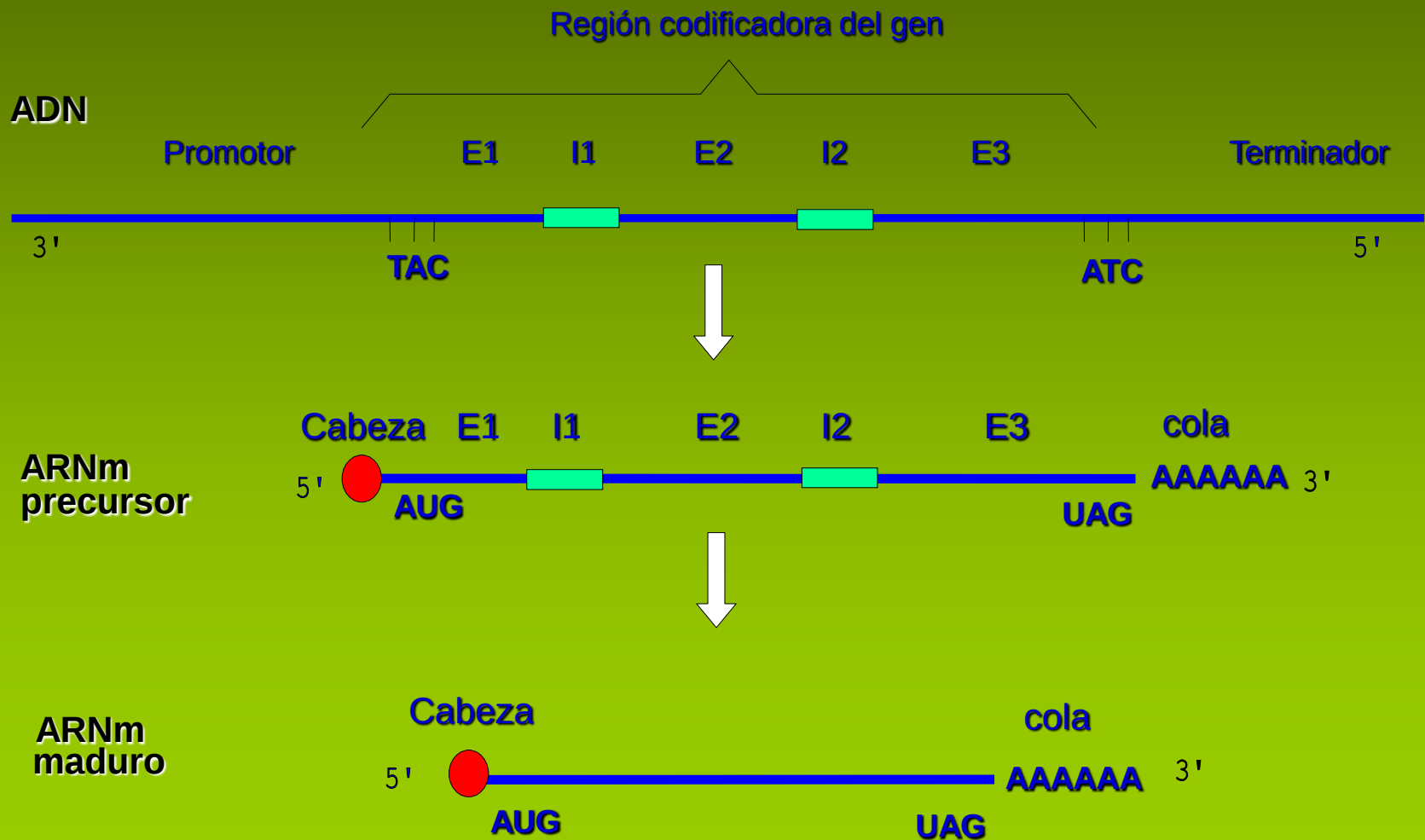


Group II self-splicing intron sequences

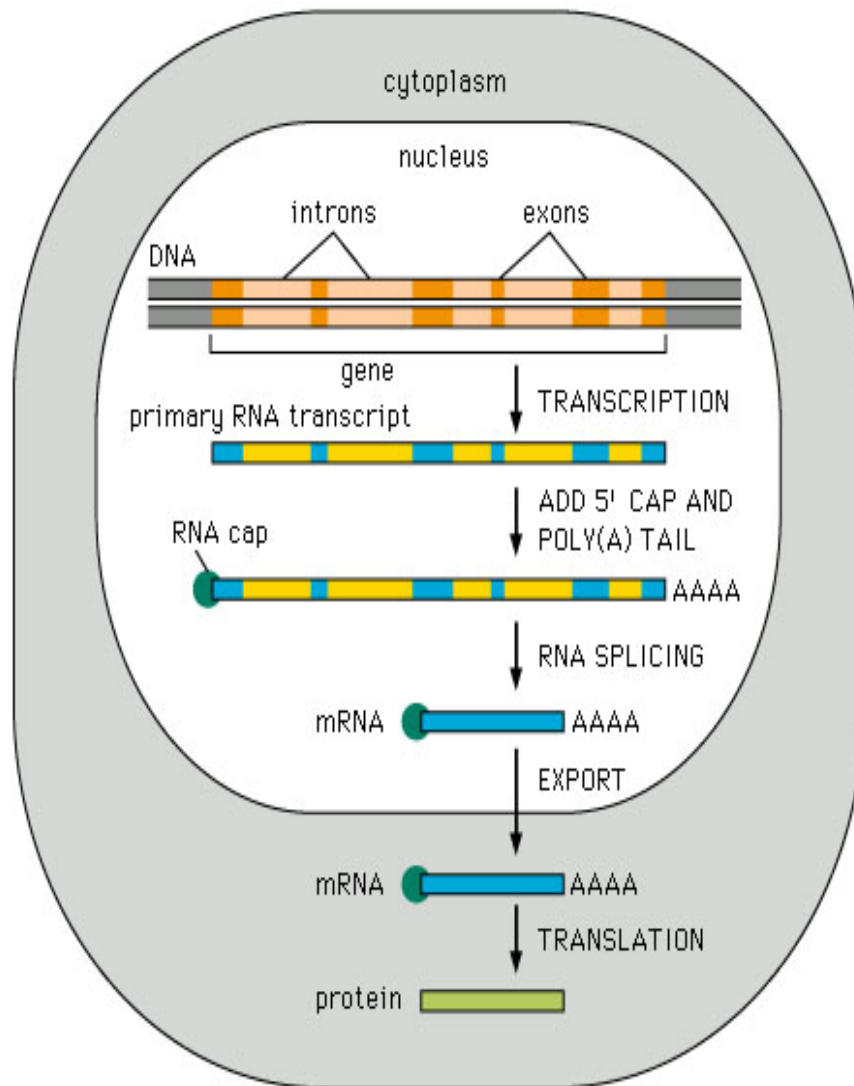


RIBOZIMA

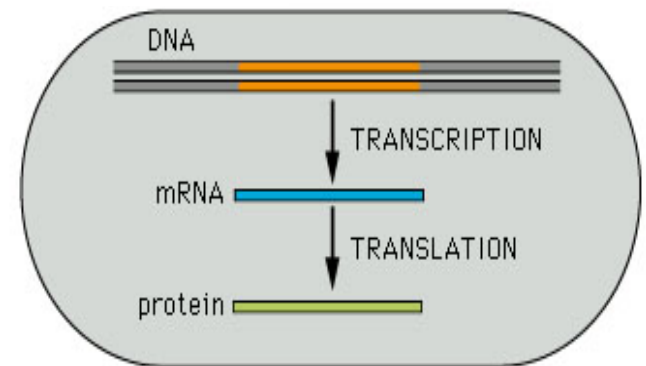
Maduración del ARNm



Eucarionte



Procarionte



1. Exon-intron-exon
2. 5' cap
3. 3' poli AAAA
4. Nucleo-citoplasma
5. 3 tipos de RNA pol.

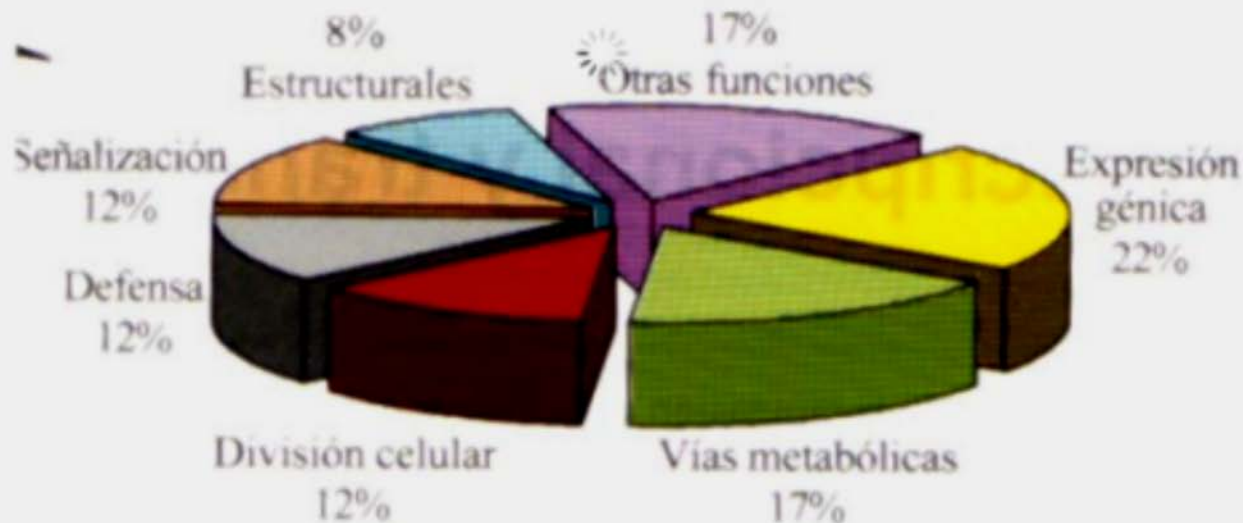
Diferencias eucariotas - procariotas

<u>Característica</u>	<u>Procariota</u>	<u>Eucariota</u>
<u>Promotor</u>	Cajas y zona operadora	Solo cajas
<u>Cistrón</u>	Policistrones	Monocistrones
<u>RNA polimerasa</u>	una sola, con 5 subunidades distintas	3 RNA polimerasas.
<u>Estabilización</u>	El RNA recién transcrito, no tiene.	Contiene, al comienzo de la cadena, 7-metil-guanosina o CAP, y al final de la cadena, una secuencia poli A.
<u>Comienzo</u>	RNA pol, se autoacopla al promotor	RNA pol, necesita la presencia de proteínas de iniciación, que se unan antes que ella al ADN.
<u>Intrones</u>	No tiene	Tiene y se eliminan mediante splicing (corte y empalme).
<u>Lugar de acción</u>	Inmediatamente, al ser creado	En el citoplasma.

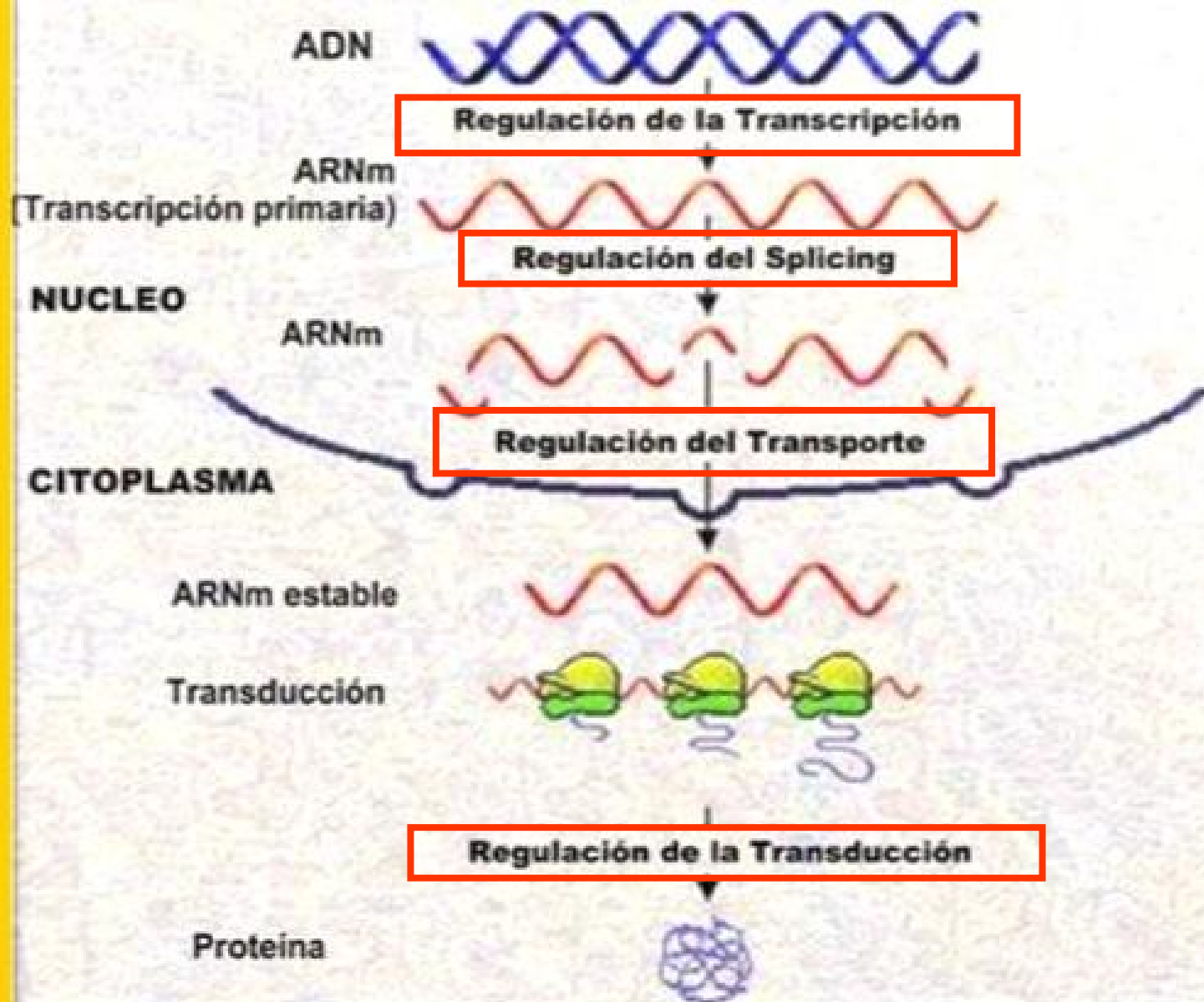
- Diferentes tipos células de un organismo multicelular contienen el mismo DNA
- Diferentes tipos de células sintetizan diferentes sets de proteínas
- Una célula puede cambiar la expresión de sus genes en respuesta a sus requerimientos metabólicos y exigencias ambientales

Genes constitutivos y genes regulados

Funciones de las proteínas codificadas por los genes humanos



Niveles de Regulación de la Expresión Genética en Eucariotes



Regulación de la expresión génica en eucariotas

Regulación a nivel transcripcional.

1. Selección del gen que se transcribe

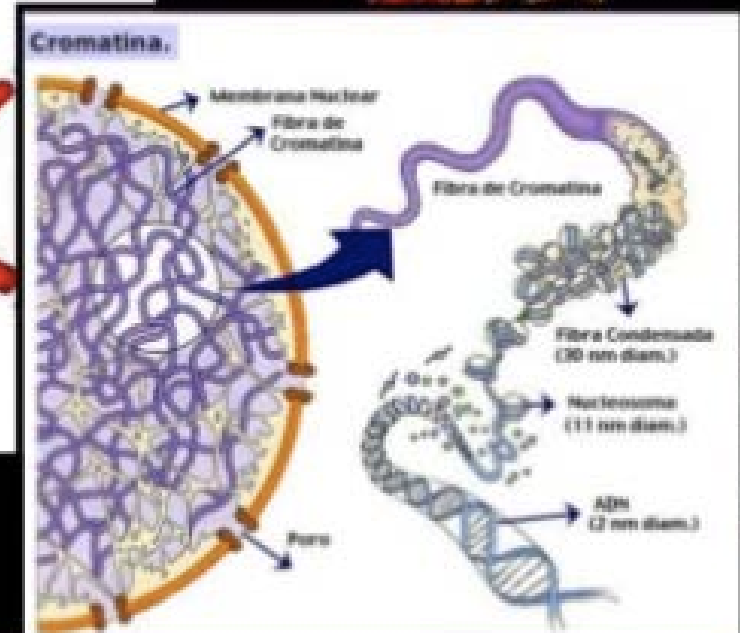
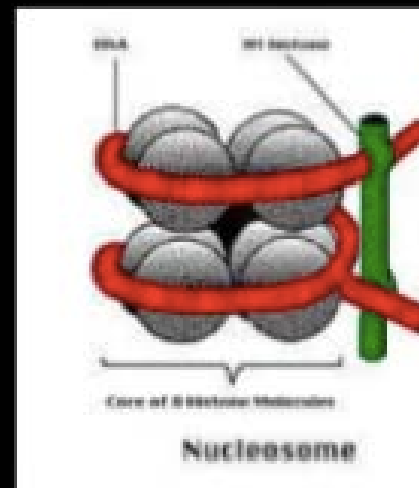
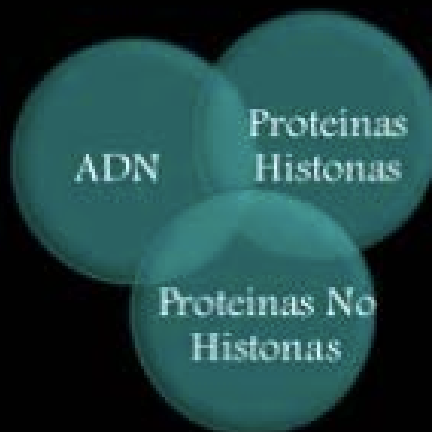
2. Modificación de la tasa de expresión

3. Uso de promotores alternativos

Independientemente del estado de la maquinaria intrínseca de la transcripción (ARN polimerasa) y sus factores de transcripción; la disponibilidad del gen para ser transcrito depende de otros factores como son: **estructura de la cromatina** y **grado de metilación del ADN**



Cromatina



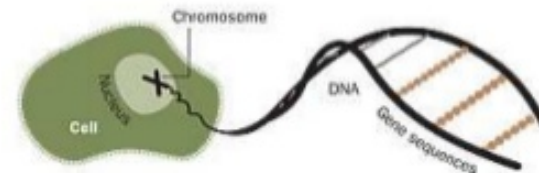
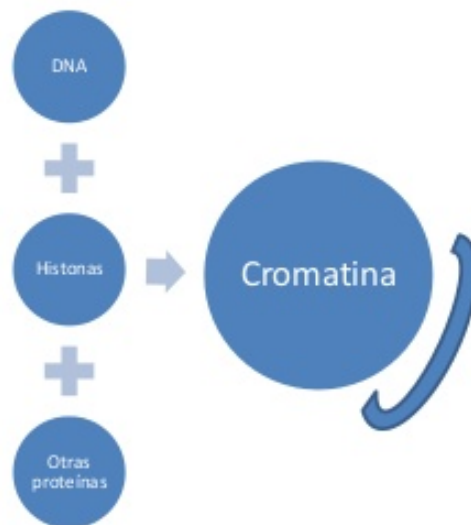
Esquemas extraídos de The Medical Biochemistry.

Control Epigenético de la expresión génica

Epigenética

- **Definición:**

- Cambios heredables de la expresión génica que ocurren sin que se presenten modificaciones en la secuencia de DNA

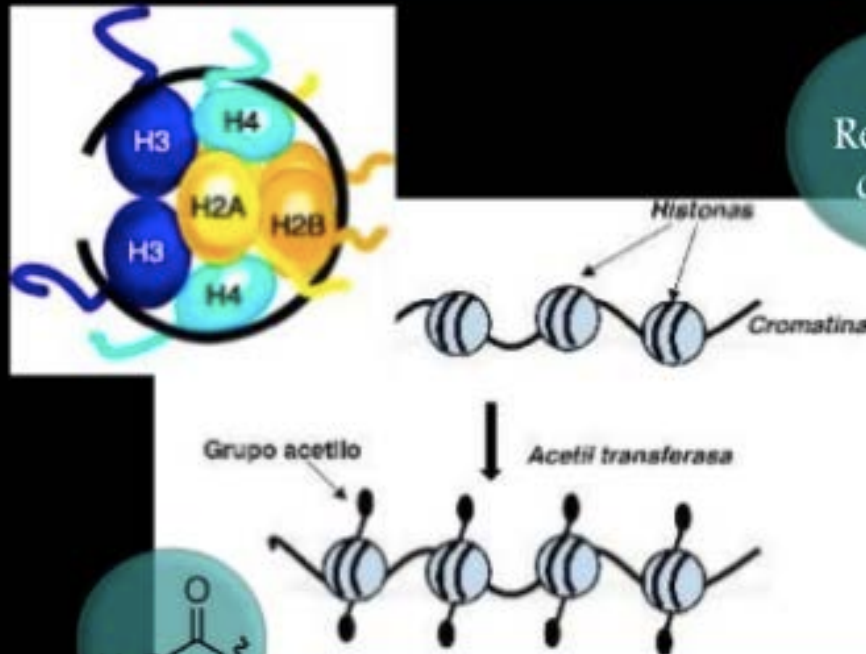


Información que regula la expresión génica en respuesta a señales ambientales

Control Epigenético

ACETILACION DESACETILACION

Modificación covalente de determinados residuos de aminoácidos de las histonas.



Esquemas extraídos de The Medical Biochemistry.

Histonas

Residuos
de Lys

La acetilación disminuye la carga positiva de las histonas y su interacción electrostática con el ADN.

Control Epigenético

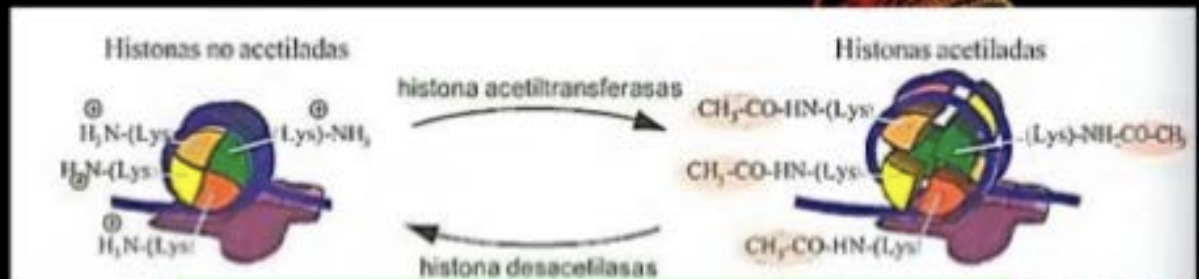
Complejos enzimáticos encargados de acetilar/desacetilar las histonas

Acetiltransferasas de Histonas
(HAT)

Desacetilasas de Histonas
(HDAC)

HAT
citosólicas

HAT
nucleares



Esquema extraído de Luque, Biología Molecular e Ingeniería Genética.

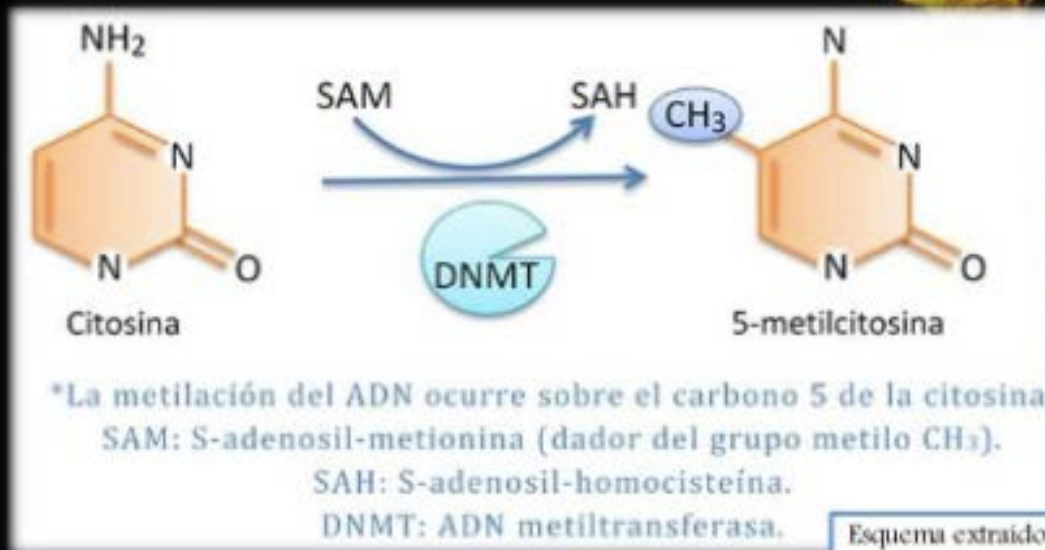
La acetilación del nucleosoma es crítica para la interacción del nucleosoma con otras proteínas..

Control Epigenético

METILACION

Modificación covalente de grupos metilo en las bases.

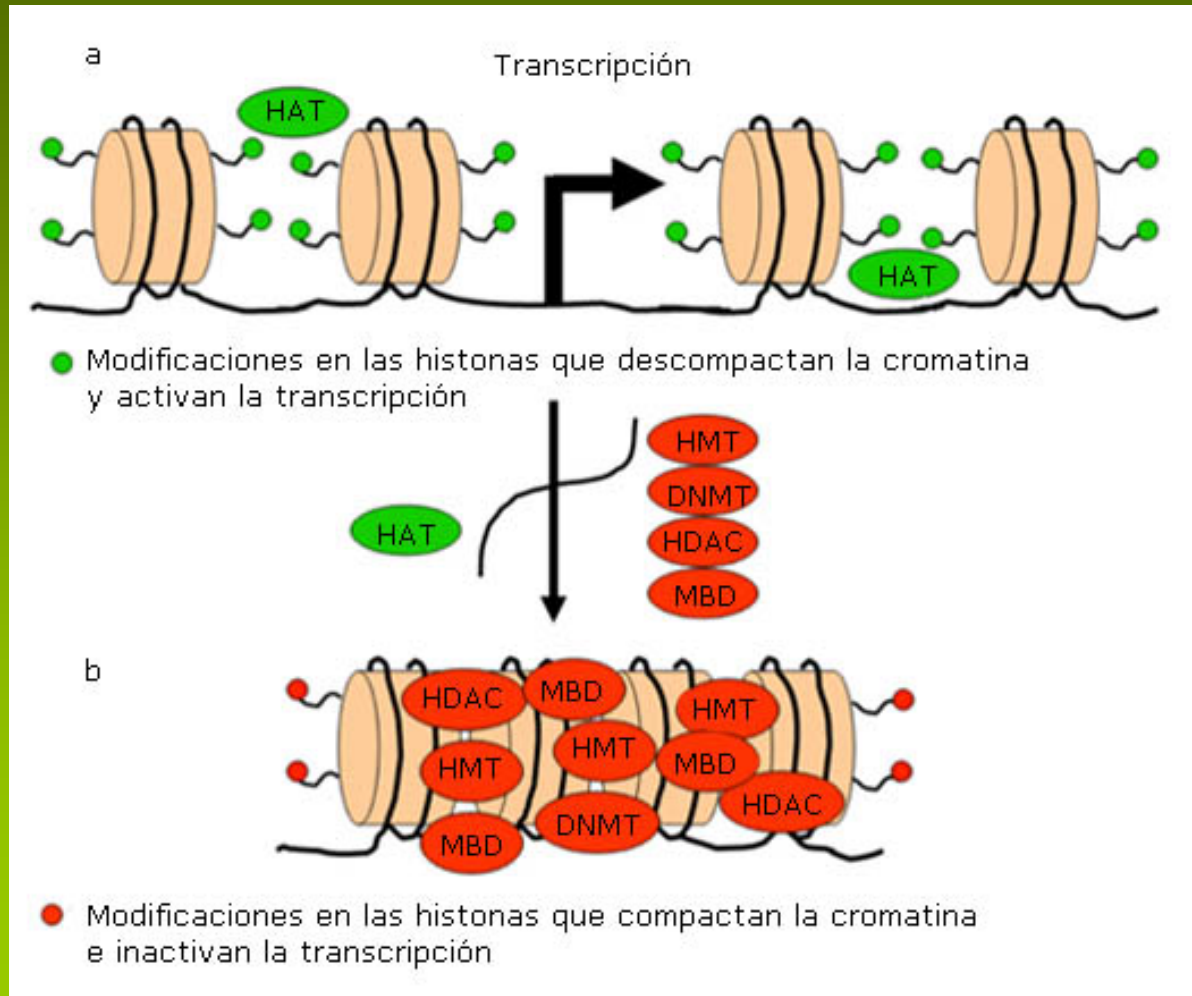
Residuos de Citosina del extremo 5'



Esquema extraído de The Medical Biochemistry .

De los procesos de metilación se encarga una ADN metiltransferasa o metilasa.
El proceso de desmetilación lo cataliza una desmetilasa que reconoce la secuencia CpG^m

Control Epigenético



a- Activación de la Transcripción.

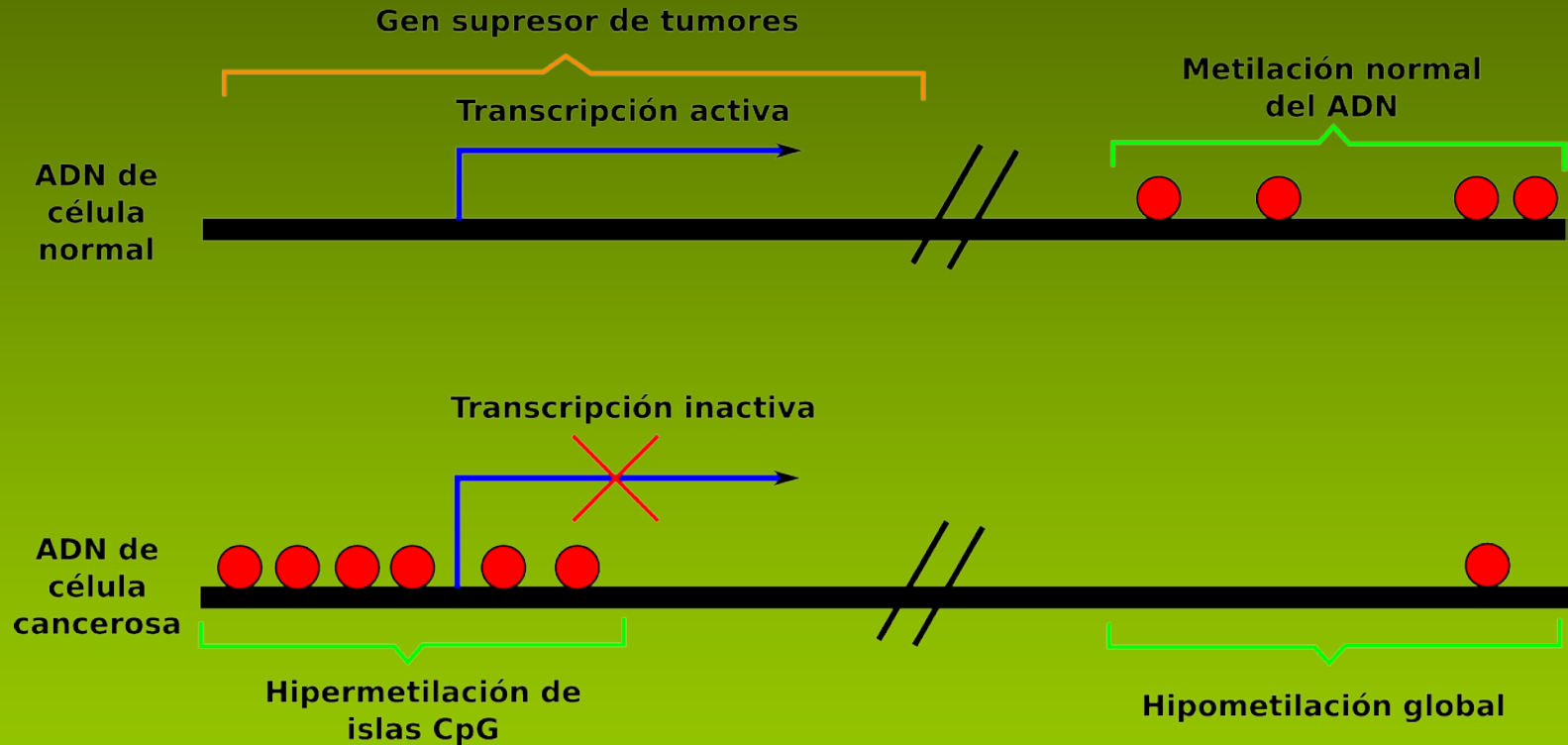
HAT: histonas acetil transferasas

b- Silenciamiento Génico.

HDAC: desacetilasas de histonas

Conlleva al reclutamiento de: histonas metil transferasas (HMT), DNA metil transferasa (DNMT) y proteínas de unión a citocinas metiladas (MBD)

Control Epigenético y Cáncer



Regulación de la expresión génica en eucariotas

Regulación a nivel transcripcional.

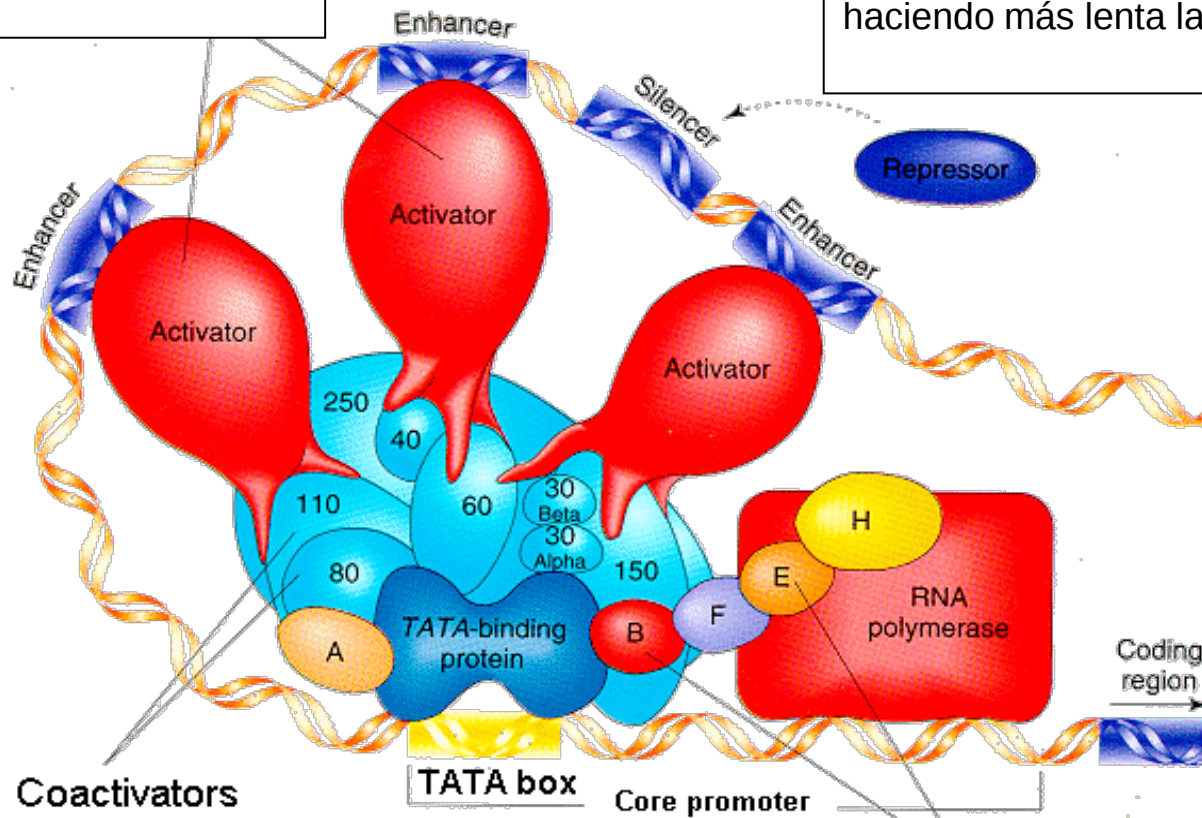
1. Selección del gen que se transcribe

2. Modificación de la tasa de expresión

3. Uso de promotores alternativos

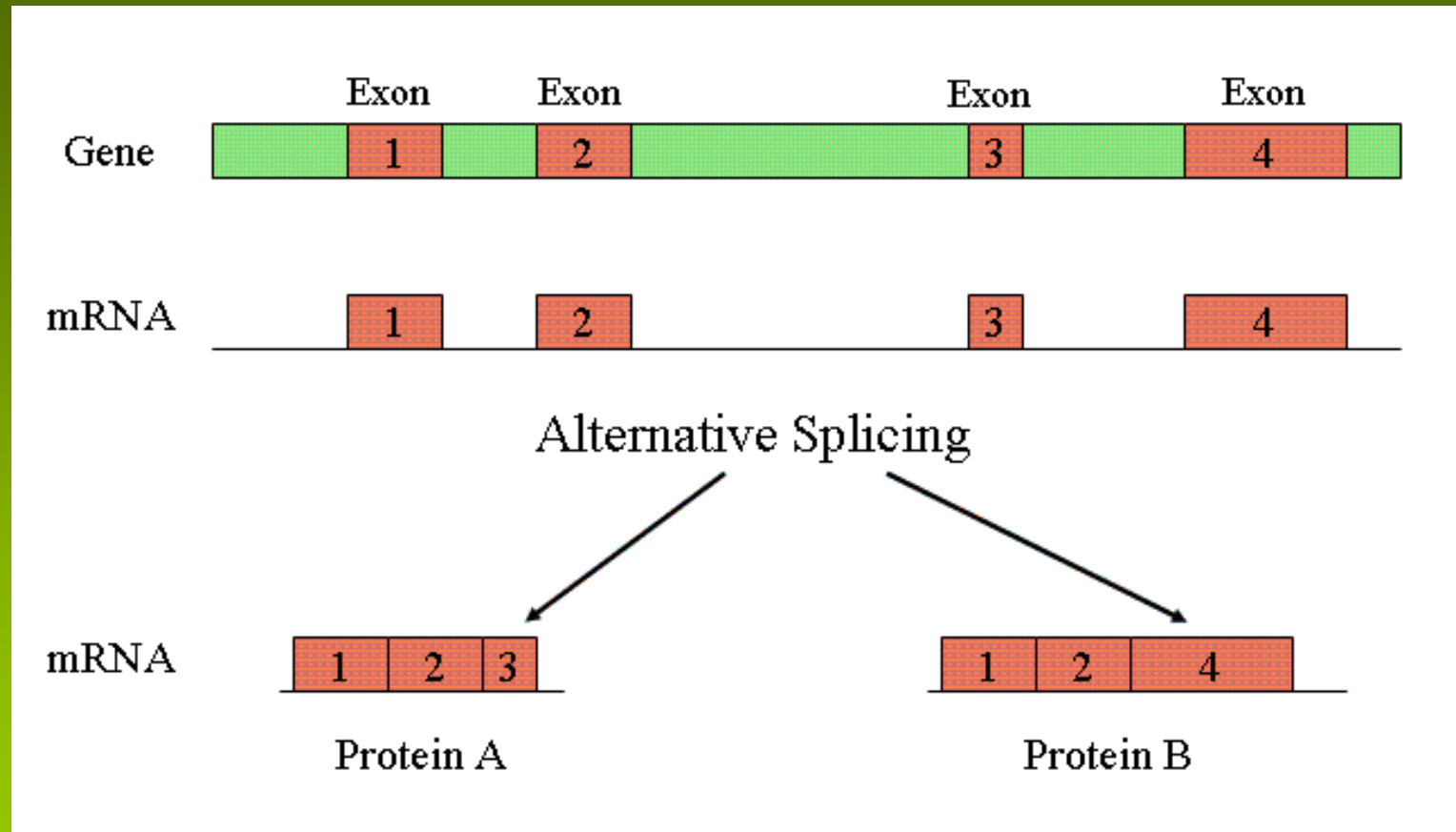
Activadores: proteínas que se unen al ADN en las secuencias conocidas como enhancers. Los activadores ayudan a determinar cuales genes serán encendidos y la tasa de transcripción que estos tendrán.

Represores: Proteínas que se unen al ADN en los sitios conocidos como silenciadores. Estos interfieren con el funcionamiento de los activadores, anulando o haciendo más lenta la transcripción.



Factores basales de transcripción: son elementos esenciales para la transcripción, pero por sí mismos no pueden incrementar o disminuir la tasa de transcripción.

Regulación post-transcripcional



- Distintas formas de una proteína a partir de un mismo gen.
- Maduración alternativa constitutiva (varias versiones de la proteína) y Maduración alternativa regulada (proteínas reguladoras).

VIDA MEDIA Y DEGRADACIÓN DEL mRNA: control en la degradación del mRNA

-Tiempo de permanencia mRNA en la cell → cantidad de proteína sintetizada

Modificación de ARNr

